

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ ДУ "ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН ім. В.П. Комісаренка НАМН УКРАЇНИ"

ISSN 1680-1466
Індекс 74172

Ендокринологія

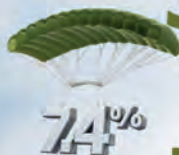
E N D O K R Y N O L O G I A

ТОМ 21
№ 4
2016

Один раз на добу

ТРЕСІБА

УЛЬТРАТРИВАЛА ДІЯ
ПОНАД 42 ГОДИНИ^{3,4}



ЗНИЖЕННЯ HbA_{1c} під КОНТРОЛЕМ

- Досягнення цільового HbA_{1c}^{1,2}
- Менший ризик нічних гіпоглікемій порівняно з інсуліном гларгін 100 Од^{1,2}
- Один раз на добу у зручному режимі³

7.0%

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТРЕСІБА ФЛЕКСТАЧ (TRESIBA FLEXTOUCH):*

Реєстраційне посвідчення в Україні: UA/14264/01/01, Наказ МОЗ України №124 від 06.03.15. **Склад:** діюча речовина: інсулін деглудек; 1 мл розчину містить 100 ОД інсуліну деглудек вироблений за технологією рДНК в *Saccharomyces cerevisiae* (еквівалентно 3,66 мг інсуліну деглудек). 1 попередньо наповнена шприц-ручка містить 3 мл, що еквівалентно 300 ОД інсуліну деглудек. **Допоміжні речовини:** гліцерин, метакрезол, фенол, цинку ацетат дигідрат, кислота хлористоводнева (для корекції pH), натрію гідроксид (для корекції pH), вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. **Код АТХ** A10A E06. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до інсуліну деглудек або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дозування Тресіба ФлексТач – препарат базального інсуліну ультратривалої дії для підшкірного введення один раз на добу в будь-який час дня, бажано в один і той же час. Необхідна доза

визначається з урахуванням одиниць дії. Шприц-ручка препарату Тресіба ФлексТач 100 ОД/мл дозволяє вводити дозу від 1 до 80 одиниць на ін'єкцію з кроком в 1 одиницю. **Гнучкість у виборі часу введення препарату.** У тих випадках, коли введення в один і той самий час доби неможливе, можливе введення в інший час, але інтервал мінімум 8 годин між ін'єкціями повинен бути завжди витриманий. Пацієнтам, що забули своєчасно ввести дозу, рекомендується ввести її одразу, як вони про це згадали, а потім повернутися до звичайного режиму введення – один раз на добу. **Побічні реакції.** За частотою виникнення ці реакції було розподілено на ті, що виникають дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), з невідомою частотою (не можна визначити на основі наявних даних). **З боку імунної системи:** рідко – реакції гіперчутливості, кропив'янка. **З боку харчування та обміну речовин:** дуже часто – гіпоглікемія. **З боку шкіри і підшкірної клітковини:** нечасто – ліподистрофія. **Генералізовані порушення і порушення в місцях ін'єкцій:** часто – реакції в місці введення; нечасто – периферичний набряк. **Термін придатності.** 2,5 року. **Умови зберігання.** Зберігати у холодильнику при температурі 2-8 °C (не надто близько від морозильної камери). Не заморозувати.

Для захисту від дії сонячного світла зберігайте шприц-ручку з надітим ковпачком. Шприц-ручку після першого використання не слід зберігати у холодильнику. Зберігати протягом 8 тижнів при температурі не вище 30°C. Після кожної ін'єкції шприц-ручку слід знову закривати ковпачком з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Примітки: 1. Rodbard HW, et al. on behalf of the BEGIN Once Long Trial Investigators. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *DIABETIC Medicine* 2013;30(11):1298-304. 2. Bode BW, et al. on behalf of the BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *DIABETIC Medicine* 2013;30(11):1293-297. 3. Tresiba (summary of product characteristics). Bagsvaerd, Denmark: Novo Nordisk A/S; January 2015. 4. Jonassen I, et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharmaceutical Research*. 2012;29(8):2104-2114.

*Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією до застосування препарату перш ніж застосовувати або призначати препарат.

Представлена інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях призначених для спеціалістів охорони здоров'я а також для поширення на конференціях, симпозіумах, семінарах з медичної тематики.

** Ново Нордиск

*** Тресіба - інсулін деглудек (технологія рДНК) для підшкірного введення



changing
diabetes®

Представництво компанії Ново Нордиск А/Т
Україна, 04070, м. Київ, вул. П. Сагайдачного, 29/1
Телефон: (044) 581 12 60, факс: (044) 581 12 68
www.novonordisk.ua www.novonordisk.com
www.diabet.org.ua

TRESIBA***
insulin degludec [rDNA origin] injection

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

2016

TOM 21, № 4
VOLUME 21, No. 4

Науково-практичний медичний журнал
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік



Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ
Kyiv

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2016
© Видавничий дім Медкнига, 2016

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

2016

Том 21, №4

Volume 21, No. 4

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine»

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 14099-3070 ПР від 17.06.2008

Наказом МОН України від 07.10.2015 р. № 1021 журнал внесено до

Переліку наукових фахових видань України (медичні та біологічні науки)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [головний редактор]

КВАЧЕНЮК А.М., СОКОЛОВА Л.К. [заступники головного редактора з клінічної ендокринології]

МИКОША О.С. [заступник головного редактора з експериментальної ендокринології]

ГИРЯВЕНКО О.Я. [відповідальний секретар]

Богданова Т.І., Боднар П.М., Большова О.В., Гульчій М.В., Єфімов А.С., Зубкова С.Т., Караченцев Ю.І.,

Коваленко А.Є., Ковзун О.І., Корпачев В.В., Кравченко В.І., Лучицький Є.В., Маньковський Б.М.,

Науменко В.Г., Орленко В.Л., Полторак В.В., Пушкарьов В.М., Резніков О.Г.

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Боцюрко В.І. (Івано-Франківськ), Вендзилович Ю.М. (Львів), Власенко М.В. (Вінниця), Войнілович В.О. (Чернігів),

Кирилюк М.Л. (Київ), Ларін О.С. (Київ), Мельниченко Г.О. (Російська Федерація), Нагатакі Ш. (Японія),

Спринчук Н.А. (Київ), Ткач С.М. (Київ), Томас Дж. (Велика Британія),

Хатч М. (США), Шестакова М.В. (Російська Федерація), Ямашіта С. (Японія)

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,

вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна

тел.: (044) 430-36-94, факс: (044) 428-19-96

E-mail: iem_admi@bigmir.net

Повнотекстову версію журналу представлено на сайті <http://www.endokrynologia.kiev.ua>

Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки

ім. В.В. Вернадського для вільного доступу в режимі on-line

Затверджено до друку вченою радою ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин

ім. В.П. Комісаренка НАМН України» 25.11.2016 р. (протокол № 13)

Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. За точність викладеного матеріалу відповідає автор публікації.

Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій та інших матеріалів дозволено тільки згідно з попередньою письмовою згодою редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищено.

Видавець: Видавничий дім Медкнига, www.medkniga.kiev.ua

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців видавничої продукції ДК №3066 від 20.12.2007

Керівник проекту — О.П. Влас, тел. (066) 785-11-56

Відділ маркетингу — Т.Г. Овчаренко (066) 753-81-78, (067)-847-85-05

Адреса: вул. Сирецька, 31, м. Київ, 04073, Україна

Тел./факс: (044) 485-15-86

Підписано до друку 30.11.2016. Наклад 4000 прим.

Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл. - вид. арк.

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2016

© Видавничий дім Медкнига, 2016

Діаліпон® Турбо

меглюмінова сіль α -ліпоєвої кислоти

ЯКІСТЬ ВІДЧУТТЯ



**Нова форма Діаліпону
для патогенетичного
лікування полінейропатії
різного генезу!**



- абсолютна зручність використання²
- уникнення водного навантаження у пацієнтів із супутньою патологією серцево-судинної системи²
- зняття болю, печіння, заніміння при полінейропатії різного генезу¹
- безпечна меглюмінова сіль альфа-ліпоєвої кислоти³

флакони
по 50 мл

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ДІАЛІПОН® ТУРБО

Склад: діюча речовина: thioctic acid; 1 мл розчину містить меглюмінової солі альфа-ліпоєвої кислоти 23,354 мг, що відповідає 12 мг альфа-ліпоєвої кислоти; допоміжні речовини: меглюмін, поліетиленгліколь 300 (макрогол 300), вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Код АТС A16A X01.

Клінічні характеристики.

Показання. Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії.

Протипоказання. Гіперчутливість до препарату або до одного з його компонентів; стани, які можуть призвести до лактоацидозу (серцева та дихальна недостатність, гостра фаза інфаркту міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, дегідратація, хронічний алкоголізм тощо); дитячий вік, вагітність та годування груддю.

Побічні реакції.

З боку нервової системи та органів чуття: дуже рідко можливі судом, диплопія, зміна або порушення смакових відчуттів. З боку системи крові: геморагічне висипання (пурпура), тромбоцитопенія. Алергічні реакції: кропив'янка або екзема в місці ін'єкції, системні алергічні реакції, які можуть призвести до розвитку анафілактичного шоку.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед застосуванням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування.

Література: 1. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. Diabetic Medicine 2004; 21: 114-21. 2. Інструкція до препарату. 3. Rischmiller-Winzen H. et al., D-200557/8500000023. «Лекарственные формы тиоктовой кислоты» Корпачев В.В., Борщевская М.И., Фармакология, 6/2005.

Особливості застосування.

Під час застосування препарату Діаліпон® Турбо використовують світлозахисні чорні пакети, які одягають на флакон. При проведенні терапії препаратом Діаліпон® Турбо хворим на цукровий діабет необхідний регулярний контроль рівня глюкози в крові. В окремих випадках потрібно зменшити дози цукрознижувальних засобів, щоб запобігти розвитку гіпоглікемії. Під дією алкоголю знижується терапевтична активність альфа-ліпоєвої кислоти, тому слід утримуватися від вживання алкоголю під час лікування Діаліпоном® Турбо.

Умови зберігання. Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 50 мл у флаконі зі скла. По 1 або 10 флаконів у паці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Фармак».

Місцезаходження. Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.



ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе, 63, м. Київ,
04080, Україна, тел.: +38 (044) 496 87 87,
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua

Керуй
своїм настроєм!

Вітаксон®

Vitaxon

НОВЕ ЖИТТЯ НЕРВОВИХ КЛІТИН

БЕЗ РЕЦЕПТА

- ✓ потужна нейротропна дія^{1, 2}
- ✓ ефективне усунення болю^{3, 4, 5}
- ✓ запобігає розвитку ускладнень
цукрового діабету^{6, 7}



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

Література: 1. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли. Под редакцией Н.Н. Яхно. Москва, издательство РАМН, 2008. 32 с. 2. Mooney S., Leudorf J.E. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity. Molecules. 2009. T.14. p. 329-51. 3. Dordain G, Aumaitre O, Eschaliere A, Decamps A. Vitamin B12, an analgesic vitamin? Critical examination of the literature. Acta Neurol Belg. 1984 Jan-Feb; 84(1):5-11. 4. Journal. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins. Schmerz. 1998 Apr; 12(2):136-41. 5. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? А.Б. Данилов, д.м.н., проф., кафедры нервных болезней ФПО 1 МГМУ. 6. Haupt E., Ledermann H., Kopcke W.: Benfotiamin in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP-Study). Int. J. Clin. Pharmacol. and Therap., Vol. 43, 2 (2005) 71-77. 7. Haupt E.: 4th International Symposium on Diabetic Neuropathy, Noordwijkerhout (1997).

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ВІТАКСОН®, таблетки

Склад лікарського засобу: діючі речовини: бенфотіамін, піридоксину гідрохлорид; 1 таблетка містить бенфотіаміну 100 мг у перерахуванні на 100% суху речовину, піридоксину гідрохлориду 100 мг у перерахуванні на 100% суху речовину. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Вітамін В1 в комбінації з вітаміном В6. Код АТС A11D B. **Показання для застосування.** Симптоматична терапія захворювань нервової системи різного походження, в тому числі полінейропатії (діабетична, алкогольна), системній неврологічній захворювання, зумовлені доведеним дефіцитом вітамінів В1, В6. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Дитячий вік. **Побічні реакції.** У рідкісних випадках — шкірні висипання, свербіж, диспептичні явища, шоківий стан. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері. По 3 або 6 блистерів, вкладених у пачку. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Назва і місцезнаходження виробника.** ПАТ «Фармак», Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63. **Регістраційне посвідчення №** UA/10507/02/01 від 25.08.2015



ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе 63, м. Київ,
04080, Україна, тел.: +38 (044) 496 87 87,
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 287 Приоритетные аспекты сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа: промежуточные результаты первого всеукраинского многоцентрового исследования ДіаДЕЯ

Корпачева-Зинич О.В., Лукашевич П.Ю., Кушнарева Н.Н., Гурина Н.М., Ковальчук А.В., Прибила О.В., Шишкань-Шишова К.А., Корпачев В.В., Залищук Е.В.

- 303 Значение маркера Growth differentiation factor 15 как фактора риска у больных сахарным диабетом 2-го типа с острым коронарным синдромом

Копица Н.П., Вишневская И.Р., Петюнина О.В., Титаренко Н.В., Гилева Я.В., Литвин Е.И.

- 309 Стан когнітивної функції та депресивні розлади у хворих зрілого віку із цукровим діабетом 2-го типу залежно від виду цукрознижувальної терапії

Жердьова Н.М.

- 315 Характеристика репаративного процесу після хірургічних втручань на щитоподібній залозі з використанням електрозварювання біологічних тканин

Кваченюк А.М., Сук Л.Л., Антонів В.Р.

- 321 Тестостеронзамісна терапія у чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу із синдромом недостатності тестостерону

Лучицький В.Є., Лучицький Є.В., Тронько М.Д.

- 327 Дослідження терапевтичних ефектів введення рекомбінантних молекул днк, що містять цільовий ген препроінсуліну людини, на моделях стрептозототиніндукованого діабету у мишей і щурів

Тронько М.Д., Калинська Л.М., Топорова О.К., Ковзун О.І., Гулько Т.П., Кордюм В.А.

ORIGINAL PAPERS

- 287 Priority aspects of the glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes: the interim results of the first national multi-center study DiaDEYa (The study was conducted as part of the Ukrainian project to improve the quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus)

Korpacheva-Zynych O.V., Lukashevych P.Y., Kushnareva N.N., Gurina N.M., Kovalchuk A.V., Prybyla O.V., Shyshkan-Shyshova K.A., Korpachev V.V., Zalishchuk K.V.

- 303 Significance of marker Growth differentiation factor 15, as a risk factor in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome

Kopytsya M.P., Vyshnevskaya I.R., Petyunina O.V., Tytarenko N.V., Hil'ova Ya.V., Lytvyn O.L.

- 309 Status of cognitive function and depressive disorders in patients with type 2 diabetes in adulthood, depending on hypoglycemic therapy

Zherdova N.M.

- 315 Characteristic of reparative processes after thyroid surgery by electric welding of biological tissues

Kvachenyuk A.M., Suk L.L., Antoniv V.R.

- 321 Testosterone replacement in therapy of men with type 2 diabetes and testosterone deficiency syndrome

Luchitsky V.Ye., Luchitsky Ye.V., Tron'ko N.D.

- 327 Study of the therapeutic effects of administration of recombinant dna molecules containing the target gene of human preproinsulin on models of streptozotocin-induced diabetes in mice and rats

Tronko M.D., Kalynska L.M., Toporova O.K., Kovzun O.I., Hulko T.P., Kordyum V.A.

Зміст/ Table of contents

КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

336 Diabetes mellitus and hyperhomocysteinemia

*Kryvovvaz Yu.O., Vlasenko M.V.***ЛЕКЦІЇ**339 Хирургическое лечение вторичного гиперпаратиреоза при хроническом заболевании почек
Консенсус европейского общества эндокринных хирургов*Коваленко А.Е., Люткевич А.В., Таращенко Ю.Н.*

359 Артропатії у хворих на цукровий діабет: сучасні принципи лікування (частина 2)

Орленко В.Л.

366 Інсулін деглудек – нові можливості та рішення в лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом

Соколова Л.К., Островерхова Г.В.

374 Клинические исследования по применению инсулинового инфузионного дозатора («инсулиновой помпы») для лечения сахарного диабета 1-го типа

Пастер И.П., Соколова Л.К., Тронько Н.Д.

385 Пам'яті видатних ендокринологів

387 Резолюція науково-практичної конференції «Епідеміологія, профілактика, діагностика та лікування ускладнень цукрового діабету»
Цукровий діабет і серце
(21 жовтня 2016 р., м. Київ)389 **Анонси****CLINICAL EXAMINATIONS**

336 Сахарный диабет и гипергомоцистеинемия

*Кривовяз Ю.А., Власенко М.В.***LECTURE**

339 Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease (literature review and own data). The consensus of the European Society of Endocrine Surgeons (6th Workshop of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES), May 28th-30st 2015, Varna, Bulgaria)

Kovalenko A.E., Lyutkevich O.V., Tarashchenko Yu.M.

359 Arthropathy in patients with diabetes mellitus: modern principles of treatment (part 2)

Orlenko V.L.

366 Insulin degludec — new possibilities and solutions in Diabetes Mellitus patients treatment

Sokolova L.K., Ostroverkhova G.V.

374 Clinical trials of insulin infusion dispenser («insulin pump») use for the therapy of type 1 diabetes mellitus

Pasteur I.P., Sokolova L.K., Tronko M.D.

385 In memoriam of outstanding endocrinologists

387 Resolution of the Scientific and Practical Conference «Epidemiology, prevention, diagnosis, and treatment of diabetes mellitus complications»
Diabetes Mellitus and Heart
(October 21st, 2016, Kyiv)389 **Announcement**



Цефасель

Cefasel

Антиоксидантний щит
щитоподібної залози



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефасель.

Склад: 1 таблетка Цефасель 100 мкг містить 0,333 мг натрію селеніт * 5H₂O, що еквівалентно 100 мкг селену. Фармакотерапевтична група. Мінеральні добавки. Препарати селену, натрію селеніт. Код АТС А12С Е02. Показання для застосування. Встановлення дефіциту селену в організмі, що не може бути компенсований за допомогою їжі, профілактика селенодефіциту. У складі комплексного лікування онкологічних захворювань, серцево-судинних захворювань, запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, ревматичних захворювань, гострих респіраторних захворювань та захворювань щитовидної залози. В період вагітності та годування груддю, при фізичних навантаженнях, стресах, літньому віці, при незбалансованому харчуванні, отруєнні важкими металами, зловживанні алкоголем та тютюнопалінні. Спосіб застосування та дози. Таблетки слід приймати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини після прийому їжі. Звичайна лікувальна доза становить 300 мкг селену на добу за 3 прийоми з тривалістю лікування до 5 днів. Підтримуюча терапія – по 100 - 200 мкг селену за 1 - 2 прийоми. Профілактичні дози становлять 50 - 100 мкг селену на добу за 1 - 2 прийоми. Доза та тривалість лікування залежать від стану людини та мети застосування. Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату, інтоксикація внаслідок отруєння селеном. Побічні ефекти. Не виявлено. Р.п.: №UA/8891/01/02.



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

Діаглізид® MR

Gliclazide

ЕФЕКТИВНЕ РІШЕННЯ*

Завдання:

Провести дослідження на біоеквівалентність:

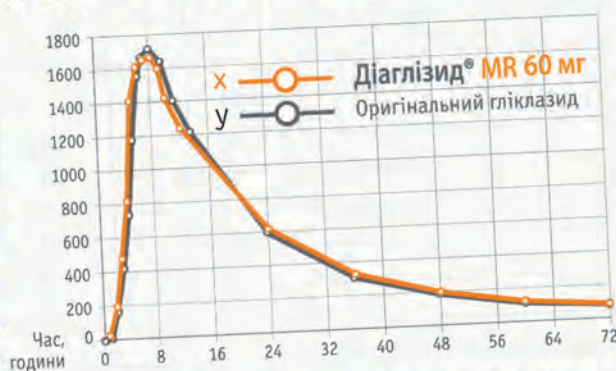
x — Діаглізид® MR

y — інший відомий гліклазид

Хід досліджу:

Довести: подібність x та y

Концентрація гліклазиду
в сироватці крові, нг/мл



Криві «концентрація—час»
гліклазиду в сироватці
крові добровольців після
одноразового перорального
прийому разової дози

Результат: При порівнянні кінцевого результату
зниження рівня глікемії в обох групах
продемонструвало, що показники
не мають між собою достовірної різниці*

Відмінно! 12

* Звіт клінічного випробування
діаглізид (гліклазид), стор. 19.



ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе, 63, м. Київ,
04080, Україна, тел.: +38 (044) 496 87 87,
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua

УКР/ПРОМО/12/2015/ДІА/ПБ/002

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Діаглізид® MR
Діюча речовина: gliclazide; 1 таблетка містить гліклазиду 30 мг або 60 мг. Лікарська форма. Таблетки з модифікованим вивільненням. Фармакотерапевтична група. Гіпоглікемізуючі препарати, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Гліклазид. Код АТС A10B B09. Показання. Цукровий діабет II типу (інсулінонезалежний) у дорослих при неможливості контролювати концентрацію глюкози в крові тільки дієтою, фізичними вправами чи зменшенням маси тіла. Попередження ускладнень цукрового діабету II типу: зниження ризику макрота мікросудинних ускладнень, зокрема нових випадків або погіршення нефропатії. Побічні реакції. Гіпоглікемія; абдомінальний біль, нудота, блювання, диспепсія, діарея та запор; висип, свербіж, кропив'янка, еритема, макропапульозні висипання, бульозний висип, синдром Стивенса—Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, ангіоневротичний набряк; анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, гранулоцитопенія; підвищення рівня ферментів печінки (АЛТ, АСТ, лужної фосфатази), гепатит (поодинокі випадки); тимчасові порушення зору можуть виникнути, особливо на початку лікування, через зміни рівня глюкози в крові; гіпонатріємія; випадки еритроцитопенії, агранулоцитозу, гемолітичної анемії, панцитопенії та алергічних васкулітів. Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 3 або 6 блістерів у паці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПАТ «Фармак». Р. п. МОЗ України: № UA/6986/01/01, № UA/6986/01/02.

* Заключний звіт — клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності препаратів Діаглізид® MR 60 мг, таблетки з модифікованим вивільненням (ПАТ «Фармак», Україна), і Діабетон® MR 60 мг, таблетки з модифікованим вивільненням («Лабораторії Серв'є Індалстрі», Франція), за участі здорових добровольців при одноразовому прийомі на фоні прийому їжі. Код дослідження: FM-GLZF, версія № 1 від 01.12.2012.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату.



Приоритетные аспекты сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа: промежуточные результаты первого всеукраинского многоцентрового исследования ДіаДЕЯ

(Исследование проведено в рамках Всеукраинского проекта для повышения качества жизни больных сахарным диабетом 2-го типа)

О.В. Корпачева-Зиных¹,
П.Ю. Лукашевич²,
Н.Н. Кушнарева¹,
Н.М. Гурина¹,
А.В. Ковальчук¹,
О.В. Прибила¹,
К.А. Шишкань-Шишова¹,
В.В. Корпачев¹,
Е.В. Залищук²

¹ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

² ПАО «Фармак»

Резюме. Цель исследования: оценка эффективности и качества лечения больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) посредством использования препарата Диаглизид® MR в виде монотерапии или в комбинации с метформином и гиполипидемической терапией. **Материалы и методы.** Открытая наблюдательная программа ДіаДЕЯ (Діаглізид® MR: Доступність, Ефективність, Якість) осуществлялась в рамках Всеукраинского проекта для повышения качества жизни больных СД 2-го типа. В исследование первоначально были включены 605 больных СД2 с уровнем HbA1c $\geq 7,0\%$, без серьезной сопутствующей патологии. Диаглизид® MR назначали пациентам в дозах от 30 мг/сутки до 120 мг/сутки. Повторные обследования проводили через 1 и 3 месяца после первого визита, при необходимости дозы препарата корректировали. К концу исследуемого периода количество участников сократилось до 529 больных (335 женщин и 194 мужчины). **Результаты.** Через 3 месяца применения Диаглизид MR в виде монотерапии или в комбинации с метформином и статинами во всех группах на фоне стабильных антропометрических показателей наблюдали существенное

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© О.В. Корпачева-Зиных, П.Ю. Лукашевич, Н.Н. Кушнарева, Н.М. Гурина, А.В. Ковальчук, О.В. Прибила, К.А. Шишкань-Шишова, В.В. Корпачев, Е.В. Залищук

улучшение состояния углеводного обмена — показатель HbA1c снизился на 1,3%. У 96 пациентов с впервые выявленным СД2 обнаружен более существенный гипогликемический эффект ($\Delta=1,56\pm0,05\%$; $\Delta\%=19\pm0,5\%$) по сравнению с результатом в общей группе ($\Delta=1,4\pm0,05\%$; $\Delta\%=15,5\pm0,5\%$; $p<0,05$). Антиатерогенный эффект терапии проявился снижением артериального давления и изменениями липидного спектра крови, особенно выраженными при приеме статинов. Сравнительный анализ продемонстрировал, что при доказанной фармакокинетической биоэквивалентности зарубежным аналогам применение отечественных препаратов гликлазида и метформина позволит существенно сэкономить денежные средства.

Выводы. Показана высокая эффективность применения препарата Диаглизид® MR как в виде монотерапии, так и в комбинации с метформином и гиполипидемическими средствами в отношении коррекции показателей углеводного обмена и липидного спектра крови.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, гликлазид, метформин, гиполипидемическая терапия, эффективность.

В настоящее время наблюдается тенденция к неуклонному росту распространенности среди населения сахарного диабета 2-го типа (СД2), тесно связанного с ожирением и синдромом инсулинорезистентности (ИР), что представляет собой значительную проблему здравоохранения большинства стран мира. СД2 характеризуется широким спектром гормонально-метаболических нарушений, вызывающих развитие тяжелых осложнений со стороны многих органов и функциональных систем организма, среди которых особое значение имеет патология сердечно-сосудистой, выделительной, нервной, опорно-двигательной систем.

Ведущими патофизиологическими механизмами развития СД2 принято считать снижение чувствительности тканей к инсулину (ИР) и дисфункцию β -клеток поджелудочной железы, что приводит к нарушению гомеостаза глюкозы в виде хронической гипергликемии, являющейся значимым фактором патогенеза неврологических, микро- и макрососудистых осложнений. Терапия пациентов с СД2 комплексная и традиционно включает в себя диету, дозированную физическую нагрузку и применение сахароснижающих средств, из которых наиболее широко используемыми являются производные сульфанилмочевины (ПСМ), принадлежащие к группе секретagogов инсулина [4, 5, 12].

В настоящее время существуют различные взгляды и рекомендации относительно назначения ПСМ в терапии СД2. Можно согласиться с мнением профессора Гарвардской медицинской школы M.J. Abrahamson о том, что «еще

рано писать эпитафию сульфаниламидным препаратам как средству второй линии при лечении метформином, поскольку большое число пациентов с СД2 могут получать пользу от их применения». Данное высказывание в полной мере относится к ситуации, когда не удастся в короткие сроки добиться целевого уровня гликемии, т.е. надлежащего снижения показателя гликированного гемоглобина (HbA1c).

В соответствии с рекомендациями совместного консенсуса Американской диабетической ассоциации и Европейского общества по изучению сахарного диабета [33, 34], назначение сахароснижающей терапии пациентам с впервые выявленным СД2 следует проводить поэтапно. Первым препаратом с момента установления диагноза является метформин. В случае недостижения целевого уровня HbA1c $\leq 7\%$ рекомендовано последовательно комбинировать прием метформина с другими сахароснижающими средствами — ПСМ (кроме глибенкламида), тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), аналогами глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГКТ-2), базальным инсулином. Существует мнение, что в случае недостаточной эффективности монотерапии метформином комбинированную терапию следует начинать как можно раньше, чтобы пациент мог достигнуть терапевтических целей [20]. В одном из систематических обзоров исследований проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности всех имеющихся классов антигипергликемических средств, применяемых

для лечения пациентов с СД2 в случае неэффективности монотерапии метформином [29]. Анализ показал, что препараты второго ряда антигипергликемической терапии (ПСМ, метглиниды, тиазолидиндионы, иДПП-4, аналоги ГПП-1, инсулины, ингибиторы альфа-глюкозидазы, сибутрамин и орлистат) способствовали клинически значимому снижению уровня HbA1c (на 0,6-1,0%).

Следует также упомянуть, что встречается достаточное количество случаев полной или частичной непереносимости пациентами метформина (невозможность достигнуть максимально рекомендуемой дозы) либо наличия противопоказаний к нему. Следовательно, при таких обстоятельствах ПСМ сохраняют свою актуальность как препараты первой линии.

Главными преимуществами ПСМ являются их выраженное гипогликемизирующее действие, низкая стоимость, простота мониторинга по сравнению с альтернативными средствами, такими как инсулин [23]. Однако в целом ряде популяционных исследований и ретроспективных анализов терапия глибенкламидом ассоциируется с достоверным повышением риска ИБС и инфаркта миокарда [25, 40], а также общей и сердечно-сосудистой смертности [26, 31, 32] в отличие от гликлазида и глимепирида. Столь отрицательные эффекты связаны с его неизбирательным взаимодействием с рецепторами сульфаниламидов SUR1 и SUR2. Активация рецепторов SUR2 приводит к поступлению в клетки ионов кальция, стимулируя секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, однако одновременно изменяется поляризация мембран кардиомиоцитов и эндотелиоцитов, блокируя калиевые АТФ-зависимые каналы, нарушая релаксацию мышечных клеток [3, 7]. Существенными недостатками ПСМ, содержащих глибенкламид, признаны также повышенный риск возникновения гипогликемий при его применении, особенно у пожилых, ослабленных или плохо питающихся пациентов, и вероятность повышения массы тела (примерно на 2 кг), что связано со стимуляцией позднего пика секреции инсулина.

Известно, что основная цель лечения СД для предотвращения поздних осложнений — тщательный контроль гликемии — не всегда легко достижима вследствие прогрессирующего снижения функции β -клеток. В исследова-

нии UKPDS у пациентов, принимавших ПСМ, отмечалось значительное (на 30%) повышение функции β -клеток в течение 1-го года с последующим постепенным снижением ее на 5% ежегодно. Через 6 лет функция β -клеток у больных, получавших ПСМ, сохранялась на 52%, в группе больных, контролировавших свое состояние с помощью диеты, — на 28%, а в группе лиц, получавших метформин, — на 38% [41]. Согласно данным литературы, назначение ПСМ позволяет не только эффективно стимулировать функцию β -клеток поджелудочной железы, но и сохранять последнюю при длительном лечении СД2 [3, 18]. Однако следует отметить, что терапия глибенкламидом более 5 лет у 25-40% больных вызывает нечувствительность к действию препарата, обусловленную уменьшением связывания с рецепторами инсулинчувствительных тканей, нарушением пострецепторного механизма, снижением активности β -клеток поджелудочной железы.

Среди ПСМ, используемых в клинической практике, особо положительными качествами выделяется гликлазид. Его молекула селективно связывается с рецепторами сульфаниламочевина SUR1 панкреатических β -клеток и не взаимодействует с рецепторами SUR2A кардиомиоцитов и SUR2B гладкомышечных клеток сосудов, соответственно гликлазид не оказывает негативного кардиотропного и вазотропного действия (в отличие от неселективного глибенкламида), что обуславливает возможность его применения при остром коронарном синдроме [5, 28].

Обратимость связывания гликлазида с рецепторами β -клеток позволяет избежать длительной хронической стимуляции секреции инсулина, которая может приводить к гиперинсулинемии, а также к истощению инсулинсекреторной функции поджелудочной железы. Он стимулирует ранний пик, а не вторую фазу секреции инсулина, что обеспечивает более физиологический профиль секреции и способствует контролю постпрандиальной гликемии. Данное свойство связано с тем, что его фармакологический эффект осуществляется путем закрытия калиевых каналов β -клеток с последующей реализацией внутриклеточных процессов, аналогичных происходящим при физиологической стимуляции секреции инсулина глюкозой [6]. Показано, что с повышением

глікемії посилюється ефект гліклазиду на секрецію інсуліна, т.е. глюкоза і гліклазид являються синергістами в стимуляції секреції інсуліна. Следовательно, гліклазид підвищує чутливість β -кліток к глюкозі, тим самим відновлюючи ранній пік секреції інсуліна, в отличие от глібенкламіда, дія якого не залежить від концентрації глюкози і продовжується навіть при низьких рівнях глюкози в крові, створюючи небезпеку розвитку гіпоглікемії. В зв'язі з таким ефектом гліклазиду пропонується застосовувати до препаратів з подібним дією термін «глюкозосенситайзер», який відображає їх важливу властивість, забезпечуючу нормалізацію порушень вуглеводного обміну.

Доказано, що застосування гліклазиду не супроводжується посиленням секреції інсуліну між прийомами їжі, з чим пов'язують його сприятливу дію на масу тіла, показателем якої є косвенним критерієм наявності гіперінсулінемії [7].

Заслужують уваги і інші ефекти гліклазиду, які цілком обґрунтовано враховувати при його застосуванні. Молекула гліклазиду представлена унікальною аміно-азабіциклооктановою циклічною структурою, забезпечуючою його здатність зв'язувати вільні радикали, тим самим протидіючи оксидативному стресу — одному з головних патогенетичних механізмів розвитку СД і його ускладнень. Крім того, гліклазид підвищує периферичну чутливість тканин к інсуліну, покращує гематологічні показники і реологічні властивості крові, позитивно впливає на систему гемостазу і мікроциркуляції, запобігає розвитку діабетическої ретинопатії. Її антисклеротичний ефект пов'язують з угніченням адгезії і агрегації тромбоцитів, нормалізацією фібринолітичної активності ендотелію, проникності судинної стінки і запобіганням утворення мікротромбів [1, 11].

В дослідженні ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) препарат гліклазид MR застосовувався в порівняльній оцінці ефективності стратегії інтенсивного контролю глікемії у хворих СД2 (середній досягнутий рівень HbA1c — 6,5%, $n=5569$) порівняно з стандартним контролем глікемії

(середній досягнутий рівень HbA1c — 7,3%, $n=5571$). В групі інтенсивного контролю досягнуто достовірне суммарне зниження відносного ризику основних макро- і мікрососудистих ускладнень на 10%, мікронасудових подій — на 14%, а також виникнення або прогресування нефропатії — на 21% при збереженні стабільної маси тіла [17].

В 2011 г. опубліковані результати спостережної програми DIAMOND (DIAMicRON MR in Daily practice) по оцінці ефективності і безпеки терапії пролонгованою формою гліклазиду в повсякденній клінічній практиці. В дослідженні були включені 394 пацієнта з незадовільним контролем СД2. Через 6 місяців лікування (в монотерапії у 30% або комбінації у 70% пацієнтів) цільовий рівень HbA1c < 7% досягнутий в 64,7% випадків, з них HbA1c < 6,5% — в 30,71%. Продемонстровано високу сахароснижальну ефективність і хорошу переносимість терапії з низьким ризиком гіпоглікемії і серйозних небажаних явищ. Крім того, відзначалося достовірне зниження маси тіла, рівня систолічного і діастолічного АД, зафіксовані нефропротективні ефекти [13].

Проведено всеукраїнське дослідження TARGET-CONTROL з метою оцінки можливості впровадження в щоденну клінічну практику і ефективності оригінального препарату гліклазид MR 60 мг відповідно до стратегії, застосованої в групі інтенсивного лікування в дослідженні ADVANCE [39]. Через 12 тижнів лікування відзначено достовірне зниження рівня HbA1c на 2,15%. Отримані дані показали, що застосування досліджуваного препарату в дозі 60 мг в режимі монотерапії з підвищенням дози в разі необхідності до 90-120 мг/добу дозволило досягти цільових значень глікемії, при цьому важливим умовою успішного лікування було дотримання рекомендованого протоколу [10].

Стоить відзначити, що в 2002 г. на базі відділення клінічної фармакології ГУ «Інститут ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України» проведено аналіз клінічної ефективності і безпеки застосування препарату Диаглизид® (гліклазид, ВАТ «Фармак») в комплексній терапії у 60 пацієнтів з СД2 в порівнянні з оригінальним препаратом гліклазиду (Les Laboratoires

Servier). Анализ полученных данных продемонстрировал выраженную гипогликемизирующую эффективность препарата Диаглизид® (гликлазид), не уступающую таковой оригинального препарата, о чем свидетельствовало достоверное снижение показателей гликемии и глюкозурии у пациентов [5, 6, 8].

Таким образом, благодаря комплексным положительным качествам гликлазида в отношении коррекции углеводного обмена, уменьшения проявлений оксидативного стресса и снижения риска развития микро- и макрососудистых нарушений его применение в терапии пациентов с СД2 остается актуальным.

Цель и задачи исследования

Главной **целью** настоящего исследования являлась оценка эффективности и качества лечения больных СД2 из различных регионов Украины, которые применяли препарат Диаглизид® MR в виде монотерапии или в сочетании с метформином, на фоне или без сопутствующей гиполипидемической терапии.

Методы и дизайн исследования

Работа осуществляется в рамках Всеукраинского проекта для повышения качества жизни больных с СД2, частью которого является открытая наблюдательная программа DiaDEЯ (Діаглізид® MR: Доступність, Ефективність, Якість), координируемая сотрудниками отделения клинической фармакологии и возрастной эндокринологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» (ИЭОВ) с 2015 г. Все больные были уведомлены о целях исследования и подписывали форму информированного согласия на участие в программе. Исследование пациентов, назначение Диаглизид MR и последующее наблюдение проводилось ведущими эндокринологами регионов Украины.

Далее представлены результаты обследований пациентов, проведенных на момент включения в исследование (визит 1) и через 3 месяца терапии Диаглизидом MR (визит 3). Наблюдение участников программы для оценки степени сердечно-сосудистого риска при длительном применении Диаглизид MR продолжается по настоящее время.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте свыше 40 лет, страдающие СД2, с исходным уровнем $HbA1c \geq 7,0\%$. Критерии исключения: наличие активных воспалительных процессов, повышенных показателей АЛТ, АСТ $\geq 2,5$ раза, артериальная гипертензия, обусловленная вторичными причинами (патология надпочечников, почек, почечных артерий).

Препарат Диаглизид® MR назначался пациентам в дозах от 30 мг/сутки до 120 мг/сутки в зависимости от исходного уровня гликемии.

Первичное обследование пациентов включало: фиксацию возраста, пола, сбор анамнеза (длительность СД, наличие осложнений и сопутствующих заболеваний, предшествующее лечение). Антропометрические характеристики включали рост, массу тела, окружности талии и бедер и их соотношение (ОТ/ОБ), расчет индекса массы тела (ИМТ). Измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД), оценивали биохимические показатели: уровни $HbA1c$, гликемии натощак, концентрацию креатинина, активность АЛТ, АСТ, показатели липидного профиля сыворотки крови: концентрации триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), фракций липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП).

Повторные обследования проводились через 1 и 3 месяца после первого визита. При необходимости проводили коррекцию дозы Диаглизид MR, не изменяя режима приема назначенных ранее препаратов различных групп.

Оценку эффективности лечения Диаглизидом MR проводили согласно следующим критериям:

- состояние компенсации углеводного обмена: гликемия натощак, $HbA1c$;
- количество пациентов разных групп, достигших целевых уровней $HbA1c$ и гликемии согласно существующим мировым стандартам лечения СД;
- частота случаев недостижения целевых уровней $HbA1c$, обусловивших повышение дозы Диаглизид MR;
- частота развития гипогликемии;
- динамика показателей массы тела, ИМТ, ОТ/ОБ, уровня артериального давления;
- динамика показателей липидного спектра сыворотки крови.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью стандартного пакета анализа «Excel, описательная статистика». Для проведения сравнения показателей между группами результаты выражали как среднее арифметическое $\pm$ стандартная ошибка ($M \pm m$); для общей характеристики групп пациентов использовали стандартное отклонение ($\pm \sigma$). Нормальность распределения полученных результатов проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Различия показателей между группами оценивали с использованием критерия Стьюдента и считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Общая характеристика больных, принявших участие в исследовании. В первичном обследовании приняли участие 605 больных СД2 (382 женщины и 223 мужчины) из 4 регионов Украины: Центрального (Киевская, Сумская, Житомирская, Винницкая, Полтавская, Хмельницкая области), Восточного (Харьковская, Днепропетровская области), Западного (Львовская, Ивано-Франковская, Тернопольская, Черновицкая, Закарпатская области), Южного (Одесская, Херсонская области).

Через 3 месяца после первого визита количество участников сократилось на 76 человек: 40 человек по разным причинам не явились на повторное обследование, у 36 пациентов не было данных о показателе HbA1c на момент 3-го визита. Таким образом, проведен анализ данных 529 больных (335 женщин и 194 мужчины), которые прошли все надлежащие процедуры (табл. 1).

На момент первичного обследования средний возраст больных составил $64,3 \pm 9,6$ года, ИМТ — $30,2 \pm 4,9$ кг/м², гликемия натощак — $10,2 \pm 2,6$ ммоль/л, HbA1c — $8,9 \pm 1,4\%$ ($M \pm \sigma$).

Средний возраст в группе женщин превышал таковой у мужчин ($p < 0,05$); также наблюдалась естественная разница в росте, массе тела ($p < 0,05$). Других существенных различий между показателями в группах пациентов разного пола не было. Для всех показателей медиана была близкой к среднему значению, что указывает на нормальное распределение рядов данных.

По длительности заболевания пациентов разделили на периоды: впервые выявленный СД2, менее 1 года, от 1 года до 5 лет, от

Таблица 1. Общая характеристика больных СД2 из разных регионов Украины, принявших участие в исследовании

Показатель	Статистический показатель	Группа больных		
		Общая (n=529)	Мужчины (n=194)	Женщины (n=335)
Возраст, года	Среднее	64,3	61,6	65,8 *
	Стандартная ошибка	$\pm 0,44$	$\pm 0,76$	$\pm 0,5$
	Медиана	64	62	66
	Станд. отклонение	$\pm 9,6$	$\pm 10,1$	$\pm 9,09$
	Минимум	40	40	42
	Максимум	87	86	87
Масса тела, кг	Среднее	84,2	89,1	81,4 *
	Стандартная ошибка	$\pm 0,7$	$\pm 1,1$	$\pm 0,8$
	Медиана	83	88,5	80
	Станд. отклонение	$\pm 14,5$	$\pm 14,8$	$\pm 13,0$
	Минимум	54	55	54
	Максимум	140	140	136
ИМТ, кг/м ²	Среднее	30,2	29,2	30,7
	Стандартная ошибка	$\pm 0,23$	$\pm 0,35$	$\pm 0,29$
	Медиана	29,4	28,7	29,8
	Станд. отклонение	$\pm 4,9$	$\pm 4,63$	$\pm 5,03$
	Минимум	18,9	19,5	18,9
	Максимум	51,6	44,6	51,6
HbA1c, %	Среднее	8,89	8,83	8,92
	Стандартная ошибка	$\pm 0,06$	$\pm 0,10$	$\pm 0,07$
	Медиана	8,7	8,62	8,82
	Станд. отклонение	$\pm 1,37$	$\pm 1,33$	$\pm 1,40$
	Минимум	7,1	7,1	7,1
	Максимум	15	15	14,3
Гликемия натощак, ммоль/л	Среднее	10,21	10,26	10,19
	Стандартная ошибка	$\pm 0,11$	$\pm 0,20$	$\pm 0,13$
	Медиана	9,75	9,95	9,8
	Станд. отклонение	$\pm 2,57$	$\pm 2,71$	$\pm 2,52$
	Минимум	3,7	5,6	3,7
	Максимум	22	20	22
САД, мм рт. ст.	Среднее	143,7	142,0	144,0
	Стандартная ошибка	$\pm 0,7$	$\pm 1,2$	$\pm 0,88$
	Медиана	142	141	143
	Станд. отклонение	$\pm 15,5$	$\pm 15,5$	$\pm 15,4$
	Минимум	90	110	90
	Максимум	200	200	200
ДАД, мм рт. ст.	Среднее	87,6	86,1	88,6
	Стандартная ошибка	$\pm 0,4$	$\pm 0,79$	$\pm 0,54$
	Медиана	87	86	89
	Станд. отклонение	$\pm 9,9$	$\pm 10,5$	$\pm 9,5$
	Минимум	40	40	60
	Максимум	120	120	120

Примечание: * — достоверное различие показателей между группами мужчин и женщин ($p < 0,05$).



Рис. 1. Распределение участников исследования по длительности СД2 и по показателю индекса массы тела.

5 до 10 лет, более 10 лет (рис. 1). Отметим, что немалую часть пациентов (58%) составили лица с небольшой длительностью заболевания: впервые выявленный СД2 (19%), менее 1 года (14%) и до 5 лет (25%).

По показателю индекса массы тела (ИМТ) пациентов распределили следующим образом: 56,9% имели нормальную или избыточную массу тела (18,5-29,9 кг/м²), остальные 43,1% страдали ожирением различной степени (ИМТ ≥ 30 кг/м², рис. 1). Не выявлено существенных различий в показателях длительности заболевания и ИМТ между лицами разного пола.

По состоянию компенсации углеводного обмена не отмечено достоверной разницы между группами пациентов из разных регионов (табл. 2). На момент включения у всех больных уровень HbA1c составил ≥ 7% (по условиям включения). У 7 (1,3%) обследуемых гликемия натощак установлена на уровне ≤ 6,1 ммоль/л, у 78 (14,7%) — в пределах 6,2-7,8 ммоль/л, у остальных 85% — ≥ 7,9 ммоль/л.

Таблица 2. Исходные показатели углеводного обмена у пациентов из разных регионов Украины (n=529)

Показатель	Статистич. показатель	Регион			
		Центр (n=259)	Восток (n=102)	Запад (n=112)	Юг (n=56)
HbA1c, %	M±σ	8,81 ±1,35	8,74±1,14	8,91±1,55	8,83±1,74
	±m	±0,08	±0,11	±0,14	±0,23
	Медиана	8,6	8,6	8,7	8,1
	Минимум	7,0	7,0	7,0	7,0
	Максимум	14,1	12,8	14,3	15
Гликемия натощак, ммоль/л	M±σ	10,22±2,65	9,94±2,03	10,11±2,89	10,21 ±2,7
	±m	±0,16	±0,17	±0,25	±0,35
	Медиана	9,7	10	9,8	9,9
	Минимум	3,7	5,6	4,9	5,6
	Максимум	22	17,2	20	17,64

Сопутствующие заболевания и осложнения СД2 (табл. 3). По данным анамнеза макрососудистая патология (стенокардия напряжения, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда) зафиксирована у 188 (35,5%) пациентов, микрососудистая — у 269 (50,8%). Диабетическая полинейропатия диагностирована в 59,2% случаев, диабетическая ретинопатия — в 39,1%, нефропатия — в 11,7%. Комплексное нейрососудистое осложнение в виде синдрома диабетической стопы установлено в 6,2% случаев. Аортокоронарное шунтирование, стентирование коронарных сосудов или сосудов нижних конечностей до включения в исследование было проведено у 5 (0,9%) пациентов. У большинства обследованных имели место одновременно два и более видов осложнений.

Большинство осложнений в группах больных по регионам встречались с близкой частотой. Можно отметить большую частоту у больных из Западного региона таких осложнений, как диабетическая полинейропатия (78,3%), ретинопатия (64,3%), нефропатия (27,9%), синдром диабетической стопы (8,5%), а также полинейропатии у больных из Южного региона (63,3%).

Пероральная сахароснижающая и сопутствующая терапия. На момент включения в исследование метформин принимали 328 (62,0%) пациентов, ДПП-4 — 24 (4,5%),

Таблица 3. Структура сопутствующих заболеваний у больных СД2 (n=529)

Диагностированные осложнения		Общая группа (n=529)	Регион			
			Центр (n=259)	Восток (n=102)	Запад (n=112)	Юг (n=56)
Макрососудистые	ОНМК	n 44	20	9	13	2
		% 8,4	7,7	9,2	11,6	3,3
	Стенокардия напряжения	n 110	55	20	22	13
		% 20,8	21,4	19,8	20,1	23,3
	Инфаркт миокарда	n 34	13	7	9	5
		% 6,4	5,2	6,9	7,7	8,3
Микрососудистые	Стентирование	n 5	5	0	0	0
		% 0,9	1,9	0	0	0
	Ретинопатия	n 207	72	40	72	23
		% 39,1	27,7	38,9	64,3	41,7
	Нефропатия	n 62	11	10	34	7
		% 11,7	4,2	9,9	27,9	13,3
Полинейропатия		n 313	135	54	88	36
		% 59,2	52,3	52,7	78,3	63,9
Синдром диабетической стопы		n 33	14	7	9	3
		% 6,2	5,6	6,9	8,5	6,7

агонисты рецепторов ГПП-1 — 4 (0,7%) и иНГКТ-2 — 4 (0,7%) (табл. 4).

Гиполипидемическую терапию исходно получали 74% включенных в исследование (статины — 68%, фибраты — 6%). На момент 1-го визита гипертриглицеридемия отмечена у 56% больных, гиперхолестеринемия — у 45,5%. Дислипидемия является одним из метаболических нарушений, характерных для СД2, поэтому данный критерий весьма важен для оценки эффективности последующей терапии.

Гипотензивные средства принимали 69% всех обследуемых, что не всегда способствовало достижению целевых уровней АД. На первом визите у 66% больных зафиксировано САД>140 мм рт. ст. и у 90% — ДАД>80 мм рт. ст., при этом разницы в показателях в группах мужчин и женщин не наблюдалось.

Таблица 4. Исходная терапия у пациентов, включенных в исследование

Препараты		Общая группа (n=529)	Регион Украины			
			Центр (n=259)	Восток (n=102)	Запад (n=112)	Юг (n=56)
Метформин	n	328	171	58	69	30
	%	62%	66%	56,9%	61,6%	53,6%
иДПП-4	n	22	20	0	2	0
	%	4%	7,7%	0	1,8%	0
иНГКТ-2	n	4	4	0	0	0
	%	0,7%	1,5%	0	0	0
Агонисты ГПП-1	n	4	4	0	0	0
	%	0,7%	1,5%	0	0	0
Статины	n	361	164	73	78	44
	%	68%	63%	71,5%	69,6%	78%
Фибраты	n	34	17	3	6	8
	%	6%	6,5%	2,9%	5,3%	14,3%
Гипотензивная терапия	n	363	185	73	77	36
	%	68,6%	71%	71,5%	68,7%	64,3%

Примечание: n — количество назначений; % — от количества больных в группе.

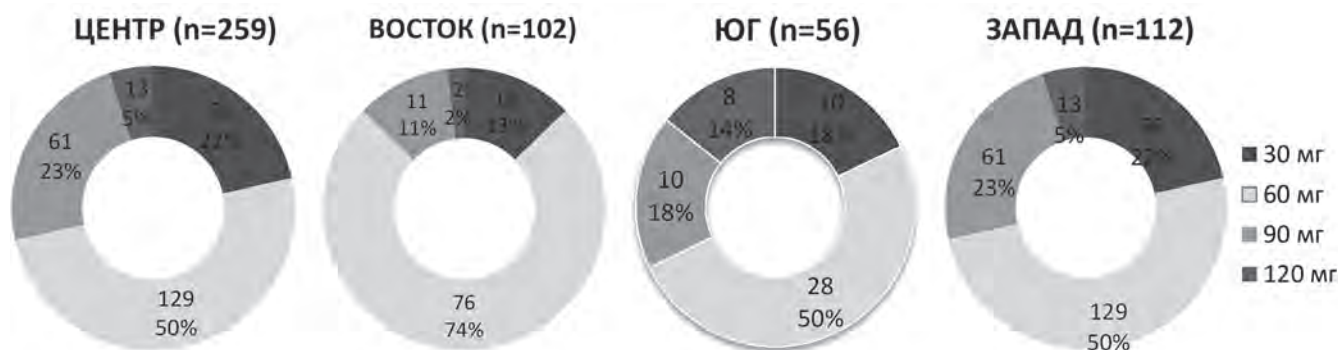


Рис. 2. Структура назначений суточных доз Диаглизид MR пациентам из разных регионов Украины во время первого визита.

Особенности назначения Диаглизид MR.

Препарат назначался всем участникам исследования в зависимости от индивидуальных характеристик нарушения углеводного обмена. По всем регионам Украины наиболее часто использовали дозу 60 мг/сутки (рис. 2).

В соответствии с дизайном исследования в процессе лечения (во время 2-го визита, прошедшего через 1 месяц от момента включения пациента), суточная доза Диаглизид MR, назначенная на 1-м визите, корректировалась в случае неудовлетворительного контроля гликемии (рис. 3).

Динамика антропометрических показателей и АД. Через 3 месяца приема Диаглизид MR у пациентов общей группы, а также в группах по регионам не выявлено статистически значимых изменений антропометрических параметров. В то же время в общей группе отмечено достоверное снижение показателей САД и ДАД в среднем на $10,8 \pm 1,3$ мм рт. ст. и на $5,9 \pm 0,25$ мм рт. ст. соответственно. Наи-

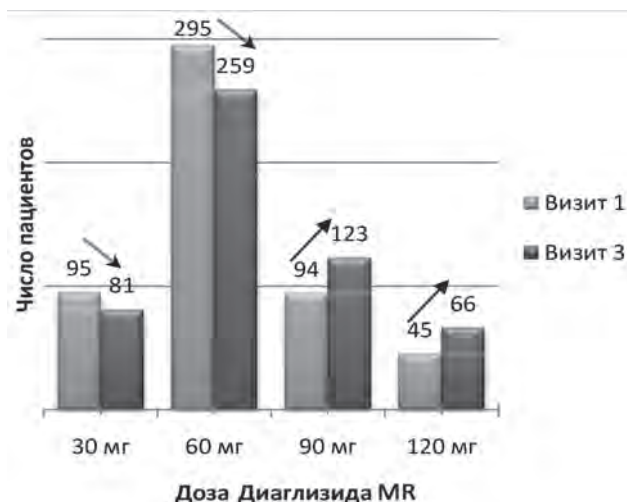


Рис. 3. Коррекция дозы Диаглизид® MR в процессе лечения пациентов с СД2 в случае неудовлетворительного контроля гликемии.

более выраженная положительная динамика отмечена в Западном и Южном регионах ($13 \pm 1,35$ мм рт. ст. и $7,4 \pm 0,41$ мм рт. ст. соответственно), что не было связано с частотой приема гипотензивной терапии, которая в указанных регионах не отличалась от таковой в восточных и центральных областях.

Динамика показателей углеводного обмена. Важнейшими критериями эффективности противодиабетической терапии являются снижение гликемии и уровня HbA1c. Через 3 месяца терапии у пациентов общей группы ($n=529$) достигнуто снижение показателя HbA1c на $1,3 \pm 0,05\%$, что составляет 14,7% от исходного ($p < 0,001$). Концентрация глюкозы в крови натощак снизилась на $3,3 \pm 0,2$ ммоль/л, или на 32,6% от исходной ($p < 0,001$) (рис. 4).

Ввиду малого количества пациентов, принимавших дополнительную сахароснижающую терапию (идПП-4, агонисты ГПП-1, иНГКТ-2), не удалось сформировать группы, достаточные для проведения анализа динамики гликемии и уровня HbA1c. Для корректного выявления сахароснижающего эффекта Диаглизида MR в виде монотерапии или в сочетании с метформином, статинами или фибратами данные этих пациентов не были включены в анализ.

Следует подчеркнуть, что за время наблюдения не отмечено эпизодов гипогликемии, за исключением одного сообщения о симптоматической гипогликемии, не подтвержденной измерением глюкозы в крови.

Полученные результаты снижения уровня HbA1c (на 1,3%) сопоставимы с данными международного исследования ADVANCE, в котором при помощи стратегии интенсивной сахароснижающей терапии с использованием гли-

клазида MR было достигнуто снижение уровня HbA1c на 0,9-1,0% [17]. В украинских исследованиях TARGET-CONTROL и «Диагональ» также удалось добиться существенного снижения HbA1c (на 1,87-2,32% в группах больных с различной исходной терапией) при условии частого контроля гликемии (каждые 2-4 недели) и титрации дозы гликлазида MR до максимально возможной — 90-120 мг [10].

Липидный спектр. Через 3 месяца терапии Диаглизидом MR в общей группе наблюдались благоприятные изменения показателей липидного спектра сыворотки крови. Так, отмечено достоверное снижение уровня ТГ на $0,6 \pm 0,03$ ммоль/л (с $2,2 \pm 0,10$ ммоль/л до $1,6 \pm 0,07$ ммоль/л, или на 27% от исходного уровня) и концентрации ОХС на $1,7 \pm 0,02$ ммоль/л (с $6,8 \pm 0,09$ ммоль/л до $5,1 \pm 0,06$ ммоль/л, или на 25%, $p < 0,001$). Достоверные изменения содержания антиатерогенной фракции ЛПВП в сыворотке крови отмечены у больных из Южного региона, где частота применения статинов была самой высокой (78% больных).

Данные изменения у пациентов, ранее принимавших липидокорректирующую терапию без должного эффекта, могут быть опосредованы снижением концентрации глюкозы в сыворотке крови, ведущим к уменьшению степени гликирования белков липидтранспортного комплекса, в частности протеина, переносящего холестерин.

Эффективность комбинированной сахароснижающей и сопутствующей терапии. Для сравнения эффективности различных схем терапии Диаглизидом MR (в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами) всех участников исследования разделили на 4 группы согласно виду терапии: 1-я группа — монотерапия гликлазидом, 2-я — комбинация гликлазида с метформином, 3-я — комбинация гликлазида со статинами/фибратами, 4-я — комбинация гликлазида с метформином и статинами/фибратами (табл. 5).

Через 3 месяца лечения наблюдалось существенное снижение уровня HbA1c (на 14-16%) и гликемии натощак (более чем на 30%), при этом величина их снижения по отношению к исходному уровню (Δ) во всех группах была практически одинаковой. Достоверных изменений антропометрических показателей (масса тела, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ) не наблюдалось.

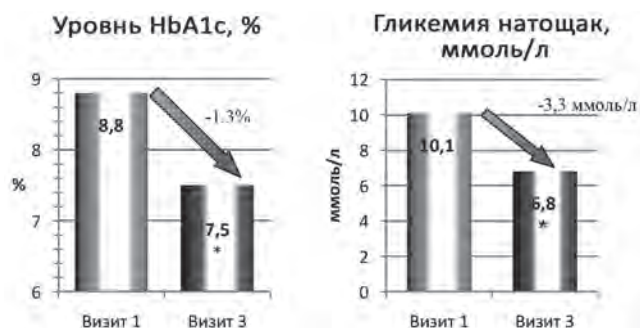


Рис. 4. Динамика показателей HbA1c и гликемии натощак на фоне терапии Диаглизидом MR в течение 3 месяцев:

* — различие достоверно ($p < 0,05$).

Оригінальні дослідження

Таблиця 5. Динаміка змін клініко-лабораторних показників в групах пацієнтів, отримувалих Діаглізид® MR в якості монотерапії, в комбінації з метформіном і статинами/фібратами (n=502, M±m)

Група	Візит №	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	HbA1c, %	Глікемія натощак, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ОХС, ммоль/л
1 — Діаглізид® MR монотерапія (n=78)	Візит 1	140,6 ±1,6	85,5 ±1,0	9,00 ±0,06	10,22 ±0,3	1,89 ±0,14	5,37 ±0,13
	Візит 3	130,9 ±0,9 *	80,9 ±0,7*	7,60 ±0,09*	7,03 ±0,11*	1,56 ±0,10*	4,90 ±0,13*
	Δ	-9,7	-4,6	-1,4	-3,2	-0,33	-0,47
	Δ%	-6,9%	-5,4%	-15,5%	-31,3%	-16,5%	-8,9%
2 — Діаглізид® MR+ метформін (n=91)	Візит 1	141,8 ±1,5	86,6 ±1,1	8,78 ±0,12	10,03 ±0,2	1,77 ±0,12	5,45 ±0,11
	Візит 3	133,1 ±1,0*	81,9 ±0,7*	7,57 ±0,09*	7,02 ±0,11*	1,47 ±0,11*	4,96 ±0,09*
	Δ	-8,7	-4,7	-1,15	-3,27	-0,3	-0,49
	Δ%	-6,1%	-5,3%	-13,8%	-31,6%	-16,9%	-9,0%
3 — Діаглізид® MR+ статины (n=124)	Візит 1	146,4 ±1,0	89,1 ±0,6	8,82 ±0,09	10,2 ±0,15	2,05 ±0,12	6,07 ±0,08
	Візит 3	132,9 ±0,8*	81,5 ±0,6*	7,38 ±0,07*	6,86 ±0,10*	1,68 ±0,10*	5,18 ±0,08*
	Δ	-13,5	-7,6	1,44	-3,34	-0,37	-0,99
	Δ%	-9,2%	-8,5%	-16,3%	-32,7%	-18,5%	-16,5%
4 — Діаглізид® MR+ метформін+ статины (n=236)	Візит 1	146,4 ±1,0	89,0 ±0,6	8,82 ±0,09	10,2 ±0,05	2,00 ±0,07	6,08 ±0,08
	Візит 3	135,7 ±0,7*	83,0 ±0,5*	7,54 ±0,06*	7,04 ±0,07*	1,58 ±0,05*	5,19 ±0,06*
	Δ	-10,7	-7,0	1,28	-3,16	-0,42	-0,89
	Δ%	-7,3%	-7,9%	-14,5%	-35,9%	-21,0%	-15,8%

Примечание: * — достоверное отличие от исходного показателя ($p < 0,05$); Δ (%) — изменение среднего показателя за время терапии (абсолютная величина, % от исходного уровня).

Существенное улучшение состояния углеводного обмена способствовало одновременному уменьшению влияния факторов атерогенеза, что проявилось в изменениях артериального давления и липидного спектра крови, особенно выраженных в группах больных, принимавших статины.

Наблюдаемое уменьшение уровня артериального давления (САД и ДАД) в двух группах пациентов, получавших статины, составило: в 3-й группе — 13,5 мм рт. ст. и 7,6 мм рт. ст. соответственно (или 9,2% и 8,5%), в 4-й — 10,7 мм рт. ст. и 7,0 мм рт. ст. (или 7,3% и 7,9%). В то же время в 1-й и 2-й группах данные показатели снижались лишь на 5-6%, несмотря на сопоставимую частоту применения антигипертензивных препаратов.

Динамика снижения концентрации ТГ и ОХС в сыворотке крови в группах пациентов на момент 3-го визита была неодинаковой. Так, в 1-й и 2-й группах средний уровень ТГ снизился на 16,5% и 16,9%, ОХС — на 8,9%

и 9%, а в 3-й и 4-й группах больных, получавших гиполипидемическую терапию, наблюдались более значительные изменения показателей липидного спектра — ТГ на 18,5% и 21%, ОХС на 16,5% и 15,8% соответственно. Как отмечено выше, данные изменения могли повлиять на среднее значение липидных показателей в общей группе пациентов.

Представляет интерес группа из 96 пациентов с **впервые установленным СД2** («drug naïve»). Из пациентов данной группы монотерапия Діаглізидом MR была впервые назначена 46 больным (31 женщина и 15 мужчин), из них 10 человек принимали препарат в дозе 30 мг, 29-60 мг и 7-90 мг и 120 мг. Комбинацию Діаглізид® MR с метформіном рекомендовано 50 пациентам (31 женщина и 19 мужчин): 30 мг принимали 8 обследованных, 60 мг — 29, 90 мг и 120 мг — 13 человек. Во время 2-го визита пациентам проводилась коррекция дозы Діаглізида MR (**табл. 6**),

Через 3 месяца лечения целевого уровня HbA1c ≤ 7% достигли 17 (34%) пациентов

Таблица 6. Показатели углеводного обмена в группах пациентов с впервые выявленным СД2, которым впервые назначена монотерапия Диаглизидом MR или комбинированная терапия Диаглизидом MR и метформином ($M \pm m$)

	Комбинация Диаглизида MR с метформином (n=50)		Монотерапия Диаглизидом MR (n=46)	
	HbA1c, %	Гликемия натощак, ммоль/л	HbA1c, %	Гликемия натощак, ммоль/л
Визит 1	9,34±0,23	10,95±0,38	9,15±0,19	10,97±0,44
Визит 3	7,65±0,15 *	6,98±0,14 *	7,59±0,14 *	6,81±0,16 *
Δ	-1,69	-3,97	-1,56**	-4,16
Δ%	-19%	-36,2%	-17% **	-37,9%

Примечание: Δ% — изменение среднего показателя за время терапии (абсолютная величина; % от исходного уровня);

* — достоверная разница с исходным показателем ($p < 0,05$);

** — достоверная разница с показателем группы комбинированной терапии ($p < 0,05$).

подгруппы на комбинированной терапии и 15 (33%) — на монотерапии Диаглизидом MR, что выше, чем наблюдалось в общей группе (21%). Высокие значения HbA1c (выше 9%) зафиксированы соответственно у 5 (10%) и 4 (9%) пациентов этих подгрупп.

Таким образом, обнаружен более выраженный эффект монотерапии Диаглизидом MR в отношении снижения уровня HbA1c в подгруппе впервые выявленных больных ($\Delta = 1,56 \pm 0,05\%$; $\Delta\% = 19 \pm 0,5\%$) в сравнении с результатом в общей группе ($\Delta = 1,4 \pm 0,05\%$; $\Delta\% = 15,5 \pm 0,5\%$; $p < 0,05$). Аналогичный результат получен от применения комбинированной терапии Диаглизидом MR с метформином: у впервые выявленных пациентов отмечено более значительное снижение показателя HbA1c ($\Delta = 1,69 \pm 0,05\%$; $\Delta\% = 19 \pm 0,5\%$) по сравнению с таковым у лиц общей группы, получавших аналогичную терапию ($\Delta = 1,15 \pm 0,04\%$; $\Delta\% = 13,8 \pm 0,5\%$; $p < 0,05$). Достоверной разницы в степени изменения гликемии натощак между рассмотренными группами не выявлено, возможно, из-за влияния различных немодифицируемых факторов.

По результатам сравнительного анализа снижения уровня HbA1c между подгруппами впервые выявленных больных, принимавших Диаглизид® MR или Диаглизид® MR с метформином (табл. 6), величина Δ% составила соответственно $17 \pm 0,3\%$ и $19 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$), т.е. у данной категории пациентов прием метформина способствовал дополнительному

снижению уровня HbA1c. Полученные результаты согласуются с данными литературы о том, что лечение СД2 на ранних стадиях с применением гликлазида, метформина, пиоглитазона оказывалось более эффективным, чем у больных, ранее принимавших противодиабетическую терапию [16, 19, 36].

Проанализированы показатели в группе пациентов, которым за время наблюдения не удалось достичь целевых уровней HbA1c. В группу лиц, у которых на момент 3-го визита зафиксирован уровень HbA1c $\geq 9\%$, включено 9 мужчин и 27 женщин с различной продолжительностью СД (до 5 лет — 21 пациент, 5-10 лет — 8, более 10 лет — 7); большинство из них страдали артериальной гипертензией (АД выше 140/80 мм рт. ст.), в связи с чем использовали гипотензивную терапию ($n=24$); одновременно с применением преимущественно комбинированной терапии Диаглизидом MR и метформином ($n=21$) использовали липидокорректирующие препараты ($n=23$). На момент начала исследования в указанной группе пациентов отмечались высокие показатели HbA1c, в среднем $11,36 \pm 0,25\%$ (9,4-14,3%), однако через 3 месяца он снизился до $9,58 \pm 0,09\%$ (9,0-10,8%, $p < 0,05$). Изначально высокий средний уровень ТГ ($2,39 \pm 0,32$ ммоль/л) после лечения снизился до целевого $1,69 \pm 0,16$ ммоль/л ($p < 0,05$). Также достоверно снизились показатели гликемии натощак ($\Delta = 4,4 \pm 0,05$ ммоль/л), САД, ДАД, уменьшились уровни ОХС, ЛПНП, повысился — ЛПВП ($p < 0,05$). Получена положительная динамика показателей в данной подгруппе больных, однако это не оправдывает поддержание высоких концентраций глюкозы в крови длительное время, проявляющих, как известно, токсические свойства.

Основной причиной отсутствия достижения адекватного гликемического контроля в данной группе пациентов можно полагать то, что при показателе HbA1c $\geq 9\%$, согласно современным консенсусам, рекомендовано переводить больного на инсулинотерапию. Назначение ПСС в таких случаях недостаточно эффективно, что и подтвердили полученные результаты. Кроме того, первоначально применяемые дозы Диаглизида MR были очевидно неадекватными. Например, одному из пациентов с уровнем HbA1c 11,2% и гли-

кемией натошак 12,5 ммоль/л была назначена доза Диаглизида MR 30 мг (в сочетании с метформином). В целом распределение доз в данной группе было следующим: дозу 30 мг изначально получили 3 пациента, 60 мг — 16, 90 мг — 11, 120 мг — 6. На момент 3-го визита дозу 30 мг продолжали получать 3 человека, 60 мг — 13, 90 мг — 12, 120 мг — 9. Таким образом, назначение и последующая коррекция дозы Диаглизида MR не обеспечили нормализации гликемии пациентов данной группы в связи с неправильным подходом к лечению: «клинической инертностью» и отсутствием адекватной титрации дозы сахароснижающих препаратов.

Исследование биоэквивалентности. Основным критерием качества генерических препаратов является биоэквивалентность применяемым аналогам на основе того же действующего вещества, в данном случае гликлазида.

В 2013 году на базе Клинико-диагностического центра Национального фармацевтического университета (Харьков) проведено сравнительное рандомизированное перекрестное с двумя периодами и двумя последовательностями исследование по изучению биоэквивалентности при однократном приеме натошак здоровыми добровольцами разовой дозы тестируемого и референтного препаратов. В качестве препарата сравнения использовали оригинальный препарат гликлазид MR (60 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, Les Laboratoires Servier) [9]. Субъектами исследования были 24 здоровых добровольца обоего пола в возрасте от 18 до 50 лет в каждом исследовании (проведенном натошак и на фоне приема пищи). Исследование проведено в соответствии с протоколом клинического исследования (код FM-GLS).

Для оценки биоэквивалентности используется метод, основанный на 90% доверительном интервале для отношения средних значений максимальной концентрации исследуемой субстанции в плазме крови ($C_{\max}$, нг/мл) и площади под фармакокинетической кривой, построенной за время наблюдения t (AUC_{0-t} , нг·ч/мл). Препараты считаются биоэквивалентными, если доверительные интервалы для отношения средних значений $C_{\max}$ и AUC_{0-t} находятся в пределах $0,8000 \div 1,2500$ ($80,00 \div 125,00\%$).

Результаты тестирования натошак показали, что границы 90% доверительных интервалов для отношения средних значений параметров $C_{\max}$ и AUC_{0-t} для тестируемого и референтного препаратов составили соответственно $107,26 \div 116,40\%$ и $100,52 \div 106,13\%$. Полученные результаты соответствуют критерию биоэквивалентности $80,00 \div 125,00\%$ для $C_{\max}$ и AUC_{0-t} . На фоне приема пищи границы 90% доверительных интервалов составили соответственно $94,45 \div 107,33\%$ и $95,24 \div 103,22\%$. Полученные результаты соответствуют критерию биоэквивалентности $80,00 \div 125,00\%$ для $C_{\max}$ и AUC_{0-t} (рис. 5).

Результаты анализа основных фармакокинетических параметров (скорости всасывания и элиминации субстанции, максимальной концентрации — $C_{\max}$), времени достижения максимума ($T_{\max}$), периода полувыведения ($t_{1/2}$), константы элиминации (K_{el}), площадей под кривой (AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$) показали близкие значения данных параметров для исследуемого препарата Диаглизид® MR 60 мг, таблетки с модифицированным высвобождением (ПАО «Фармак») и референтного оригинально-

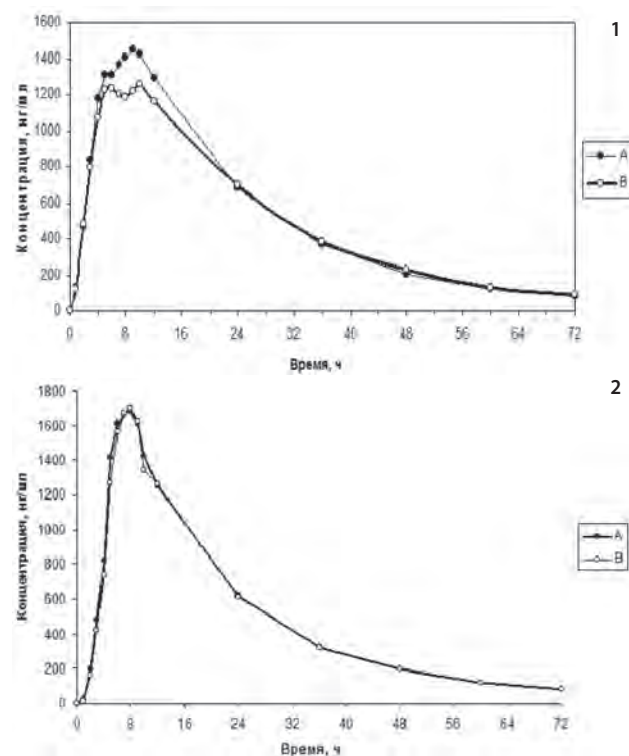


Рис. 5. Кривые зависимости «концентрация-время» в сыроворотке крови добровольцев после однократного перорального приема натошак тестируемого препарата Диаглизид® MR 60 мг (кривая А) и референтного оригинального препарата гликлазид MR 60 мг (кривая В), средние арифметические, $n=24$: 1 — натошак; 2 — на фоне приема пищи.

го препарата гликлазид MR 60 мг, таблетки с модифицированным высвобождением (Les Laboratories Servier). Это позволило сделать вывод о биоэквивалентности этих препаратов. Препараты были сравнимы по переносимости.

Фармакоэкономический анализ. С помощью специализированной аналитической программы PharmXplorer/Фармстандарт компании Proxima Research были проведены расчеты, касающиеся экономической доступности Диаглизида MR, исходя из его розничной стоимости в Украине на август 2016 г., при длительном использовании для лечения СД2 в виде монотерапии или в сочетании с метформином (Диаформин® MR) по сравнению с зарубежными аналогами: гликлазид MR (Les Laboratories Servier), метформин XR (ООО «Такеда Украина»).

Результаты, представленные в таблицах 7 и 8, позволяют сравнить материальные затраты при различных схемах терапии, использующих отечественные и импортные препараты гликлазида и бигуанидов.

В таблицах использована величина DDD (defined daily dose, или установленная суточная доза) — это расчетная средняя поддерживающая суточная доза лекарственного средства, применяемого по основному показанию у взрослых. DDD — это единица измерения, и она не обязательно должна соответствовать рекомендуемой или назначаемой суточной дозе (prescribed daily dose — PDD), которая зависит от индивидуальных характеристик больного (возраста, массы тела и т.д.) и фармакокинетических особенностей препарата.

В случае монотерапии расходы на лечение одного пациента за год при приеме гликлазида MR в дозе 60 мг/сутки составят 1306,8 грн., в то время как затраты на лечение Диаглизидом MR — 979,2 грн. При использовании дозы 120 мг расходы соответственно возрастают вдвое (табл. 7).

Применение комбинированной терапии препаратами гликлазида в суточной дозе 60 мг с добавлением 2000 мг/сутки метформина при использовании комбинации зарубежных препаратов потребует расходов на одного пациента в год в размере 4885,2 грн., а в случае комбинации Диаглизид® MR и Диаформин® SR — 3042 грн. (табл. 8).

Экономия денежных средств при использовании комбинации отечественных противодиабетических препаратов Диаглизид® MR

Таблица 7. Стоимость лечения для одного пациента при использовании монотерапии гликлазидом MR в дозе 60 мг/сутки (грн.)

Препарат	Производитель	DDD*	Стоимость в месяц (DDD)	Стоимость в год (DDD)
Диаглизид® MR, 60 мг, № 30	ПАО «Фармак» (Украина)	2,72	81,6	979,2
гликлазид MR 60 мг, № 30	Les Laboratories Servier (Франция)	3,63	108,9	1306,8
Экономия на курсе				327,6

Примечание: * DDD — цена одной дозы лекарственного средства в одной упаковке.

Таблица 8. Стоимость лечения одного пациента при использовании комбинированной терапии гликлазидом MR (60 мг/сутки) и метформином (2000 мг/сутки) (грн.)

Препарат	Производитель	DDD*	Стоимость в месяц (DDD)	Стоимость в год (DDD)
Диаглизид® MR, 60 мг, № 30 в комбинации с Диаформин® SR, 1000 мг № 60	ПАО «Фармак»	8,45	253,5	3042
гликлазид MR, 60 мг в комбинации с метформин XR	Les Laboratories Servier, ООО «Такеда Украина»	13,57	407,1	4885,2
Экономия на курсе				1843

Примечание: * DDD — цена одной дозы лекарственного средства в одной упаковке.

и Диаформин® SR по сравнению с зарубежными препаратами составит почти 1843 грн. в год, которые могут быть использованы для продления медикаментозного лечения, приобретения средств контроля гликемии и т.п. Учитывая, что стоимость потребительской корзины в Украине составила 2546 грн. (данные на январь 2016 г.) при минимальной заработной плате 1450 грн., возможная экономия средств представляется существенным преимуществом отечественных препаратов.

Выводы

1. Результаты открытой обсервационной программы ДиаДЕЯ с участием 529 больных СД2 показали, что применение Диаглизида MR в течение 3 месяцев в виде монотерапии или комбинированной терапии с метформином позволило снизить уровень HbA1c на 1,3%, что сопоставимо с данными международных исследований. Для улуч-

- шения достигнутых результатов титрацию дозы гликлазида целесообразно проводить через 2 недели после начала терапии.
2. В группе из 96 пациентов с впервые выявленным СД2 обнаружен более выраженный эффект в отношении снижения уровня HbA1c, чем в общей группе участников программы, как от монотерапии Диаглизидом MR, так и от комбинированной терапии с метформином. Полученные результаты согласуются с данными мировой литературы.
 3. Анализ показателей в группе из 36 пациентов, у которых изначально и через 3 месяца лечения определялся высокий уровень HbA1c ($\geq 9\%$), позволил заключить, что для достижения целевых уровней HbA1c необходимо интенсифицировать терапию путем назначения максимальных доз Диаглизида MR и/или применения дополнительных сахароснижающих средств, включая инсулинотерапию.
 4. На основании результатов анализа фармакокинетических параметров подтверждено, что препарат Диаглизид® MR 60 мг, таблетки с модифицированным высвобождением (ПАО «Фармак»), биоэквивалентен референтному препарату гликлазид MR 60 мг, таблетки с модифицированным высвобождением (Les Laboratoires Servier).
 5. Сравнительный анализ стоимости лечения на одного пациента в год показал значительную экономию денежных средств при использовании отечественных препаратов гликлазида и метформина по сравнению с оригинальными препаратами зарубежного производства.

Список использованной литературы

1. Боднар П.М. Проблеми терапії цукрового діабету II типу // Intern. J. Endocrinol. — 2005. — № 1. (Bodnar P.M. Problemy terapii tsukrovoho diabetu II typu // Intern. J. Endocrinol. — 2005. — № 1).
2. Власенко М.В. Эффективная фармакотерапия в эндокринологии / News Med. Pharm. — 2008 (6). — С. 30-36. (Vlasenko M.V. Effektivnaia farmakoterapiia v endokrynolohii / News Med. Pharm. — 2008. — № 6. — С. 30-36).
3. Корпачев В.В. Вопросы безопасности терапии // Здоров'я України. — 2012. — № 4. — С. 42-44. (Korpachev V.V. Voprosy bezopasnosty terapiu // Zdorov'ia Ukrainy. — 2012. — № 4. — С. 42-44).
4. Корпачев В.В. Инсулин и инсулинотерапия — К.: РИА «Триумф», 2001. — 454 с. (Korpachev V.V. Insulyn i insulinoterapiia — K.: RYA «Tryumf», 2001. — 454 s.).
5. Корпачев В.В. и др. Руководство по клиническому изучению сахароснижающих лекарственных средств у больных сахарным диабетом. Методические рекомендации. — К.: Авиценна, 2005. — 96 с. (Korpachev V.V. y dr. Rukovodstvo po klinicheskomu izucheniiu sakharosnyzhaiushchyh lekarstvennyh sredstv u bolnyh saharnym diabetom. Metodycheskye rekomendatsyi. — K.: Avytsenna, 2005. — 96 s.).
6. Корпачев В.В. Калиевые каналы и механизм действия производных сульфонилмочевины // Укр. Мед. Часопис. — 2002. — № 3 (29), V/VI. — С. 16-22. (Korpachev V.V. Kalievye kanaly i mekhanizm deistviya proizvodnyh sulfonylmocheviny // Ukr. Med. Chasopys. — 2002. — № 3 (29), V/VI. — С. 16-22).
7. Корпачев В.В., Корпачева-Зинич О.В. Эволюция взглядов в диabetологии — К.: Книга-плюс, 2011. — 224 с. (Korpachev V.V., Korpacheva-Zynych O.V. Evoliutsiia vzgliadov v diabetologii — K.: Knyha-plus, 2011. — 224 s.).
8. Корпачева-Зинич О.В., Гурина Н.М., Кушнарева Н. Старый знакомый гликлазид: место в современной сахароснижающей терапии // Эндокринология. — 2014. — Т. 19, № 3. — С. 250-253. (Korpacheva-Zynych O.V., Gurina N.M., Kushnareva N. Stariy znakomiy gliklazid: mesto v sovremennoi sakharosnyzhaiushchei terapii // Endokrynolohiia. — 2014. — Т. 19, № 3. — С. 250-253).
9. Михайленко О.Ю. Сучасна терапія цукрового діабету 2-го типу з використанням представника групи препаратів сульфонілсечовини — гліклазиду сповільненого вивільнення виробництва ПАТ «Фармак» (м. Київ, Україна) / О.Ю.Михайленко//Міжнароднийендокринологічнийжурнал.—2015.— № 2. — С. 52-56.
10. Маньковский Б.Н. Эффективность сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: результаты проспективного многоцентрового исследования «Диагональ» // Ліки України. — 2010. — № 10 (146). — С. 8-16. (Mankovskiy B.N. Effektivnost sakharosnyzhaiushchei terapii u patsientov s saharnym diabetom 2-h tipa: rezultaty prospektivnogo mnohotsentrovogo yssledvaniya «Dyagonal» // Liky Ukrainy. — 2010. — № 10 (146). — С. 8-16).
11. Приступок О.М. Оксидантный стресс за наявності цукрового діабету // Укр. Мед. Часопис. — 2002. — № 3 (29). (Prystupuk O.M. Oksydantnyi stres za naiavnosti tsukrovoho diabetu // Ukr. Med. Chasopys. — 2002. — № 3 (29)).
12. Тронько М.Д., Корпачев В.В. Основы клінічної фармакології цукрового діабету та його ускладнень. Посібник для лікарів: Комплексна програма «Цукровий діабет» — К.: Книга-плюс, 2004. — 103 с. (Tronko M.D., Korpachev V.V. Osnovy klinichnoi farmakologii tsukrovoho diabetu ta ego uskladnen. Posibnyk dlia likariv: Kompleksna prohrama «Tsukrovyy diabet» — K.: Knyha-plus, 2004. — 103 s.).
13. Шестакова М.В., Викулова О.К. Результаты открытой наблюдательной программы DIAMOND // Сахарный диабет. — 2011. — № 3. — С. 90-96. (Shestakova M.V., Vykulova O.K. Rezultaty otkrytoi nabliudatelnoi programmy DIAMOND // Sakharnyi diabet. — 2011. — № 3. — С. 90-96).
14. Akanuma Y., Kosaka K., Kanazawa Y., Kasuga M., Fukuda M., Aoki S. Long-term comparison of oral hypoglycemic agents in diabetic retinopathy. Gliclazide vs. other sulfonylureas // Diab. Res. Clin. Pract. — 1988. — Vol. 5 (2). — P. 81-90.
15. Baba S., Nakagawa S., Takebe K., Goto Y., Maezawa H., Takeda R., Sakamoto N., Fukui I. Comparison of gliclazide and glibenclamide treatment in non-insulin-dependent diabetes // Tohoku J. Exp. Med. — 1983. — Vol. 141. — P. 693-706.
16. Bolen S., Tseng E., Hutfless S., Segal J.B. et al. Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update [Internet] // Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2016 Apr. Report No.: 16-EHC013-EF.
17. Chalmers J., Kengne A.P., Joshi R., Perkovic V., Patel A. New insights from ADVANCE // J. Hypertens. Suppl. — 2007. — Vol. 25 (1). — P. S23-30.
18. Cummings J., Mineo K., Levy R., Josephson R. A Review of the DIGAMIC Study: Intensive Insulin Therapy During and After Myocardial Infarctions in Diabetic Patients // Diab. Spectrum. — 1999. — Vol. 12 (2). — P. 84-88.
19. Erem C., Ozbaz H.M., Nuhoglu I., Deger O., Civan N., Ersoz H.O. Comparison of effects of gliclazide, metformin and pioglitazone monotherapies on glycemic control and cardiovascular risk factors in patients with newly diagnosed uncontrolled type 2 diabetes mellitus // Exp. Clin. Endocrinol. Diab. — 2014. — Vol. 122 (5). — P. 295-302.
20. Esposito K., Chiodini P., Bellastella G., Maiorino M.I., Guigliano D. Proportion of patients at HbA1c target <7% with eight

- classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78,945 patients // *Diabetes Obes. Metab.* — 2012. — Vol. 14 (3). — P. 228-233.
21. Florez J.C. Genetic Susceptibility to Type 2 Diabetes and Implications for Therapy // *J. Diab. Sci. Technol.* — 2009. — Vol. 3 (4). — P. 690-696.
 22. Harrower A.D. Comparison of efficacy, secondary failure rate, and complications of sulfonylureas // *J. Diab. Compl.* — 1994. — Vol. 8 (4). — P. 201-203.
 23. Hirst J.A., Farmer A.J., Dyar A., Lung T.W., Stevens R.J. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Diabetologia.* — 2013. — 56 (5). — P. 973-984.
 24. Jennings P.E., Belch J.J. Free radical scavenging activity of sulfonylureas: a clinical assessment of the effect of gliclazide // *Metabolism.* — 2000. — 49 (Suppl 1). — p. 23-26.
 25. Johnsen S.P., Monster T.B., Olsen M.L. et al. Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs // *Am. J. Ther.* — 2006. — № 13. — p. 134-140.
 26. Khalangot M., Tronko M., Kravchenko V., Kovtun V. Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2009. — № 86. — p. 247-253.
 27. Kilpelinen T.O. Physical activity modifies the effect of SNPs in the SLC2A2 (GLUT2) and ABCC8 (SUR1) genes on the risk of developing type 2 diabetes // *Physiol. Gen.* — 2007. — Vol. 31 (2). — P. 264-272.
 28. Lawrence C.L., Proks P., Rodrigo G.C., Jones P., Hayabuchi Y., Standen N.B., Ashcroft F.M. Gliclazide produces high-affinity block of K ATP channels in mouse isolated pancreatic beta cells but not rat heart or arterial smooth muscle cells // *Diabetologia.* — 2001. — Vol. 44 (8). — P. 1019-1025.
 29. McIntosh B., Cameron C., Singh S.R., Yu C., Ahuja T., Welton N.J., Dahl M. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis // *Open Med.* — 2011. — Vol. 5 (1). — P. e35-48.
 30. Melville N.A. Sulfonylureas Show Higher Mortality Rates Than Metformin // June 29, 2012 www.medscape.com/viewarticle/766729
 31. Monami M., Balzi D., Lamanna C., Barchielli et al. Are sulfonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer related mortality // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2007. — № 23. — p. 479-484.
 32. Monami M., Luzzi C., Lamanna C. et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2006. — № 22. — p. 477-482.
 33. Inzucchi S.E., Bergensta R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care.* — 2012. — Vol. 35. — P. 1364-1379.
 34. Inzucchi S.E., Bergensta R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care.* — 2015. — Vol. 38 (1). — P. 140-149.
 35. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358, № 24. — P. 2560-2572.
 36. Raz I. Guideline Approach to Therapy in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36 (Suppl 2). — P. S139-S144.
 37. Salanitro A.H., Osborne C.Y., Schnipper J.L., Roumie C.L., Labonville S., Johnson D.C., Neal E., Cawthon C., Businger A., Dalal A.K., Kripalani S. Effect of patient- and medication-related factors on inpatient medication reconciliation errors // *J. Gen. Intern. Med.* — 2012. — Vol. 27 (8). — P. 924-932.
 38. Scherthaner G., Grimaldi A., Di Mario U. et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 34 (8). — P. 535-542.
 39. Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O. et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 53 (3). — P. 298-304.
 40. Thisted H., Johnsen S.P., Rungby J. Sulfonylureas and the risk of myocardial infarction // *Metabolism.* — 2006. — № 55. — S16-S19.
 41. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33) // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 837-853.

(Надійшла до редакції 04.10.2016)

Пріоритетні аспекти цукрознижувальної терапії у хворих на цукровий діабет 2-го типу: проміжні результати першого всеукраїнського багатоцентрового дослідження ДіаДЕЯ (Дослідження проведено в рамках Всеукраїнського проекту для підвищення якості життя хворих на цукровий діабет 2-го типу)

О.В. Корпачева-Зінич¹, П.Ю. Лукашевич²,
М.М. Кушнарєва¹, Н.М. Гуріна¹, А.В. Ковальчук¹,
О.В. Прибила¹, К.А. Шишкань-Шишова¹,
В.В. Корпачев¹, К.В. Заліщук²

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

²ПАТ «Фармак»

Резюме. Мета дослідження: оцінка ефективності та якості лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) із використанням препарату Діаглізид® MR у вигляді монотерапії або в комбінації з метформіном і гіполіпідемічною терапією. **Матеріали та методи.** Відкрита програма спостереження ДіаДЕЯ (Діаглізид® MR: Доступність, Ефективність, Якість) здійснювалася в рамках Всеукраїнського проекту для підвищення якості життя хворих на ЦД 2-го типу. У дослідження було включено 605 хворих на ЦД2 із рівнем HbA1c $\geq 7,0\%$, без серйозної супутньої патології. Діаглізид® MR призначали пацієнтам у дозах від 30 мг/добу до 120 мг/добу. Повторні обстеження проводили через 1 і 3 місяці після першого візиту, дози препарату корегували за необхідності. Наприкінці дослідного періоду кількість учасників скоротилася до 529 хворих (335 жінок і 194 чоловіки). **Результати.** Через 3 місяці застосування Діаглізиду MR у вигляді монотерапії або в комбінації з метформіном і статинами в усіх групах пацієнтів на тлі стабільних антропометричних показників спостерігали суттєве поліпшення стану вуглеводного обміну — рівень HbA1c знизився на 1,3%. У 96 пацієнтів із вперше виявленим ЦД2 зафіксовано ліпший гіпоглікемічний ефект ($\Delta = 1,56 \pm 0,05\%$; $\Delta\% = 19 \pm 0,5\%$) порівняно з результатом у загальній групі ($\Delta = 1,4 \pm 0,05\%$; $\Delta\% = 15,5 \pm 0,5\%$; $p < 0,05$). Антиатерогенний ефект терапії полягав у зниженні артеріального тиску та змінах ліпідного спектра крові, більш виражених на тлі приймання статинів. Враховуючи доведену фармакокінетичну біоеквівалентність оригінальним препаратом і результати порівняльного аналізу, можна стверджувати, що застосування вітчизняних препаратів гліклазиду та метформіну дозволить істотно заощадити кошти. **Висновки.** Показано

Оригінальні дослідження

високу ефективність застосування препарату Діаглізид® MR як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з метформіном і гіполіпідемічними засобами щодо корекції показників вуглеводного обміну та ліпідного спектра крові.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, гліклазид, метформін, гіполіпідемічна терапія, ефективність.

Priority aspects of the glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes: the interim results of the first national multi-center study DiaDEYa (The study was conducted as part of the Ukrainian project to improve the quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus)

O.V. Korpacheva-Zinych¹, P.Y. Lukashevych²,
N.N. Kushnareva¹, N.M. Gurina¹, A.V. Kovalchuk¹,
O.V. Prybyla¹, K.A. Shyshkan-Shyshova¹, V.V. Korpachev¹,
K.V. Zalishchuk²

¹State institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Science», Kyiv, Ukraine

²Farmak Joint-Stock Company

Abstract. Objective: To evaluate the efficacy and quality of care of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) using monotherapy with Diaglizid® MR or combination Diaglizid® MR with metformin and a lipid-lowering therapy. **Materials and methods.** Open observation program «DiaDEYa» (Diaglizid® MR: Dostupnist, Efektivnist, Yakist) is a part of the Ukrainian project to improve the quality of T2DM patients' life. Initially 605 T2DM patients with baseline HbA1c $\geq 7.0\%$, without serious comorbidity had been included in the study. The patients took treatment Diaglizid® MR had been provided at the doses of 30-120 mg/day. Scheduled assesment had been performed in 1 and 3 months after the first visit; if necessary, doses of the drug were adjusted. By the end of the study the number of participants reduced to 529 patients (335 women and 194 men).

Results. In all groups of patients were found stable anthropometric indices and significant improvement of carbohydrate metabolism — decreased HbA1c levels by 1.3% after 3 months of treatment with Diaglizid® MR as monotherapy or in combination with metformin and statins. In 96 drug-naïve T2DM patients was found stronger hypoglycemic effect ($\Delta = 1.56 \pm 0.05$; $\Delta\% = 19 \pm 0.5$) compared to the total group ($\Delta = 1.4 \pm 0.05$; $\Delta\% = 15.5 \pm 0.5$; $p < 0.05$). Anti-atherogenic effect of therapy expressed in decrease of blood pressure and lipids especially in the group of patients with statins. Taking into consideration the proven pharmacokinetic bioequivalent to original drugs and comparative analysis using of generic gliclazide and metformin will significantly cut costs.

Conclusions. It showed high efficacy of the drug Diaglizid® MR, both as monotherapy and in combination with metformin and statins, in relation to the correction of carbohydrate metabolism and lipid profile.

Keywords: type 2 diabetes, gliclazide, metformin, statins, efficiency.

Авторы выражают благодарность всем коллегам, принявшим участие в данном проекте, без помощи которых это исследование не могло бы быть выполнено, а также отмечают весомый вклад в организацию, материальное и техническое обеспечение данной работы представителей ПАО «Фармак».

Список врачей-эндокринологов, принимавших участие в исследовании DiaDEYa:

Винницька обл.

Бойко О.Г., Иванчук О.В., Кравчук Н.И., Мельник О.М., Нечипоренко О.П., Хмельяр К.В.

Днепропетровская обл.

Акимов Л.А., Вилко А.А., Ворона О.Н., Геращенко А.И., Гришняка А.А., Закревская О.В., Зарувинская А.Ю., Копанева Ю.В., Нагорная Е.И., Пищик Т.Н., Пурий Т.В., Ромашенко А.М., Тулук Т.Н., Штефан Л.Н.

Житомирская обл.

Дикая И.Б., Жеревчук И.А., Комендант Г.Г., Костюк О.Д., Кузьминская А.Ф., Кулинич Л.Д., Павлушко Н.Л., Пилипчук Л.В., Писаренко Т.Г., Рабченко В.В., Роснопа О.И., Сильник В.А., Шатковская А.М., Шевчук О.Ф.

Ивано-Франковская обл.

Банась Л.Я., Билюк Т.В., Гродзинская Г.Г., Йосипенко Н.И., Катрий И.Я., Костив Д.В., Кравец А.М., Кушинченко Л.Г., Максакова О.В., Якимович А.М.

Киевская обл. и г. Киев

Адельберг О.В., Берлина Т.Я., Бирук М.П., Гильтай И.В., Костенко А.В., Левченко О.С., Лещенко А.А., Лукьянов В.Г., Масленникова Е.Н., Пилипенко В.В., Пятница Н.Н., Редька Я.Г., Роговская Г.М., Ус О.Б., Худицкая Т.В., Шатохина И.В.

Кировоградская обл.

Тыж О.Л.

Одесская обл.

Гапуни И.А., Просяник О.В., Тропанец М.И., Турская Т.В., Чукитова Д.Я., Юрченко И.В.

Полтавская обл.

Денесюк Ю.С., Жукова Л.Г., Захарова М.В., Кайдашева Э.И., Кульчицкая Н.Г., Лискониг Е.В., Наказненко Н.В., Радченко О.К., Суховерхова С.С., Третяк О.В.

Сумская обл.

Гончарова О.Б., Иванова В.В., Мовчан Л.В., Подорога О.И., Стрильчук В.М.

Тернопольская обл.

Боднар И.И., Вербовецкая А.М., Гавришко О.В., Максимович Б.И., Мальонко Р.С., Савчук Л.П., Смільська И.М.

Харьковская обл.

Даниленко С.В., Даузе Г.М., Доценко Е.А., Жерновенкова Е.В., Мазина О.В., Петручек Г.Т., Полянчикова О.А., Сухина Л.М.

Херсонская обл.

Вергун З.В., Георгиева О.Я., Сарафонов О.В., Семеновченко Ю.А., Ющук О.А.

Хмельницкая обл.

Будзиан Г.В., Завялова О.А., Ковальчук О.В., Кочкодан Н.Р., Кузьминчук С.И., Манич Н.В., Савчук Л.П., Степчук Л.Т.

Черновицкая обл.

Каушанская Т.Д., Коренга М.И., Ракова А.А., Спащук Н.С.

Значение маркера Growth differentiation factor 15 как фактора риска у больных сахарным диабетом 2-го типа с острым коронарным синдромом

Н.П. Копица,
И.Р. Вишневская,
О.В. Петюнина,
Н.В. Титаренко,
Я.В. Гилева,
Е.И. Литвин

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины»

Резюме. Сахарный диабет 2-го типа (СД2) часто имеют больные острым коронарным синдромом (ОКС). В последних исследованиях обсуждается взаимосвязь уровня Growth differentiation factor 15 (GDF-15) и СД2. **Целью работы** было изучение связи между уровнем GDF-15 и СД2 у больных ОКС. **Материалы и методы.** Обследованы 73 пациента с различными формами ОКС. Определены уровни биомаркеров GDF-15 и N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-pro BNP). Период наблюдения составил 1 год. Конечная точка определена как летальный исход. **Результаты.** С учетом выявленных достоверных отличий уровня GDF-15 была предпринята попытка оценить прогностическую ценность определения GDF-15 у больных СД2 с помощью ROC-анализа. Пороговым был определен уровень GDF-15 3894 пг/мл, чувствительность — 64% и специфичность — 75%. **Выводы.** Больные с ОКС и СД2 чаще имели анамнез различных сердечно-сосудистых заболеваний и такие факторы риска, как сниженный уровень ЛПВП и повышенный — С-реактивного белка, чем больные без СД. Уровень GDF-15 был достоверно повышен у больных ОКС, имевших СД2. **Ключевые слова:** биомаркеры, GDF-15, сахарный диабет, острый коронарный синдром, прогноз.

Сахарный диабет (СД) является весомой проблемой современности. По данным ВОЗ, в 2014 году 9% населения планеты старше 18 лет имели СД, и их количество постоянно

увеличивается. Наиболее распространен СД 2-го типа (СД2). Заболевание, ассоциированное с кардиоваскулярной патологией, значительно ухудшает выживаемость пациентов. СД2 часто имеют больные острым коронарным синдромом (ОКС). По данным различных международных регистров, частота СД2 среди паци-

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», пр. Л. Малої, 69, м. Харків, 04114, Україна.
E-mail: ivichenka@gmail.com

© М.П. Копиця, І.Р. Вишневська, О.В. Петюніна, Н.В. Титаренко, Я.В. Гільова, О.І. Литвин

ентов с ОКС составляет от 22% до 34% [1, 2]. Известно, что СД2 тесно связан с избыточной массой тела (абдоминальным ожирением), что подтверждается повышенным уровнем адипокинов, таких как резистин, лептин, адипонектин, грелин [3].

В последнее время в мировой литературе обсуждается взаимосвязь уровня Growth differentiation factor 15 (GDF-15) и СД2. Есть данные, что уровень сывороточного GDF-15 увеличен у женщин с ожирением и СД2, коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), уровнем висцерального жира, концентрацией глюкозы в сыворотке крови и С-реактивного белка [4]. GDF-15 изначально рассматривался как ингибитор фактора некроза опухолей α в липосахарид-стимулированных макрофагах, вследствие чего был отнесен к макрофаг-ингибирующим цитокинам 1 (МИЦ-1) [5].

Сегодня доподлинно известно, что GDF-15 является независимым предиктором общей и кардиоваскулярной смертности. GDF-15 вырабатывается кардиомиоцитами, адипоцитами, макрофагами, эндотелиоцитами и миоцитами сосудистой стенки как в нормальных условиях, так и на фоне стресса. Но его роль как маркера коморбидной патологии изучена недостаточно.

Целью работы было изучение взаимосвязи между уровнем GDF-15 и СД2 у больных острым коронарным синдромом (ОКС).

Материалы и методы

На базе ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малої НАМН України» обследованы 73 пациента с различными формами ОКС, их средний возраст составил $61,8 \pm 1,3$ года. В исследование не включались пациенты на гемодиализе, с терминальной стадией печеночной недостаточности, наличием активного онкологического заболевания, а также отказавшиеся от подписания информированного согласия и выполнения протокола исследования.

По данным клинической картины, изменениям ЭКГ и уровня тропонина I у 18 пациентов была диагностирована нестабильная стенокардия (НС), у 14 — инфаркт миокарда без

зубца Q (не-Q-ИМ), у 38 пациентов — инфаркт миокарда с зубцом Q (Q-ИМ), 3 пациента были из исследования ввиду несоответствия диагноза. У 11 включенных в исследование пациентов был СД2, у 60 — гипертоническая болезнь, стабильную стенокардию имели 36 пациентов, инфаркт миокарда в анамнезе — 17 больных. Образцы сыворотки крови были взяты у пациентов из вены при поступлении. Всем больным было проведено стандартное обследование по протоколу, больные были стратифицированы по шкале риска Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Дополнительно определяли уровни биомаркеров GDF-15 и N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-pro BNP).

Период наблюдения составил 1 год. Конечная точка была определена как летальный исход. Через 1 год (± 1 месяц) больным был проведен тест шестиминутной ходьбы (Т6МХ), по результатам которого был определен функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца. За период наблюдения конечной точки достигли 9 человек.

Получено и обработано 95% информации от включенных в исследование пациентов. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica (версия 10.0). Оценку достоверности различий между парными независимыми выборками проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Непрерывные переменные представлены в виде $M \pm SD$ (SD — стандартное отклонение, среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего) или Me в зависимости от вида распределения (параметрического или непараметрического). Также оценку различий проводили с помощью методов непараметрической статистики: критерий χ^2 , точный критерий Фишера. Для сравнительной оценки влияния отдельных показателей использовали метод ROC-анализа: выполняли построение характеристических кривых. Для сравнения использовали показатель площади под кривой. Прогностически значимым считали параметр при границе доверительного интервала площади $>0,5$ и достоверности $p < 0,05$. Чем больше площадь, тем выше точность модели.

Результаты и их обсуждение

Средний показатель уровня глюкозы в крови всех обследованных составил $7,80 \pm 0,5$ ммоль/л, в группе пациентов с Q-ИМ — $8,03 \pm 0,72$ ммоль/л, в группе с не-Q-ИМ — $7,30 \pm 0,63$ ммоль/л, в группе с НС — $6,38 \pm 0,52$ ммоль/л без достоверной разницы. При поступлении в стационар установленный диагноз СД2 имели 11 пациентов, показатель гликемии в этой группе составил $9,66 \pm 1,40$ ммоль/л и был достоверно выше ($p < 0,05$) такового в группе без СД2 ($7,03 \pm 0,44$ ммоль/л).

Семейный анамнез ишемической болезни сердца встречался чаще в группе с диабетом, чем без диабета (64% и 49% соответственно), как и перенесенный инфаркт миокарда — 36% и 22%.

По результатам детальной оценки в группах больных с СД2 и без него выявлены достоверные различия в уровне холестерина липопротеинов высокой плотности — ХС ЛПВП ($p < 0,05$), С-реактивного белка — СРБ ($p < 0,007$), GDF-15 ($p < 0,01$). Не выявлено достоверной разницы в уровнях NT-pro BNP. Также не было достоверных отличий в показателях ИМТ. Подробная характеристика оцененных параметров представлена в **таблице 1**.

С учетом выявленных достоверных отличий в уровнях GDF-15 была предпринята попытка оценить прогностическую ценность определения GDF-15 у больных СД2. Для определения порогового значения GDF-15, позволяющего выявить с наибольшей чувствительностью и специфичностью больных СД2, был проведен ROC-анализ. Пороговым был определен уровень GDF-15 3894 пг/мл, с чувствительностью 64% и специфичностью 75% (95% доверительный интервал (CI) — 0,49-0,88; площадь под кривой (AUC) — 0,68). К сожалению, связь уровня GDF-15 с наличием СД не достигла значимой отметки ($p = 0,06$), несмотря на достоверные отличия уровня биомаркера в двух группах (**рис. 1**).

Выявлена значимая ($p < 0,0001$, с чувствительностью 72% и специфичностью 73%) взаимосвязь между биомаркером GDF-15 и частотой назначения наркотических анальгетиков в госпитальный период (95% CI — 0,19-0,59; AUC — 0,738; уровень GDF-15 > 2508 пг/мл; **рис. 2**).

Таблица 1. Исследуемые параметры у больных острым коронарным синдромом в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа ($M \pm SD$)

Параметр	n	Без СД2	n	СД2	p
Возраст, годы	58	62,17 $\pm$ 1,38	11	66,27 $\pm$ 2,71	0,2
САД, мм рт. ст.	58	147,9 $\pm$ 3,9	11	155,0 $\pm$ 7,8	0,46
ДАД, мм рт. ст.	58	88,34 $\pm$ 1,91	11	88,27 $\pm$ 3,55	0,98
ЧСС, уд./мин	58	80,05 $\pm$ 2,86	11	83,18 $\pm$ 8,89	0,68
Креатинин, мкмоль/л	56	116,5 $\pm$ 6,9	11	113,9 $\pm$ 13,8	0,87
GRACE / смерть госпитальная, баллы	57	139,0 $\pm$ 5,6	11	142,5 $\pm$ 13,8	0,8
GRACE / смерть, 6 месяцев, баллы	57	116,2 $\pm$ 4,8	11	117,2 $\pm$ 10,6	0,94
GRACE / смерть или ИМ, госпитальный период, баллы	57	183,7 $\pm$ 9,6	11	184,6 $\pm$ 25,6	0,97
GRACE / смерть или ИМ, 6 месяцев, баллы	57	159,8 $\pm$ 7,1	11	157,7 $\pm$ 21,2	0,91
Общий холестерин, ммоль/л	55	6,78 $\pm$ 1,73	10	4,35 $\pm$ 0,47	0,55
ХС ЛПВП, ммоль/л	55	1,327 $\pm$ 0,049	10	1,057 $\pm$ 0,081	0,028
Триглицериды, ммоль/л	55	1,299 $\pm$ 0,089	10	1,223 $\pm$ 0,135	0,73
ХС ЛПНП, ммоль/л	55	3,16 $\pm$ 0,14	10	2,74 $\pm$ 0,41	0,27
GDF-15, пг/мл	58	3565 $\pm$ 456	11	7468 $\pm$ 2073	0,0058
БСЖК, нг/мл	40	4,64 $\pm$ 0,97	6	6,30 $\pm$ 3,39	0,55
СРБ	34	7,27 $\pm$ 1,06	6	20,00 $\pm$ 8,96	0,007
Гликемия, ммоль/л	55	7,03 $\pm$ 0,44	11	9,66 $\pm$ 1,40	0,025
NT-pro BNP, пг/мл	38	825,8 $\pm$ 175,9	9	706,5 $\pm$ 397,1	0,77

Примечание: САД, ДАД — систолическое, диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; БСЖК — белок, связывающий жирные кислоты.

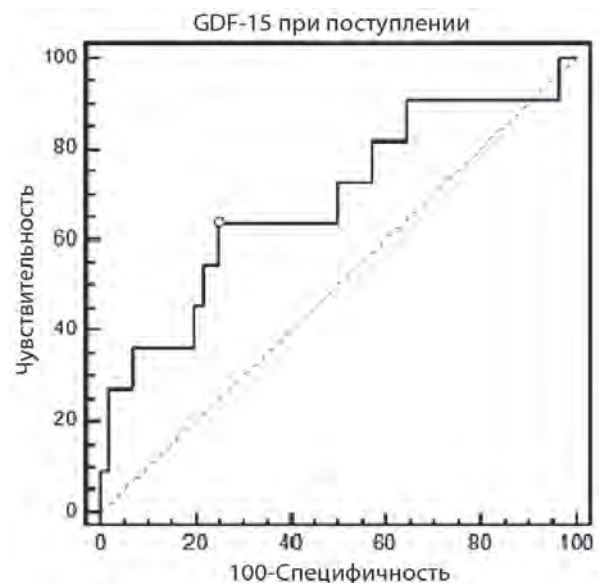


Рис. 1. ROC-кривая зависимости значения GDF-15 от наличия СД2 у больных ОКС.

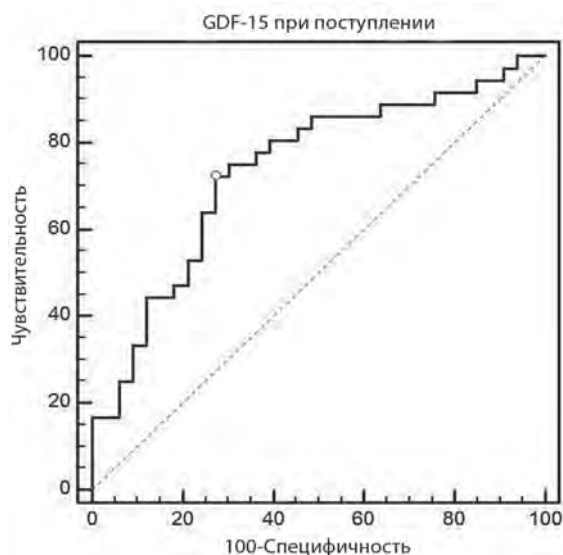


Рис. 2. ROC-кривая зависимости значения GDF-15 от госпитального назначения наркотических анальгетиков.

Более подробная информация о лечении, полученном больными обеих групп на госпитальном этапе, представлена в **таблице 2**.

Выявлена взаимосвязь между наличием СД2 и Т6МХ, проведенным через один год после коронарного события ($p < 0,05$). Достоверной взаимосвязи наличия СД2 и степени сердечной недостаточности по Killip выявлено не было. А повышенный уровень маркера GDF-15 достоверно зависел от степени сердечной недостаточности по Killip (95% CI — 0,57-0,86; AUC — 0,714; уровень GDF-15 > 2910 пг/мл), с чувствительностью 80% и специфичностью 65% ($p < 0,005$; **рис. 3**).

Таблица 2. Частота назначения препаратов у больных острым коронарным синдромом в госпитальный период (%)

Препарат	СД2 (n=11)	Без СД2 (n=59)
Ацетилсалициловая кислота (нагрузочная доза)	36	57
Ацетилсалициловая кислота	91	100
Ингибиторы P2Y12 (клопидогрель, тикагрелол)	100	100
Низкомолекулярные гепарины / пентасакхариды (эноксапарин/фондапаринукс)	91	95
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	64	86
β-адреноблокаторы	73	85
Наркотические анальгетики	73	47
Ингибиторы P2Y12 (нагрузочная доза)	64	73
Нитраты	64	49
Фибринолитическая терапия	9	27
Диуретики	9	20
Статины	91	95

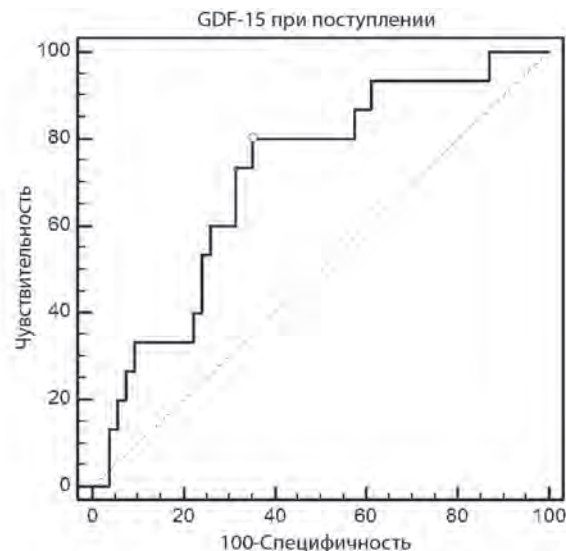


Рис. 3. ROC-кривая зависимости значения GDF-15 от степени сердечной недостаточности по Killip.

В группе больных ОКС и СД2 установлена достоверная разница в показателях NT-pro BNP между умершими и выжившими больными ($p < 0,05$) и не выявлено достоверного отличия в значениях GDF-15 (**табл. 3**).

В 2010 году впервые была показана ассоциация между МИЦ-1 и развитием СД2 [6]. Уровень МИЦ-1 был значимо выше в группе пациентов, у которых впоследствии развился СД2, чем в группе без диабета. Однако это была погранично значимая взаимосвязь с поправкой на пол и возраст, также данная взаимосвязь значительно ослабевала с поправкой на такие показатели, как окружность талии, факторы кардиоваскулярного риска, провоспалительные медиаторы и гликемия. Именно в данном исследовании было впервые спрогнозировано развитие СД2 за 11 лет до его манифестации, хотя повышенный уровень МИЦ-1 не был независимо ассоциирован с развитием СД2.

Проведено значительное количество исследований роли GDF-15 у пациентов с СД2 как с сопутствующей кардиоваскулярной патологией, так и без нее. В исследовании XENDOS у пациентов на фоне предиабета найдена

Таблица 3. Показатели биомаркеров у больных с сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от исхода ($M \pm SD$)

Параметр	Достигшие конечной точки	Не достигшие конечной точки	p
GDF-15, пг/мл	11212,96±4437,0	6064,15±1157,0	0,29
NT-pro BNP, пг/мл	1910,6±894,0	104,5±34,5	0,018

связь ожирения и инсулинорезистентности с GDF-15, где он выступал независимым предиктором. Только GDF-15 и предиабет, выявленный изначально, являлись независимыми предикторами неадекватного контроля глюкозы в течение 4-летнего периода [7].

В исследовании [8] обследовали когорту больных с ожирением, которых разделили на группы в зависимости от результатов глюкозотолерантного теста: с нормальной толерантностью к глюкозе, с инсулинорезистентностью и с СД. Показатель GDF-15 был значимо повышен во всех подгруппах по сравнению с контролем (здоровая популяция). Основной находкой было то, что уровень GDF-15 значимо коррелировал со всеми параметрами, характеризующими метаболизм глюкозы: гликемией, уровнями инсулина, С-пептида, HbA1c и индексом НОМА. Уровень GDF-15 был значимо выше в группе пациентов с ожирением и впервые диагностированным СД, чем в группе с ожирением и нормальной толерантностью к глюкозе.

В 2014 году была опубликована работа о связи развития кардиальной патологии у пациентов с СД2 и уровнем GDF-15. При значении GDF-15, равном 3812 пг/мл, независимо и достоверно идентифицированы пациенты с диабетической кардиомиопатией (чувствительность — 82,2%, специфичность — 70,2%) [9].

Как указывалось выше, процент больных СД2 среди пациентов с ОКС колеблется в пределах 20-35%, однако в нашем исследовании эта цифра составила 15%, что, возможно, связано с тем, что пациенты были недостаточно обследованы на догоспитальном этапе и, соответственно, не были осведомлены о своем заболевании.

Пациенты с СД имеют высокий риск развития осложнений на фоне ОКС. В нашем исследовании в группе больных СД2 неблагоприятный исход отмечен в 27,3% случаев, в группе без СД2 — в 10,1%, в общей группе — в 12,9%. В группах умерших и выживших больных не выявлено достоверной разницы в показателях GDF-15. Скорее всего, это связано с малым числом выборки, поэтому данный вопрос нуждается в доработке путем набора большего количества больных. Однако следует отметить, что само по себе наличие СД не являлось предиктором 6-месячной летальности ($p=0,29$).

Выводы

1. Больные с ОКС и СД2 чаще имели анамнез различных сердечно-сосудистых заболеваний и факторы риска, такие как низкий уровень ХС ЛПВП и повышенный — С-реактивного белка, чем пациенты без СД.
2. Уровень GDF-15 был достоверно повышен в группе больных ОКС с СД2, однако не достиг значимой отметки в группе умерших больных, что связано с недостаточным количеством пациентов.

В данной работе нет конфликтов интересов.

Источник финансирования: ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины».

Список использованной литературы

1. Keller P.F., Carballo D., Roffi M. Diabetes in acute coronary syndromes // *Minerva Med.* — 2010. — Vol. 101, № 2. — P. 81-104.
2. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом: реальная практика российских стационаров (по результатам регистра RECORD) // *Кардиология / Сахарный диабет.* — 2012. — № 2. — P. 27-31. (Erliah A.D., Gratsianskiy N.A. Acute coronary syndrome in patients with diabetes: the actual practice of Russian hospitals (according to the register RECORD) // *Kardiologia / Saharniy diabet.* — 2012. — № 2. — P. 27-31).
3. Adela R., Banerjee S.K. GDF-15 as a target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: a translational prospective // *J. Diab. Res.* — 2015. — № ID490842.
4. Ding Q., Mracek T., Gonzalez-Muniesa P., Kos K., Wilding J., Trayhurn P., Bing C. Identification of macrophage inhibitory cytokine-1 in adipose tissue and its secretion as an adipokine by human adipocytes // *Endocrinology.* — 2009. — Vol. 150, № 4. — P. 1688-1696.
5. Carstensen M., Herder C., Brunner E.J., Strassburger K., Tabak A.G., Roden M., Witte D.R. Macrophage inhibitory cytokine-1 is increased in individuals before type 2 diabetes diagnosis but is not an independent predictor of type 2 diabetes: the Whitehall II study // *Eur. J. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 162, № 5. — P. 913-917.
6. Kempf T., Eden M., Strelau J., Naguib M., Willenbockel C., Tongers J., Heineke J., Kotlarz D., Xu J., Molkentin J.D., Niessen H.W., Drexler H., Wollert K.C. The transforming growth factor- β superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury // *Circ. Res.* — 2006. — Vol. 98, № 3. — P. 351-360.
7. Kempf T., Guba-Quint A., Torgerson J., Magnone M.C., Haefliger C., Bobadilla M., Wollert K.C. Growth differentiation factor 15 predicts future insulin resistance and impaired glucose control in obese nondiabetic individuals: results from the XENDOS trial // *Eur. J. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 167, № 5. — P. 671-678.
8. Vila G., Riedl M., Anderwald C., Resl M., Handisurya A., Clodi M., Prager G., Ludvik B., Krebs M., Luger A. The relationship between insulin resistance and the cardiovascular biomarker growth differentiation factor-15 in obese patients // *Clin. Chem.* — 2011. — Vol. 57, № 2. — P. 309-316.
9. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Avanzas P. Usefulness of growth differentiation factor-15 levels to predict diabetic cardiomyopathy in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Cardiol.* — 2014. — Vol. 114, № 6. — P. 890-894.

(Надійшла до редакції 10.10.2016)

Значення маркера Growth differentiation factor 15 як чинника ризику у хворих на цукровий діабет 2-го типу з гострим коронарним синдромом

М.П. Копиця, І.Р. Вишнеvsька, О.В. Петюніна,
Н.В. Титаренко, Я.В. Гільова, О.І. Литвин
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН
України»

Резюме. Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) часто мають хворі з гострим коронарним синдромом (ГКС). В останніх дослідженнях обговорюється взаємозв'язок рівня Growth differentiation factor 15 (GDF-15) із ЦД2. **Метою роботи** було вивчення зв'язку між рівнем GDF-15 і ЦД2 у хворих із ГКС. **Матеріали та методи.** Обстежено 73 хворих із різними формами ГКС. Визначали рівні біомаркерів GDF-15 і N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-pro BNP). Період спостереження становив 1 рік. Кінцеву крапку визначено як летальний кінець. **Результати.** З огляду на виявлені вірогідні відмінності рівня GDF-15 проведено спробу оцінити прогностичну цінність визначення GDF-15 у хворих на ЦД2 за допомогою ROC-аналізу, граничним визначено рівень GDF-15 3894 пг/мл, чутливість — 64% і специфічність — 75%. **Висновки.** Хворі з ГКС і ЦД2 частіше мали анамнез різних серцево-судинних захворювань і такі чинники ризику, як низький рівень ЛПВЩ і підвищений — С-реактивного білка, ніж хворі без ЦД. Рівень GDF-15 був вірогідно підвищеним у хворих ГКС, які мали ЦД2.

Ключові слова: біомаркери, GDF-15, цукровий діабет, гострий коронарний синдром, прогноз.

Significance of marker Growth differentiation factor 15, as a risk factor in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome

М.Р. Kopytsya, I.R. Vyshnevskaya, O.V. Petyunina,
N.V. Tytarenko, Ya.V. Hil'ova, O.L. Lytvyn
SI «L.T. Malaya National Institute of Therapy, NAMS of Ukraine», Kharkov,
Ukraine

Abstract. Type 2 diabetes mellitus (DM2) is frequently observed in patients with acute coronary syndrome (ACS). The relationship between the level of Growth differentiation factor 15 (GDF-15) and DM2 is discussed in recent studies. **Aim:** to study the relationship between GDF-15 and DM2 in patients with ACS. **Materials and methods:** 73 patients with different forms of ACS were examined. The levels of biomarkers — GDF-15 and N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) were determined. Follow-up period consisted of 1 year. End point is defined as **fatal outcome**. **Results.** Taking into account the significant differences identified level of GDF-15, an attempt to evaluate the prognostic value of GDF-15 was made in patients with type 2 diabetes using the ROC-analysis. The levels of GDF-15 3894 pg/ml, 64% sensitivity and 75% specificity were determined as threshold ones. **Conclusions.** Patients with ACS and DM2 more often have different cardiovascular diseases and such risk factors as decreased level of HDL, and increased level of C-reactive protein comparing to patients without diabetes. GDF-15 level was significantly higher in patients with ACS and DM2. **Keywords:** biomarkers, GDF-15, diabetes mellitus, acute coronary syndrome, prognosis.

Стан когнітивної функції та депресивні розлади у хворих зрілого віку із цукровим діабетом 2-го типу залежно від виду цукрознижувальної терапії

Н.М. Жердьова

Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Резюме. Мета роботи. Вивчити стан когнітивної сфери та наявності депресії у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) зрілого віку залежно від виду цукрознижувальної терапії. **Матеріали та методи.** Обстежено 81 пацієнта віком від 45 до 59 років, яких розподілили на групи залежно від виду цукрознижувальної терапії: 1 — дієтотерапія, 2 — метформін, 3 — препарати сульфанілсечовини (ПСС), 4 — ПСС + метформін, 5 — ПСС + метформін + інгібітори дипептидилпептидази 4 (ДПП-4), аналог глюкагонподібного пептиду 1 (ГПП-1), інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 (НЗКТГ-2), 6 — інсулін, 7 — інсулін + ПСС + метформін / інсулін + метформін. Для оцінки стану когнітивної функції застосовували тест «5 слів», пробу Шульте, міні-ментальну шкалу (MMSE), батарею тестів на лобну дисфункцію (БЛД), тест малювання годинника. Для визначення депресивного стану використовували самоопитувальник депресії Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) і госпітальну шкалу тривоги та депресії (HAD). **Результати.** Найбільший відсоток проявів тяжкої депресії відзначено в групі «інсулінотерапія + ПЦП» — 49,49%, а в групах «метформін» і «ПСС + метформін + ДПП-4, ГПП-1, НЗКТГ-2» хворі з проявами тяжкої депресії були відсутні. За даними опитувальника HAS отримано схожі дані. Вірогідну різницю у показниках когнітивної функції за результатами тесту «5 слів» і проби Шульте визначено в групі 4 порівняно з групою 6. **Висновки.** У пацієнтів із ЦД2, які отримують інсулінотерапію, відбувається погіршення когнітивної функції та частішають депресивні розлади порівняно з хворими, які лікуються пероральними цукрознижувальними препаратами, що пов'язано з ліпшою компенсацією, відсутністю гіпоглікемічних станів, адекватним добром цукрознижувальної терапії на основі метформіну, можливо, за рахунок зни-

* Адреса для листування (Correspondence): Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, Україна. E-mail: zherdeva@bk.ru

© Н.М. Жердьова

ження інсулінорезистентності, відновлення інсулінового сигналіngu в мозку та нормалізації метаболізму глюкози, що зменшує пошкодження нейронів, пов'язане з діабетом.

Ключові слова: цукровий діабет, помірні когнітивні порушення, деменція, депресія, інсулінорезистентність, цукрознижувальна терапія, метформін.

Вступ

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), когнітивні розлади та депресія — це захворювання, частота яких збільшується з віком. Так, за даними IDF, 2015 року кількість хворих на ЦД у світі становила 415 млн [1]. За даними ADI (Alzheimer's Disease International), 2015 року було виявлено 46,8 млн людей із дементними розладами [2]. За даними метааналізу 42 досліджень деменції та ЦД2 встановлено, що депресія підвищує ризик розвитку ЦД на 60%, як і наявність діабету підвищує частоту депресії [3]. Встановлено, що 20% пацієнтів із ЦД2 мають значні депресивні розлади [4]. За результатами метааналізу 16 досліджень показано, що ЦД на 47% збільшує ризик виникнення деменції, на 39% — хвороби Альцгеймера, на 200% — васкулярної деменції [5]. Ще два дослідження, проведені за участю 4000 і 20 000 пацієнтів, із періодом спостереження від 3 до 5 років показали подвійне збільшення ризику виникнення деменції у пацієнтів із депресією [6, 7]. У дослідженні ACCORD-MIND за допомогою нейропсихологічних тестів оцінки когнітивних функцій (Digit Symbol Substitution Test — DSST) через 40 місяців після початку дослідження у пацієнтів із депресією спостерігали вірогідне зниження когнітивного рівня порівняно зі здоровими учасниками (відносний ризик — ВР — 0,72; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,25-1,19; $p=0,003$). Подібні результати отримано й за допомогою тесту аудиторно-вербального вивчення Рея (Rey Auditory Verbal Learning Test — RAVLT), який дозволяє оцінити функцію пам'яті, де ВР становив 0,18 (95% ДІ 0,07-0,29; $p=0,0010$), та тесту Струпа (Stroop Test), який використовується для вивчення виконавчих функцій (ВР 1,06; 95% ДІ 1,93...-0,18) [4]. Деменція та депресія — два пов'язаних між собою захворювання, які посилюють вплив одне одного на повсякденне життя пацієнта та маскують

один одного. Тому для виключення похибок у діагностиці необхідно пацієнтів обстежувати комплексно, тобто пацієнтів із когнітивними розладами тестувати на наявність депресії, а з депресивними розладами — на наявність когнітивних порушень. Але праць, присвячених вивченню впливу цукрознижувальної терапії на наявність депресивних розладів і когнітивних порушень, немає.

Метою даної роботи стало вивчення стану когнітивної сфери та наявності депресії у пацієнтів із ЦД2 зрілого віку залежно від виду цукрознижувальної терапії.

Матеріали та методи

Обстежено 81 пацієнта (43 жінки та 38 чоловіків) віком від 45 до 59 років, яких розподілили на групи залежно від виду цукрознижувальної терапії. Пацієнти першої групи отримували лише дієтотерапію, другої — метформін, третьої — препарати сульфанілсечовини (ПСС), четвертої — ПСС + метформін, п'ятої — ПСС + метформін + інгібітори дипептидилпептидази 4 (ДПП-4), аналог глюкагонподібного пептиду 1 (ГПП-1), інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 (НЗКТГ-2), шостої — інсулінотерапію, сьомої — інсулінотерапію + ПСС + метформін / інсулінотерапію + метформін.

Для оцінки стану когнітивної функції застосовували тест «5 слів», пробу Шульте, міні-ментальну шкалу (MMSE), батарею тестів на лобну дисфункцію (БЛД), тест малювання годинника.

За шкалою MMSE визначали орієнтування у часі та місці, запам'ятовування, концентрацію уваги та рахування, згадування, мову та праксис. Якщо хворий набирал від 30 до 28 балів, констатували відсутність когнітивних порушень, 27-24 бали — переддементні когнітивні порушення, 23-20 балів — легкі

дементні порушення, 19-11 балів — помірні порушення, 10 балів і менше — тяжку деменцію. БЛД включала визначення концептуалізації, швидкості мовлення, динамічного праксису, просту та складну реакцію вибору та дослідження хватальних рефлексів. За цим методом 18-16 балів відповідає нормальним когнітивним функціям, 15-12 балів свідчить про помірну лобну дисфункцію з відсутністю деменції, 11 балів та нижче — про деменцію лобного типу.

Також хворому пропонували намалювати годинник, який показує певний час, оцінка зображеного годинника у 8 балів і нижче свідчить про клінічно значущі когнітивні порушення. Якщо хворий згадував менше ніж 8 слів впродовж тесту «5 слів», це також оцінювалось як прояв когнітивних порушень. Проба Шульте проводиться за допомогою спеціальної таблиці, в якій розміщено цифри від 1 до 25 у довільному порядку. За відсутності когнітивних порушень проба виконується за 25-30 с.

Для визначення депресивного стану використовували самоопитувальник депресії Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) і госпітальну шкалу тривоги та депресії (HAD). Опитувальник CES-D включає 20 запитань. Кожне запитання має чотири варіанти відповідей, які оцінюються в балах від 0 до 3. Відповідь на кожне запитання може бути лише одна. Пацієнта просять відповідати не замислюючись. По закінченні опитування сумують бали. Якщо хворий набирає за шкалою CES-D 19 балів і менше, це розцінюється як відсутність депресії, від 19 до 26 балів — як легкі прояви, від 27 до 36 балів — помірні, 37 і більше — тяжкі прояви депресії.

Опитувальник HAD складається з 14 запитань. Кожне запитання має чотири варіанти відповідей, які оцінюються в балах від 0 до 3. запитання 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 визначають наявність тривоги, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 — наявність депресії. Бали сумуються окремо по кожній групі запитань. Результат у 7 балів і менше свідчить про відсутність депресивних і тривожних проявів, 8-10 балів — про субклінічні прояви, 11 балів і більше — про клінічні прояви тривоги та депресії.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми SPSS-15, T-test.

Результати та їх обговорення

Як видно з **таблиці 1**, серед обстежених за віком і тривалістю навчання вірогідної різниці не було, але виявлено значущу різницю за тривалістю захворювання та рівнем глікового гемоглобіну. Найбільшу тривалість ЦД мали пацієнти, які отримували інсулінотерапію, а найменшу — хворі групи дієтотерапії. Найбільший рівень HbA1c був у групі інсулінотерапії, тоді як пацієнти 5-ї групи були найліпше компенсованими.

Як видно з **таблиці 2**, вірогідною різниця у результатах дослідження когнітивної функції була лише для тесту «5 слів» і таблиці Шульте між групами 4 і 6.

За опитувальником CED-S показник наявності депресивних станів був вірогідно гіршим у групі 7 порівняно з групами 6 і 4. За

Таблиця 1. Характеристика обстежених із цукровим діабетом 2-го типу

Група	Кількість	Вік, роки	Тривалість освіти, роки	Тривалість захворювання, роки	HbA1c, %
1 — Дієтотерапія	6	55,16±3,92	14,16±1,94	2,26±2,01	7,26±0,96
2 — Метформін (М)	6	56,0±2,28	14,00±2,09	3,10±2,13	9,07±1,73*
3 — ПСС	8	54,87±3,68	15,25±1,16	7,25±9,57	8,30±1,35
4 — М+ПСС	15	55,20±2,56	13,20±1,47	6,80±4,34*	8,73±1,59
5 — М+ПСС + ГПП-1 / ДПП-4 / НЗКТГ-2	4	53,25±0,95	18,00±2,82	8,00±2,94*, **, °	6,95±0,81*, °
6 — Інсулінотерапія (І)	36	55,13±3,80	14,02±2,24	14,25±11,25*, **, °	9,17±1,22*, °
7 — І+ПСС + М/І+М	6	55,03±3,34	12,22±2,33	12,66±2,33*, **, °	9,18±1,79*, °

Примітка: вірогідна різниця з показником * — групи 1, ** — групи 2, ° — групи 4, • — групи 5.

Таблиця 2. Показники когнітивних порушень у пацієнтів із цукровим діабетом залежно від виду цукрознижувальної терапії

Група	БЛД, бали	MMSE, бали	Таблиця Шульте, с	Тест годинника, бали	Тест «5 слів», загальна кількість слів
1	16,66±1,50	27,16±2,31	50,33±9,33	8,50±1,51	7,33±1,75
2	15,83±1,47	27,16±0,99	51,33±17,38	6,83±2,71	8,33±0,81
3	15,00±2,72	26,50±3,11	53,32±10,38	7,00±2,61	7,75±2,05
4	16,00±1,94	27,00±2,17	45,61±12,49	8,13±1,59	8,26±1,22
5	17,50±1,00	27,25±2,98	51,00±12,08	7,50±2,51	7,25±1,70
6	14,08±3,70	25,69±3,41	56,71±17,80*	7,47±2,65	6,83±2,42*
7	15,03±3,04	26,19±3,16	52,95±15,40	7,55±2,35	7,43±2,03

Примітка: * — вірогідна різниця з показником групи 4.

Оригінальні дослідження

опитувальником HAS вірогідну різницю виявлено лише для показника депресії в групах 6 і 7 порівняно з іншими групами (табл. 3).

Але якщо окремо розібрати результати опитування залежно від проявів депресії (табл. 4 і 5), то за даними опитувальника CED-S у групі дієтотерапії виявляється найбільший відсоток відсутності депресії, це можна пов'язати з невеликою тривалістю захворювання та ліпшою компенсацією ЦД, а також відсутністю гіпоглікемій, на відміну від груп, які отримували інсулінотерапію. Найбільший відсоток проявів тяжкої депресії відзначено в групі

Таблиця 3. Показники депресивних розладів за даними опитувальників CED-S і HAS у пацієнтів із цукровим діабетом залежно від виду цукрознижувальної терапії

Група	CED-S, бали	HAS, тривога, бали	HAS, депресія, бали
1	15,00±12,88	6,83±2,78	5,50±2,07*
2	18,00±6,78	8,50±4,46	6,33±2,94
3	17,75±9,95	7,25±1,48	7,50±4,14
4	15,93±11,10	7,06±4,90	4,33±3,41
5	13,00±7,34	7,25±7,08	4,25±2,98*
6	17,38±11,11	9,25±4,69	5,68±3,77•
7	17,61±11,23°••	8,36±4,50	5,85±3,65*°••

Примітка: вірогідна різниця з показником * — групи 1, ° — групи 4, • — групи 5; •• — групи 6.

Таблиця 4. Показники депресивних розладів за даними опитувальника CED-S у пацієнтів із цукровим діабетом залежно від виду цукрознижувальної терапії

Група	CED-S, бали (прояви депресії)			
	відсутні	легкі	помірні	тяжкі
1	83,33	0	0	16,67
2	50,00	33,33	16,67	0
3	75,0	12,5	0	12,5
4	66,67	13,33	13,33	6,67
5	75	25	0	0
6	63,88	19,44	11,11	5,57
7	16,67	16,67	16,67	49,49

Таблиця 5. Показники депресивних розладів за даними опитувальника HAS у пацієнтів із цукровим діабетом залежно від виду цукрознижувальної терапії

Група	HAS, тривога, бали			HAS, депресія, бали		
	відсутність	субклінічні прояви	клінічні прояви	відсутність	субклінічні прояви	клінічні прояви
1	50	50	0	83,33	16,67	0
2	33,33	16,67	50	66,67	33,33	0
3	75	25	0	75	12,5	12,5
4	53,33	6,67	40	86,66	6,67	6,67
5	50	25	25	75	25	0
6	33,33	25	41,67	66,67	22,22	11,11
7	50	0	50	33,33	33,33	33,33

«інсулінотерапія + ПЦП» — 49,49%. Водночас у групах метформіну та ПСС + метформін + ДПП-4, ГПП-1, НЗКТГ-2 хворі з проявами тяжкої депресії були відсутні. За даними опитувальника HAS отримано схожі дані: в групах 2 і 5 відсутні пацієнти з клінічними проявами депресії, в групах 6 і 7 клінічні прояви депресії були найвищими.

Отже, можна стверджувати, що пацієнти, які отримували інсулінотерапію та ПЦП, мали гірші показники когнітивних функцій та більший відсоток депресивних розладів, що, можливо, пов'язано з більшою тривалістю ЦД, декомпенсацією захворювання та наявністю гіпоглікемій. Також слід наголосити, що як ПЦП пацієнти 7-ї групи отримували комбінацію метформіну та глібенкламід. Саме глібенкламід міг бути додатковим негативним чинником розвитку гіпоглікемій і погіршення стану когнітивної сфери та розвитку депресії. Водночас пацієнти, які отримували 3 ПЦП, а саме метформін, ПСС (3-ї генерації) та ГПП-1 або НЗКТГ-2, за рахунок компенсації захворювання та відсутності гіпоглікемій мали ліпші показники тестів.

Як відомо, депресію може бути пов'язано з біологічними змінами, які призводять до порушення когнітивної функції. Порушення гіпоталамо-гіпофізарної регуляції є наслідком підвищення секреції глюкокортикоїдів на тлі депресії та, як наслідок, порушення зворотного зв'язку [8-10]. Високий рівень кортизолу провокує ураження структур мозку, зокрема гіпоталамуса [11, 12]. Це може також зменшувати нейрогенезис у гіпокампі, призводячи до зниження пам'яті та виконавчих функцій [13-15]. З іншого боку, депресія може збільшувати продукцію прозапальних чинників, таких як інтерлейкін-6 і чинник некрозу пухлин α. Збільшення продукції прозапальних чинників і підвищення секреції кортизолу асоціюється з інсулінорезистентністю та є чинником ризику деменції й хвороби Альцгеймера [16]. Тому наразі недаремно як стартову терапію рекомендують приймання метформіну, який за рахунок зниження інсулінорезистентності, відновлення інсулінового сигналізу у мозку та нормалізації метаболізму глюкози зменшує пов'язане з діабетом пошкодження нейронів. Результати даного дослідження продемонстрували, що у пацієнтів 5-ї групи, з рівнем

глікованого гемоглобіну менше від 7,0%, показники когнітивної функції були ліпшими з відсутністю депресії. Отже, вчасне призначення адекватної цукрознижувальної терапії, досягнення компенсації захворювання та відсутність гіпоглікемій є найліпшою профілактикою когнітивних і депресивних розладів.

Висновки

1. У пацієнтів із ЦД2, які отримують інсулінотерапію, відзначено погіршення когнітивної функції та більше депресивних розладів порівняно з хворими, які лікуються пероральними цукрознижувальними препаратами.
2. Усім хворим на ЦД2 необхідно проводити діагностику як когнітивної сфери, так і депресії для раннього виявлення порушень і вчасного прийняття рішень.
3. Менший відсоток депресивних розладів і ліпший стан когнітивної функції у пацієнтів, які приймають адекватно дібрану цукрознижувальну терапію на основі метформіну, можна пояснити зниженням інсулінорезистентності, відновленням інсулінового сигналіну у мозку та нормалізацією метаболізму глюкози, що зменшує пов'язане з діабетом пошкодження нейронів.
4. Таким чином, згідно українських та зарубіжних стандартів лікування, для стартової терапії ЦД2 слід обирати препарати метформіну. Вітчизняний виробник ПАТ «Фармак» пропонує Діаформін® SR (діюча речовина метформін) – ефективні лікарські засоби за українською ціною, що допомагають досягти значних успіхів у компенсації ЦД2.

Список використаної літератури

1. www.idf.org
2. www.worldalzreport2015.org
3. Mezuk B., Eaton W.W., Albrecht S., Golden S.H. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis // *Diabetes Care*. — 2008. — Vol. 31, № 12. — P. 2383-2390.
4. Sullivan M.D., Katon W.J., Lovato L.C., Miller M.E., Murray A.M., Horowitz K.R., Bryan R.N., Gerstein H.C., Marcovina S., Akpunonu B.E., Johnson J., Yale J.F., Williamson J., Launer L.J. Association of depression with accelerated cognitive decline among patients with type 2 diabetes in the ACCORD-MIND Trial // *JAMA Psychiatry*. — 2013. — Vol. 70, № 10. — P. 1041-1047.
5. Lu F.P., Lin K.P., Kuo H.K. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. — 2009. — Vol. 4, № 1. — P. e4144.

6. Katon W.J., Lin E.H., Williams L.H., Ciechanowski P., Heckbert S.R., Ludman E., Rutter C., Crane P.K., Oliver M., Von Korff M. Comorbid depression is associated with an increased risk of dementia diagnosis in patients with diabetes: a prospective cohort study // *J. Gen. Intern. Med.* — 2010. — Vol. 25, № 5. — P. 423-429.
7. Katon W., Lyles C.R., Parker M.M., Karter A.J., Huang E.S., Whitmer R.A. Association of depression with increased risk of dementia in patients with type 2 diabetes: The Diabetes and Aging Study // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2012. — Vol. 69, № 4. — P. 410-417.
8. Donald B., Rubin. Multiple imputation for nonresponse in surveys. — New York, NY: John Wiley & Sons; 1987.
9. Lee B.K., Glass T.A., McAtee M.J., Wand G.S., Bandeen-Roche K., Bolla K.I., Schwartz B.S. Associations of salivary cortisol with cognitive function in the Baltimore memory study // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2007. — Vol. 64, № 7. — P. 810-818.
10. Elder G.A., DeGasperi R., GamaSosa M.A. Research up date: neurogenesis in adult brain and neuropsychiatric disorders // *MtSinai J. Med.* — 2006. — Vol. 73, № 7. — P. 931-940.
11. Videbech P., Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies // *Am. J. Psychiatry*. — 2004. — Vol. 161, № 11. — P. 1957-1966.
12. Sheline Y.I., Sanghavi M., Mintun M.A., Gado M.H. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression // *J. Neurosci.* — 1999. — Vol. 19, № 12. — P. 5034-5043.
13. Solomon A., Kivipelto M., Wolozin B., Zhou J., Whitmer R.A. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* — 2009. — Vol. 28, № 1. — P. 75-80.
14. Whitmer R.A., Gustafson D.R., Barrett-Connor E., Haan M.N., Gunderson E.P., Yaffe K. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later // *Neurology*. — 2008. — Vol. 71, № 14. — P. 1057-1064.
15. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., Reim E.K. A meta-analysis of cytokines in major depression // *Biol. Psychiatry*. — 2010. — Vol. 67, № 5. — P. 446-457.
16. Breteler M.M., Claus J.J., van Duijn C.M., Launer L.J., Hofman A. Epidemiology of Alzheimer's disease // *Epidemiol. Rev.* — 1992. — Vol. 14. — P. 59-82.

(Надійшла до редакції 02.09.2016)

Состояние когнитивной функции и депрессивные расстройства у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа зрелого возраста в зависимости от сахароснижающей терапии

Н.Н. Жердева

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика

Резюме. Цель. Изучить состояние когнитивной функции и наличие депрессивных расстройств у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) зрелого возраста в зависимости от вида сахароснижающей терапии. **Материалы и методы.** Обследован 81 пациент в возрасте от 45 до 59 лет, которых распределили на группы в зависимости от сахароснижающей терапии: 1 — диетотерапия, 2 — метформин, 3 — препараты сульфаниламочевина (ПСС), 4 — ПСС + метформин, 5 — ПСС + метформин + ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), аналог глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2 (НЗКТГ-2), 6 — инсулин, 7 — инсулин + ПСС + метформин / инсулин + метформин. Для оценки состояния

Оригінальні дослідження

когнитивной функции применяли тест «5 слов», пробу Шульте, мини-ментальную шкалу (MMSE), батарею тестов на лобную дисфункцию (БЛД), тест рисования часов. Для определения депрессии использовали самоопросник Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) и госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HAD). **Результаты.** Наибольший процент проявлений тяжелой депрессии отмечен в группе «инсулин + ПСС» — 49,49%, в то время как в группах метформина и «ПСС + метформин + ДПП-4, ГПП-1, НЗКТГ-2» пациенты с тяжелыми проявлениями депрессии отсутствовали. По данным шкалы HAS получены похожие данные. Достоверную разницу в показателях когнитивной функции по результатам теста «5 слов» и таблиц Шульте выявлено только между группами 4 и 6. **Выводы.** У пациентов с СД2, получавших инсулин, выявлено ухудшение когнитивной функции и больше депрессивных расстройств по сравнению с больными, получавшими ПСП, что, возможно, связано с лучшей компенсацией заболевания, отсутствием гипогликемических состояний, приемом адекватно подобранной сахароснижающей терапии на основе метформина за счет снижения инсулинорезистентности, восстановления сигналинга в мозге и нормализации метаболизма глюкозы, что уменьшает связанные с диабетом повреждения нервов.

Ключевые слова: сахарный диабет, умеренные когнитивные нарушения, деменция, депрессия, инсулинорезистентность, сахароснижающая терапия, метформин.

Status of cognitive function and depressive disorders in patients with type 2 diabetes in adulthood, depending on hypoglycemic therapy

N. Zherdova

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk

Abstract. Aim. To study the state of cognitive function and the presence of depression disorders in patients with type 2 diabetes mellitus in adulthood, depending on the type of hypoglycemic

therapy. **Materials and methods.** 81 patients aged from 45 to 59 years were examined. All patients were divided into groups depending on the type of hypoglycemic therapy. The 1st group included patient treated with diet therapy; the 2nd group — metformin; the 3rd group — sulfonylurea; the 5th group — metformin+sulfonylurea drugs (SUD) + inhibitors of dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analog, inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2; 6th group — insulin; the 7th group — insulin + metformin + sulfonylurea drugs / insulin + metformin. To assess the state of cognitive functions the following methods were used: test «5 words», Schulte test, minimal scale (MMSE), battery of tests for frontal dysfunction (BFD), and clock drawing test. The questionnaire Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) and Hospital Anxiety and Depression (HAD) scale were used to determine the depression.

Results. The highest percentage of severe depression manifestations was observed in the group of patients treated by insulin+SUD — 49.49%, while patients with severe depression manifestations treated by metformin and metformin + sulfonylurea drugs, DPP-4, GLP-1, inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2 were absent. The similar data were obtained in accordance with HAD scale. Significant difference in the cognitive function indices was only revealed by the results of the test «5 words» and the «Schulte test» between group 4 and group 6. No significant difference were observed in other groups during the test. **Conclusions.** The deterioration of cognitive function and depressive disorders were established in patients with type 2 diabetes mellitus treated with insulin, comparing to patients treated with SUD, that may be connected with the better disease compensation, lack of hypoglycemic states, taking adequately matched hypoglycemic therapy based on metformin, possibly by reducing insulin resistance, recovery of brain signaling and normalization of glucose metabolism, reducing nerve damage associated with diabetes.

Keywords: diabetes mellitus, mild cognitive impairment, dementia, depression, insulin resistance, hypoglycemic therapy, metformin.

Характеристика репаративного процесу після хірургічних втручань на щитоподібній залозі з використанням електрозварювання біологічних тканин

А.М. Кваченюк¹,
Л.Л. Сук¹,
В.Р. Антонів²

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Резюме. Мета. Визначення відмінностей репаративних процесів після використання технології електрозварювання біологічних тканин (ЕБТ) в операціях на щитоподібній залозі за допомогою УЗД оперованої ділянки в поопераційний період. **Матеріал і методи.** Застосовували апарати для електрозварювання — високочастотні хірургічні коагулятори ЕК300-М1 і ЕКВ3-300 «Патонмед», а також власно розроблений адаптивний біполярний коагуляційний інструментарій. Проводили УЗД через 20 і 60 днів після операції, результати оцінювали за 4-бальною шкалою ступеня рубцювання м'яких тканин. **Результати.** Впроваджено технологію ЕБТ у хірургію щитоподібної залози, що дозволило скоротити час операції, зменшити крововтрату та значно мінімізувати використання ниток. Вивчено стан оперованої зони шляхом УЗД після операцій. Для цього відібрали 212 пацієнтів, із них 96 були оперовані із застосуванням ЕБТ, 116 — без ЕБТ, із нитково-лігатурним гемостазом. Визначено, що ступінь рубцювання був меншим у пацієнтів, оперованих з ЕБТ, і даний ефект був більш наочним в огранозберігаючих операціях: гемітиреоїдектоміях і резекціях щитоподібної залози.

Ключові слова: електрозварювання біологічних тканин, ультразвукове дослідження, щитоподібна залоза.

Електрозварювання біологічних тканин (ЕБТ) — технологія, яку розроблено в Україні й успішно впроваджено в хірургію, останніми ро-

ками — і в хірургію щитоподібної залози (ЩЗ) і шиї [1, 3]. Найліпші ефекти ЕБТ виявлено для обробки трубчастих тришарових анатомічних утворень, таких як кровоносні судини, жовчовивідні шляхи та елементи кишечника. Так, шляхом електрозварювання вдається надійно

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© А.М. Кваченюк, Л.Л. Сук, В.Р. Антонів

перекривати кровоносні судини будь-якого розміру, а отже, забезпечувати надійний гемостаз без використання ниткових лігатур [1-5].

Крім того, досягнуто позитивного ефекту під час маніпуляцій на паренхіматозних органах, зокрема на пухкій і наповненій кров'ю паренхімі щитоподібної залози (ЩЗ), надто під час органозберігаючих операцій — гемітиреоїдектомій і резекцій. Там, де раніше доводилося густо обшивати нитками відсічений кровоточивий край органа, з використанням ЕБТ можна обходитися без ниток. До того ж з ЕБТ гемостаз має превентивну спрямованість: спочатку зварювання, потім розтин через зварений шар. Це забезпечує меншу крововтрату та ліпшу якість операційного поля. Вказані переваги почали витіснити традиційну «нитково-лігатурну» хірургічну тактику. Внаслідок цього мінімізується використання металевих затискачів, надто їх «висіння» під час операції на живих структурах, що є негативним для тендітної, наповненої кров'ю та багато іннервованої тканини ЩЗ.

На відміну від інших коагуляційних хірургічних технологій, таких як лазерна, аргонно-плазмова, ультразвукова, радіохвильова, що також останнім часом розвиваються та справляють суттєвий вплив на хірургічну тактику й мають значні переваги через відсутність механічного контакту з біологічною тканиною, технологія ЕБТ полягає в обробці лише захопленої електродним інструментом ділянки тканини та попри механічний контакт із тканиною має найбільш чітку й контрольовану зону впливу — «між браншами інструмента», що важливо у мікрохірургічних маніпуляціях [4, 5].

Ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ і прилеглих м'яких тканин вважають останнім часом ключовим діагностичним засобом у діагностиці захворювань вказаної зони. Ця ділянка піддається хорошій візуалізації за допомогою УЗД, яке дозволяє оцінити стан ЩЗ, її капсули, периферичного та паренхіматозного кровозабезпечення, передньої стінки трахеї, м'язів, лімфатичних вузлів, характеристики кровобігу в магістральних судинах шиї [6, 7].

Метою даної роботи було вивчення відмінностей репаративних процесів після використання технології ЕБТ в операціях на щитоподібній залозі шляхом УЗД оперованої ділянки в поопераційний період.

Матеріали та методи

Технологія ЕБТ використовується в хірургічному відділі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» з 2011 року. Технічні переваги хірургічної тактики очевидні: зменшено тривалість операції, значно зменшено використання ниткових швів і лігатур, крововтрату. Ми дослідили та порівняли поопераційний процес репарації за допомогою УЗД оперованої зони.

Як електрозварювальну апаратуру застосовували електрокоагулятори ЕК300-М1 із частотою 66 кГц або ЕКВЗ-300 «Патонмед» із частотою 440 кГц. Суттєвої різниці в технологічному процесі виконання операції з використанням цих апаратів не виявлено, можна лише зазначити, що другий апарат є подальшою модифікацією першого та переважає функціональністю.

Важливим моментом для використання ЕБТ у хірургії ЩЗ стала розробка адаптованого електродного інструментарію. Для маніпуляцій на ЩЗ розроблено «зварювальний пінцет», «ріжучий пінцет», а для резекцій паренхіматозної тканини — зубчастий електрокоагуляційний затискач, який умовно назвали «крокодил». Останній інструмент дозволяє захоплювати масив тканини, зварювати, а потім робити безкровний розтин по звареному рубцю.

Для спостереження відібрано 212 пацієнтів, прооперованих на ЩЗ. Усім пацієнтам операції виконували під ендотрахеальним наркозом шляхом «відкритого» хірургічного втручання за Кохером: «комірцевим» розтином шкіри та відсерединним розведенням претиреоїдних м'язів. Виконували як цілковите видалення органа, так і органозберігаючі операції. Закривали операційну рану пошарово вузловими шовковими швами та дренивали близько 20 годин вакуумно-аспіраційними дренажами, шкірний шов знімали на 3-4-у добу по операції.

Пацієнтів розподілили на 2 групи. Основну групу становили 96 пацієнтів, оперованих із використанням описаної вище ЕБТ, решта 116 групу порівняння — їх оперували із застосуванням «нитково-лігатурного» гемостазу. Вік пацієнтів становив від 20 до 80 років, в обох групах переважали жінки: 85,4% в основній і 80,2% у групі порівняння — пропорційно статистичному розподілу хірургічних втручань на ЩЗ.

Пацієнтів обох груп розподілили додатково за обсягом операцій, керуючись подібністю ехографічної картини в поопераційний період (табл. 1).

Усім пацієнтам проводили УЗД шиї перед операцією, через 20 і 60 діб по операції. Зазначимо, що УЗД у поопераційний період не є обов'язковим рутинним заходом і виконується лише у випадках виникнення певних ускладнень по операції. Ми ж застосували ультразвукову візуалізацію оперованої зони з аналітичною метою. Слід підкреслити, що УЗД не чинить ніякого негативного впливу на пацієнта — ані фізичного, ані психологічного. Всі обстеження виконували безкоштовно й за добровільної інформованої згоди пацієнтів.

УЗД виконували апаратом Echoblaster Logicscan 64 із лінійним датчиком із паралельним спрямуванням променів, з апертурою 40 мм і глибиною сканування 80 мм. Обстеження проводили в режимах сірої шкали (В-режим) і кольорового доплерівського картування (D-режим). Усі ехограми зберігали в електронному вигляді в комп'ютерній базі даних.

Крім якісної інтерпретації ехограм, оцінювали стан рубцево-репаративних процесів за розробленою чотирибальною шкалою, наведеною в таблиці 2.

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за видом оперативних втручань

Таб. код	Характеристика підгрупи	n (%)	
		о.г. (n=96)	г.п. (n=116)
Г	Гемітиреоїдектомія у пацієнтів з однобічним вузловим зобом із будь-якими видами тиреоїдного стану	28 (29)	34 (29)
РНТ	Усі види органозберігаючих операцій на обох частках (субтотальні резекції, гемітиреоїдектомії з резекцією іншої частки) у пацієнтів без синдрому тиреотоксикозу	15 (16)	18 (16)
РТ	Усі види органозберігаючих операцій на обох частках (субтотальні резекції, гемітиреоїдектомії з резекцією іншої частки) у пацієнтів із синдромом тиреотоксикозу	7 (7)	8 (7)
ТНТ	Тиреоїдектомії у пацієнтів без синдрому тиреотоксикозу	22 (23)	28 (24)
ТТ	Тиреоїдектомії у пацієнтів із синдромом тиреотоксикозу	13 (14)	13 (11)
ТД	Тиреоїдектомії з дисекціями у пацієнтів із карциномою, ускладненою регіонарним метастазуванням — «розширені» операції	11 (11)	15 (13)

Примітка: о.г. — основна група, г.п. — група порівняння.

Таблиця 2. Шкала оцінки рубцево-репаративних процесів на ехограмі

Бали	Стан рубцево-репаративних процесів
1	Звичайна частка або кукса без ущільнення капсули, рівний край трахеї
2	Помірно ущільнена або потовщена капсула в паратрахеальній частині (1-2 мм) — гіперехогенний тяж
3	Ущільнення шаром понад 2 мм, прилягають кровоносні елементи — гіперехогенний вал
4	Виражене ущільнення товстим шаром, значно гіперехогенне без кровоносних елементів — виражений рубець

За даною шкалою оцінювали кожен окремий «поопераційний стан» на ехограмах, визначали середні показники для підгруп, що дозволяло встановити ступінь рубцево-репаративних процесів, а також ступінь змін за період 20-60 днів по операції.

Результати та їх обговорення

Через 20 днів по операції в основній групі були менше вираженими реакційні прояви м'яких тканин, що на ехограмах виглядало менш пухкою та чіткішою ехографічною картиною. Чіткіше ця відмінність простежувалась у хворих, що перенесли органозберігаючі операції: резекції та гемітиреоїдектомії. У групі порівняння визначено більш виражені гематомні та геморагічні прояви. У деяких пацієнтів на цьому етапі дослідження було важко віддиференціювати тиреоїдну тканину та складно судити про повноту її видалення.

Через 60 днів, коли настало абсолютне клінічне відновлення, ехографічна картина також мала деякі відмінності. Головне, що мало місце в основній групі, — це чіткість контурів і диференціювання залишених частин ЩЗ. У хворих, які перенесли тиреоїдектомію, в цій групі спостерігали значно менше виражену паратрахеальну гіперехогенність і тяжистість, які виглядали ехографічно білуватими плямами та смужками. Це свідчить про менше виражений паратрахеальний рубцевий процес.

За результатами обстеження в доплерівських режимах у хворих основної групи відзначено ліпший капілярний кровобіг у паратрахеальній ділянці, і ця різниця ставала суттєвішою з часом по операції.

На рис. 1-4 наведено приклади ехограм після органозберігаючих операцій, і видно, що у пацієнтів основної групи залишена тиреоїд-

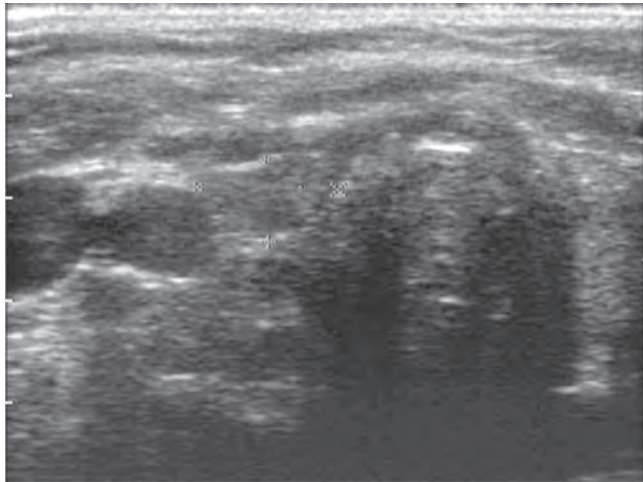


Рис. 1. Ехограма через 20 днів хворого основної групи, якому було виконано гемітиреоїдектомію.

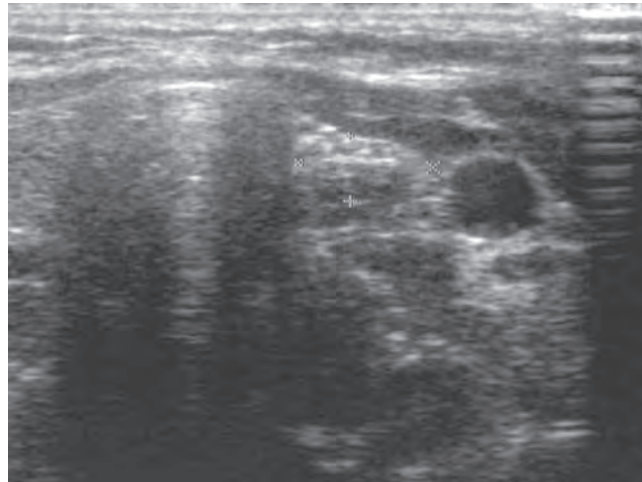


Рис. 2. Ехограма через 20 днів хворого порівняльної групи, якому було виконано гемітиреоїдектомію.

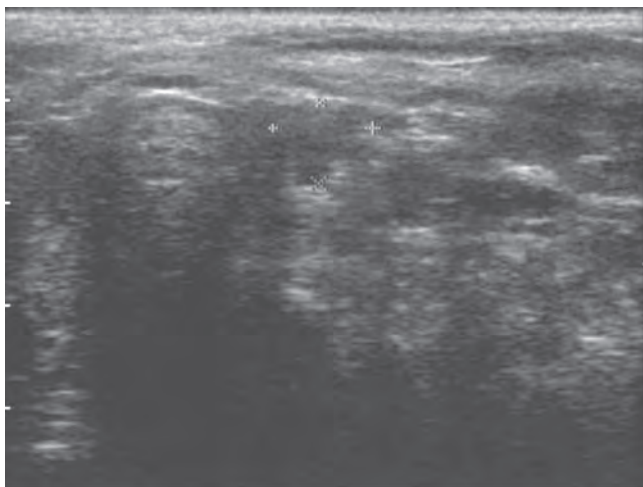


Рис. 3. Ехограма через 60 днів хворого основної групи, якому було виконано гемітиреоїдектомію з резекцією іншої частки ЩЗ.

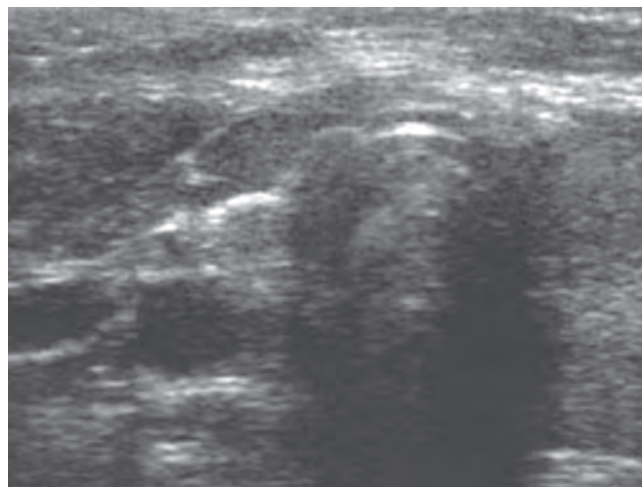


Рис. 4. Ехограма через 60 днів хворого порівняльної групи, якому було виконано гемітиреоїдектомію з резекцією іншої частки ЩЗ.

на тканина є одноріднішою, а у хворих групи порівняння — більш плямистою, і цю різницю помітно як через 20, так і через 60 днів.

У хворих, оперованих із використанням електрозварювання, відзначено меншу вираженість тканинної реакції, ніж у пацієнтів групи порівняння. Ехографічна ділянка у пацієнтів, які перенесли гемітиреоїдектомію, в основній групі через 20 днів по операції характеризувалася здебільшого 1-2 балами, в групі порівняння — до 3 балів. Деяко вищий бал отримали пацієнти з тиреотоксикозом. Схожа відповідність між групами спостерігалась у пацієнтів, які перенесли резекції, але середній бал виявився вищим. Найвищі бали отримала підгрупа пацієнтів після тиреоїдектомії — середній бал перевищив 3. Суттєвих розбіжностей для нетоксичних і токсичних форм тиреоїдної патології у хворих відзначено не було.

Через 60 днів у цілому відзначено деяке зниження середньої кількості балів. У середньому зберігалася більша кількість балів у групі порівняння, а також у пацієнтів із токсичними формами зоба порівняно з нетоксичними для ділянок, характерних для виконання органо-зберігаючих операцій.

Ехографічна картина зони втручання, а також ехографічна динаміка свідчать про тканинну реакцію на проведення маніпуляції під час операції: підвищення ехогенності, що на ехограмах виглядає «білішим», свідчить про ущільнення та мінералізацію тканин, тобто про вираженість утворення щільної сполучної тканини — рубців. Зменшення ехогенності на повторному обстеженні свідчить про тканинну реактивність, яка поступово знижується.

За результатами обстеження в режимах дослідження кровотоку (ЕДК та КДК) у цілому відзначено ліпший капілярний кровотік у ділянці втручання у хворих основної групи. Також визначено позитивну тенденцію поліпшення кровотоку на етапі 20-60 днів. Для дослідження кровотоку проводили лише якісну візуальну оцінку, яка також впливала на вищевказану чотирибальну систему. Оскільки основне завдання УЗД полягало у вивченні ділянки втручання та рубцево-репаративних процесів у ній, досліджували лише дрібно-судинний, переважно капілярний кровотік, судинні індекси не вимірювали, оскільки для таких дрібних кровоносних елементів це практично неможливо.

У таблиці 3 наведено середні показники чотирибального оцінювання ступеня рубцювання в ділянці оперативних втручань.

Оцінюючи ехографічну динаміку за період 20-60 днів по операцій, ми підраховували частку зміни бальної оцінки, що характеризує рубцево-репаративні процеси. Результати були такими: у хворих основної групи для всіх ехографічних варіантів відзначено зниження середньої кількості балів, а в групі порівняння — по-різному. Так, варіанти після гемітиреоїдектомії і резекцій у хворих із токсичними формами зоба у групі порівняння не змінилися, тоді як в основній — зменшилися відповідно на 31,65% і 26,64%. А у пацієнтів після резекцій і тиреоїдектомії із нетоксичними формами зоба у групі порівняння виявлено незначне збільшення коефіцієнта рубцювання.

Вважаємо, що підвищення коефіцієнтів рубцювання в групі порівняння та зменшення їх в основній у динаміці протягом 20-60 днів

Таблиця 3. Оцінка ступеня паратрахеального рубцювання за чотирибальною шкалою результатів УЗД через 20 і 60 днів по операції

Тип операції	Через 20 днів		Через 60 днів		Ступінь зміни (%)	
	о.г.	г.п.	о.г.	г.п.	о.г.	г.п.
Г	1,58	1,83	1,08	1,79	-31,65	-2,19
РНТ	1,40	2,08	1,30	2,33	-7,14	+12,02
РТ	2,14	2,75	1,57	2,75	-26,64	0
ТНТ	3,10	3,30	2,76	3,25	-11,0	+1,5
ТТ	3,06	3,35	2,66	3,16	-13,07	-5,67
ТД	3,13	3,44	2,75	3,22	-12,14	-6,40
У середньо-му	2,40	2,79	2,02	2,75	-16,94	-0,12

Примітка: о.г. — основна група, г.п. — група порівняння.

було пов'язано з наявністю численних нитково-лігатурних сторонніх тіл. Навколо них утворювалася грануляційна, а потім щільна сполучна тканина. А в основній групі хворих відбувалася помірна тканинна реакція, яка з часом «затухала».

Висновок

Отже, за результатами ультразвукових обстежень у поопераційний період можна стверджувати, що у пацієнтів, оперованих із використанням електрошварювання біологічних тканин, вираженість паратрахеального рубцювання є значно меншою, а також відсутні ниткові сторонні тіла в паратрахеальній ділянці, і даний ефект є більш вираженим для органозберігаючих операцій — гемітиреоїдектомії і резекцій ЩЗ. Про це свідчить відповідна ехографічна картина та її динаміка.

Список використаної літератури

1. Тканесохраняющая высокочастотная электросварочная хирургия. Атлас / за ред. Б.Е. Патона, О.Н. Ивановой. — К.: Наукова думка, 2009. — 200 с. (Tissue preserving high frequency electrowelding surgery. Atlas / za red. B.Ye. Patona, O.N. Ivanovoi. — K.: Naukova dumka, 2009. — 200 p.).
2. Manouras A., Markogiannakis H.E., Kekis P.B., Lagoudianakis E.E., Fleming B. Novel hemostatic devices in thyroid surgery: electrothermal bipolar vessel sealing system and harmonic scalpel // Expert. Rev. Med. Devices. — 2008. — Vol. 5, № 4. — p. 447-466.
3. Ничитайло М.Ю., Литвиненко О.М., Гулько О.М., Кваченюк А.М., Супрун І.С., Негрієнко К.В., Кваченюк Д.А. Досвід застосування високочастотного електрошварювання в ендокринній хірургії // Клінічна хірургія. — 2013. — № 8. — С. 5-8. (Nychytailo M.Yu., Lytvynenko O.M., Gul'ko O.M., Kvachenyuk A.M., Suprun I.S., Negriyenko K.V., Kvachenyuk D.A. Experience with high-frequency electrowelding use in endocrine surgery // Klinichna hirurhiya. — 2013. — № 8. — p. 5-8).
4. Ляшенко А.А. Разработка и испытание метода электротермоадгезии как способа соединения тканей в хирургии желудочно-кишечного тракта: дис. канд. мед. наук. — К., 1999. — 164 с. (Lyashenko A.A. Development and testing of elektrotermoadhesion method as a method of connecting tissues in surgery of the gastrointestinal tract: dis. kand. med. nauk. — K., 1999. — 164 p.).
5. Швед О.Е. Обгрунтування нового хірургічного методу гемостазу: дис. канд. мед. наук. — Київ, 2008. — 171 с. (Shved O.Ye. Justification of the new surgical method of hemostasis: dis. kand. med. nauk. — Kyiv, 2008. — 171 p.).
6. Эпштейн Е.В., Матяшук С.И. Ультразвуковое исследование щитовидной железы. Атлас-руководство. — К.: КВИЦ, 2004. — 381 с. (Epstein Ye.V., Matyashchuk S.I. Ultrasound Study of the thyroid gland. Atlas guidance. — K.: KVITS, 2004. — 381 p.).
7. Харченко В.П., Котляров П.М., Сметанина Л.И. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. — М.: СТРОМ, 1999. — 120 с. (Kharchenko V.P., Kotliarov P.M., Smetanina L.I. Ultrasonic diagnosis of thyroid gland. — M.: STROM, 1999. — 120 p.).

(Надійшла до редакції 02.09.2016)

Характеристика репаративного процесса после хирургических вмешательств на щитовидной железе с использованием электросварки биологических тканей

А.Н. Кваченюк¹, Л.Л. Сук¹, В.Р. Антонив²

¹ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Резюме. Цель. Определение различий репаративных процессов после использования технологии электросварки биологических тканей (ЭБТ) в операциях на щитовидной железе при помощи УЗИ оперированного участка в послеоперационный период.

Материал и методы. Применяли аппараты для электросварки — высокочастотные хирургические коагуляторы ЕК300-М1 и ЕКВЗ-300 «Патонмед», а также собственно разработанный адаптивный биполярный коагуляционный инструментарий. Проводили УЗИ через 20 и 60 дней после операции, результаты оценивали по 4-балльной шкале степени рубцевания мягких тканей.

Результаты. Внедрена технология ЭБТ в хирургию щитовидной железы, что позволило сократить время операции, уменьшить кровопотерю и значительно минимизировать использование нитей. Изучено состояние оперированной зоны путем УЗИ после операций. Для этого отобрали 212 пациентов, из них 96 были оперированы с применением ЭБТ, 116 — без таковой, с ниточно-лигатурным гемостазом. Определили, что степень рубцевания была меньше у пациентов, оперированных с ЭБТ, и данный эффект более нагляден при органосохраняющих операциях: гемитиреоидэктомиях и резекциях щитовидной железы.

Ключевые слова: электросварка биологических тканей, ультразвуковое исследование, щитовидная железа.

Characteristic of reparative processes after thyroid surgery by electric welding of biological tissues

A.M. Kvachenyuk¹, L.L. Suk¹, V.R. Antoniv²

¹SI «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. Aim. Determination of differences in reparative processes after using electric welding of biological tissues technology in thyroid surgery by Ultrasonography examination of operated area in postsurgical period.

Materials and methods. The electric welding apparatus — high-frequency surgical coagulators EK300-M1 and EKVZ-300 «Patonmed» and our own developed adaptive bipolar coagulation instruments were used. Ultrasonography examination was performed in 20 and 60 days after surgery, the results were evaluated by 4-point scale of soft tissue scarring.

Results. The introducing the electric welding of biological tissues technology into thyroid surgery allowed to reduce the operation time, the blood loss and significantly minimize the use of the threads. The state of the operated area was studied by ultrasound after surgery. There were 212 patients selected, 96 of which were operated by electric welding of biological tissues, and 116 — without it using a thread-ligature hemostasis for this.

We revealed that the degree of scarring was less in patients operated with electric welding of biological tissues, and this effect was more evident in organ salvage surgery: hemithyroidectomy and resections of the thyroid gland.

Keywords: electric welding of biological tissues, ultrasonography examination, thyroid gland.

Тестостеронзамісна терапія у чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу із синдромом недостатності тестостерону

В.Є. Лучицький,
Є.В. Лучицький,
М.Д. Тронько

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Мета роботи — дослідження впливу замісної терапії препаратом тестостерону пролонгованої дії на функціональний стан гіпофізарно-статевої системи, клінічну симптоматику андрогенодефіциту у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) з андрогенодефіцитом. **Матеріали та методи.** Обстежено 35 чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу, віком 39-72 років, із тривалістю діабету 2-14 років, із симптомами дефіциту тестостерону та рівнями загального тестостерону (Т) в крові $<10,4$ нмоль/л. З метою замісної терапії використовували 1000 мг масляного розчину тестостерону ундеканоату. **Результати.** Через 3 і 6 місяців після початку лікування відбулося вірогідне підвищення концентрації загального Т у крові до $14,6 \pm 0,9$ нмоль/л і $17,0 \pm 0,7$ нмоль/л відповідно vs $8,3 \pm 0,5$ нмоль/л перед початком лікування ($p < 0,05$). Вірогідних змін середніх рівнів лютропіну та естрадіолу на тлі лікування не було. Клінічно значущих побічних ефектів не відзначено. **Висновки.** Приймання ін'єкційного тестостерону ундеканоату тривалої дії приводить до нормалізації рівнів загального тестостерону та поліпшення еректильної функції у чоловіків із ЦД2 та андрогенодефіцитом.

Ключові слова: тестостерон, цукровий діабет 2-го типу, чоловіки, замісна гормонотерапія.

Вступ

Популяційними дослідженнями встановлено взаємозв'язок цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) та метаболічного синдрому (МС) у чоловіків з андрогенною недостатністю [1, 2]. Гіпогонадізм діагностується у 20-64% чоловіків

із ЦД2 [3]. У дослідженні популяції чоловіків віком понад 20 років у групі з найнижчою тертилю вільного тестостерону відзначено більшу в 4 рази частоту ЦД2 [4]. У чоловіків із МС підвищено ризик розвитку андрогенодефіциту: рандомізовані дослідження у 400 чоловіків віком 40-80 років засвідчили, що рівні загального тестостерону та сексстероїд-зв'язуючого глобуліну зворотно корелювали з інсулінорезистентністю та МС [5]. Обстеження великої групи

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: vitaliyluchytskyi@gmail.com

© В.Є. Лучицький, Є.В. Лучицький, М.Д. Тронько

чоловіків віком 45-96 років з ожирінням і ЦД2 виявило низькі рівні вільного тестостерону у 44% чоловіків із ЦД2 та у 33% — без діабету.

Сучасна медична наука розглядає гіпогонадизм як чинник ризику розвитку ЦД2. У кількох рандомізованих дослідженнях показано зворотні взаємини між низькими рівнями загального та вільного тестостерону й ризиком розвитку діабету через 8 і 9 років [6, 7]. Рівні тестостерону в крові зворотно корелюють із рівнями HbA1c, а рівні HbA1c є вірогідно більшими у чоловіків у найнижчому квінтілі рівнів тестостерону [8]. Для чоловіків із раком простати на деприваційній терапії вірогідно вищою є ймовірність розвитку інсулінорезистентності або ЦД2. Застосування агоніста гонадотропін-рилізінг гормону у лікуванні раку передміхурової залози також вірогідно пов'язано з ризиком підвищеної частоти ЦД2 у цих пацієнтів [9].

Є припущення, що у чоловіків середнього віку з низькими рівнями загального та вільного тестостерону й сексстероїд-зв'язуючого глобуліну ризик розвитку абдомінального ожиріння зростає в 2,7 раза, ЦД2 — в 2,1 раза, артеріальної гіпертензії — в 1,8 раза, гіперліпідемії — в 1,5 раза порівняно з чоловіками з нормальними рівнями тестостерону в крові. Водночас у літніх чоловіків з абдомінальним ожирінням андрогенодефіцит діагностується у 52,4% випадків, ЦД2 — у 50%, артеріальна гіпертензія — у 42,4%, гіперліпідемія — у 40,4%. Тобто, андрогенодефіцитний синдром перебігає на тлі захворювань, асоційованих зі старінням, і в той же час він сам створює преморбідну ситуацію [10].

МС і його кластери призводять до розвитку передчасної серцево-судинної та ниркової патології, що значуще впливає на тривалість життя та соціальну продуктивність і якість життя [11]. Встановлено вірогідну вищу частоту захворювань коронарних артерій у чоловіків із низькими рівнями тестостерону [12].

Замісну терапію тестостероном показано, коли лабораторне підтвердження низького рівня тестостерону отримано щонайменше в двох послідовних визначеннях і за наявності клінічних симптомів андрогенодефіциту [13].

Рандомізовані клінічні дослідження демонструють сприятливі ефекти замісної терапії тестостероном у чоловіків віком понад

40 років: статевого потягу, еректильної функції, статевої активності, поліпшення будови тіла, мінеральної щільності кісток, вірогідного поліпшення чутливості до інсуліну, рівнів HbA1c, зменшення глікемії натще, окружності талії, посилення сили м'язів, поліпшення когнітивних функцій і загального самопочуття [14]. Але більшість цих досліджень були нетривалими та недостатньо впевнено демонстрували відсутність ефективності.

Масляний розчин тестостерону ундеканоату для ін'єкцій — препарат тестостерону, який вводиться 4 рази на рік, забезпечуючи стабільні рівні тестостерону в крові. Тривалі дослідження підтверджують клінічну ефективність цього препарату в підтриманні евгонадних рівнів тестостерону в крові [15], а у пацієнтів із ЦД2 поліпшувався глікемічний контроль і зменшувались інсулінорезистентність, окружність талії, симптоми андрогенної недостатності та еректильної дисфункції [16, 17].

Мета роботи — дослідження впливу замісної терапії препаратом тестостерону пролонгованої дії на функціональний стан гіпофізарно-статевої системи, клінічну симптоматику андрогенодефіциту у хворих на ЦД2.

Матеріали та методи

Обстежено 35 чоловіків, хворих на ЦД2, віком 39-72 років, із тривалістю діабету 2-14 років, які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Пацієнти були в стані декомпенсації основного захворювання ($HbA1c \geq 8,5\%$). В усіх пацієнтів андрогенодефіцит підтверджено наявністю клінічної симптоматики та двічі лабораторними дослідженнями рівня загального тестостерону в сироватці крові в ранковий час натще. Лабораторні дослідження також включали визначення концентрації естрадіолу та лютропіну, рівнів простат-специфічного антигену (ПСА) в крові, глікованого гемоглобіну та показників гемоглобіну й числа еритроцитів у крові. Обстеженим чоловікам проводилося визначення об'єму передміхурової залози шляхом черезочеревинного ультразвукового дослідження. Для визначення клінічних ознак андрогенодефіциту використовували опитувальник ageing male scale (AMS), стану еректильної функ-

ції — міжнародний індекс еректильної функції 5 (МІЕФ-5). Усі обстеження проводили перед початком дослідження та через 6 міс. Замість терапію тестостероном проводили шляхом внутрішньом'язового введення 4 мл (1000 мг) масляного розчину тестостерону ундеканоату 1 раз на 3 місяці на тлі лікування ЦД2 за стандартними схемами під спостереженням ендокринологів. До дослідної групи включали пацієнтів, хворих на ЦД2, із симптомами дефіциту тестостерону та рівнями загального тестостерону в крові $<10,4$ нмоль/л, згідно з рекомендаціями Американської асоціації ендокринологів [18].

Контрольну групу становили 22 чоловіки без ЦД і симптомів андрогенодефіциту віком 42-73 роки.

Результати та їх обговорення

Клінічна симптоматика андрогенодефіциту в обстежених пацієнтів із ЦД2 характеризувалася порушеннями статевої функції (ослаблення адекватних і спонтанних ерекцій, зниження лібідо, зменшення частоти статевих актів), хронічною втомою, погіршенням самопочуття, швидкою втомлюваністю, проблемами зі сном (безсоння, поганий сон, труднощі із засинанням, раннє пробудження), погіршенням когнітивних функцій, апатією, тривожністю, депресією, знервованістю та роздратованістю, відчуттям агресивності, зниженням працездатності, активності, підвищеною пітливістю, відчуттям жару та почервонінням обличчя. Середній показник за шкалою AMS у чоловіків перед початком лікування становив $41,2 \pm 1,1$ бала, причому слабо виражені симптоми андрогенодефіциту (17-26 балів) мали місце у 7 пацієнтів, середньо виражені (37-49 балів) — у 23 і різко виражені (понад 50 балів) — у 6 пацієнтів. Тобто, у 29 чоловіків із 35 обстежених із ЦД2 та андрогенодефіцитом відзначено середньо та різко виражені симптоми андрогенодефіциту. В усіх пацієнтів діагностовано еректильну дисфункцію (ЕД), причому середній показник еректильної функції за шкалою МІЕФ у них становив $14,7 \pm 0,3$ бала.

Середній рівень загального тестостерону в крові обстежених перед початком лікування становив $8,3$ моль/л і був вірогідно нижчим від показника контрольної групи (табл. 1).

Таблиця 1. Концентрація гормонів у крові обстежених у динаміці лікування

Термін обстеження	Тестостерон загальний (нмоль/л)	ЛГ (МО/л)	Е ₂ (пг/мл)
Перед початком лікування	$8,3 \pm 0,5$	$4,9 \pm 0,5$	$26,6 \pm 2,5$
Р ₁	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$
Через 3 міс.	$14,6 \pm 0,9$	$3,9 \pm 0,7$	$26,7 \pm 3,1$
Р ₁	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$
Р ₂	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$
Через 6 міс.	$17,0 \pm 0,7$	$3,6 \pm 0,8$	$28,4 \pm 3,9$
Р ₁	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
Р ₂	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$
Контрольна група	$19,4 \pm 1,7$	$5,4 \pm 0,9$	$25,1 \pm 2,7$

Примітка: р₁ — порівняно з показником контрольної групи; р₂ — порівняно з вихідним показником.

Показники рівня загального тестостерону в обстежених коливалися від $3,6$ нмоль/л до $10,4$ нмоль/л, причому рівень гормону, менший від $8,0$ нмоль/л, спостерігали лише у 17 пацієнтів. Середній рівень естрадіолу в крові обстежених не відрізнявся вірогідно від показника в контрольній групі (табл. 1). Аналіз показників концентрації естрадіолу у пацієнтів коливався від $16,0$ пг/мл до $50,8$ пг/мл, причому рівень гормону перевищував верхню межу нормальних коливань у 4 і був у межах верхньої границі у 5 пацієнтів. Середній рівень лютропіну в крові обстежених із ЦД2 та андрогеновою недостатністю не відрізнявся вірогідно від показника в контрольній групі (табл. 1). Аналіз індивідуальних показників ЛГ в обстежених засвідчив, що знижений рівень гормону мали 4 пацієнти, у межах нижньої границі норми — 7, підвищений — 2, у межах верхньої границі норми — 4, а у 18 пацієнтів показник був на рівні середньо нормальних показників.

Через 3 місяці після введення препарату тестостерону відзначено вірогідне підвищення концентрації загального тестостерону в крові (табл. 1), причому мало місце значне коливання показника — від середньо нормальних значень до таких, що були у межах нижньої границі нормальних значень тестостерону в крові у здорових чоловіків. Більш виражене вірогідне підвищення середнього рівня загального тестостерону в крові у пацієнтів спостерігалось через 6 міс. після введення препарату. Середня концентрація тестостерону зросла вдвічі порівняно із середнім вихідним показником і наблизилася до середнього показника в крові у чоловіків

контрольної групи, вірогідно не відрізняючись від нього (табл. 1). Проведене визначення відсотка підвищення рівнів тестостерону в крові обстежених по закінченні лікування порівняно з вихідними показниками показало, що середній відсоток приросту рівня тестостерону у наших пацієнтів становив $99,3 \pm 9,8\%$, але мали місце значні індивідуальні коливання даного показника — від $66,0\%$ до $138,7\%$. Тобто, концентрація тестостерону в окремих пацієнтів із ЦД2 та андрогенодефіцитом через 6 міс. після введення препарату зросла більше ніж у 3 рази, причому більший приріст вмісту тестостерону спостерігався у пацієнтів із нижчими вихідними рівнями гормону.

Середній рівень ЛГ у крові пацієнтів через 6 міс. після введення препарату знизився приблизно на 25% порівняно з показником контрольної групи, але вірогідно не відрізнявся від нього (табл. 1). Середня концентрація естрадіолу в крові вірогідно не змінювалася в динаміці лікування (табл. 1). У чоловіків із підвищеними рівнями естрадіолу перед початком лікування не спостерігалось нормалізації концентрації гормону.

Отже, застосування 2 ін'єкцій тестостерону ундеканоату тривалої дії у чоловіків, хворих на ЦД2 з андрогенодефіцитом, приводило до нормалізації рівнів загального тестостерону в крові.

В обстежених хворих через 6 міс. після початку терапії тестостероном відзначено поліпшення ерекtilьної функції (посилення лібідой адекватних ерекцій, почастищення спонтанних ерекцій і статевих актів) та зменшення вираженості проявів дефіциту тестостерону. Середній показник МІЕФ вірогідно підвищився і становив $18,9 \pm 0,3$ бала проти $14,7 \pm 0,3$ бала перед початком лікування ($p < 0,001$). Середній показник вираженості симптомів та ознак андрогенодефіциту за шкалою AMS у пацієнтів після курсу лікування (через 6 місяців) вірогідно знизився та становив $21,7 \pm 0,5$ бала проти $41,2 \pm 1,1$ бала перед початком лікування ($p < 0,001$). Лише у 3 пацієнтів спостерігали слабо виражені симптоми андрогенодефіциту, а у 32 обстежених не відзначено симптомів та ознак андрогенодефіциту, і показники за шкалою AMS коливалися від 17 до 26 балів.

В обстежених хворих середній показник глікованого гемоглобіну був підвищеним —

$8,9 \pm 0,6\%$. Після проведеного лікування відбулося зменшення середнього рівня HbA1c до $7,9 \pm 0,4\%$, але воно було невірогідним ($p > 0,1$).

Відомо, що тестостеронзамісна терапія інколи може призводити до негативних ефектів, насамперед до підвищення числа еритроцитів, показників гемоглобіну та гематокриту. У наших пацієнтів середні показники еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту по закінченні тестостеронзамісної терапії вірогідно не змінювалися (табл. 2). За результатами аналізу індивідуальних показників встановлено, що у 2 випадках рівень гемоглобіну перевищував верхню межу нормальних коливань та у 2 пацієнтів рівень гематокриту зростав понад нормальний показник. Необхідно відзначити, що підвищення рівнів гемоглобіну та гематокриту мало місце у різних пацієнтів. Лише в одного пацієнта на тлі приймання препарату тестостерону відбулося незначне збільшення об'єму грудних залоз за рахунок жирових мас, а у 2 — підвищилася чутливість грудних залоз. Апноє уві сні спостерігалось в 1 пацієнта перед початком лікування, погіршення на тлі приймання препарату тестостерону не відзначено. За даними літератури [15], після внутрішньом'язового введення масляного розчину тестостерону ундеканоату може розвиватися транзиторна масляна мікроемболія легенів (pulmonary oily microembolism — POME), яка спричинює кашель і респіраторний дистрес. У наших пацієнтів випадків масляної мікроемболії легенів не було.

Середні показники ПСА та об'єму передміхурової залози в обстежених хворих вірогідно не змінювалися в динаміці приймання тестостерону ундеканоату (табл. 2). Навіть більш тривалі дослідження замісної терапії тестостероном ундеканоатом тривалої дії показали, що підвищення рівнів ПСА та гематокриту було помірним і не вимагало лікування [19], або

Таблиця 2. Рівень ПСА, об'єм простати та показники крові в динаміці лікування

Термін обстеження	ПСА (нг/мл)	Об'єм простати (см ³)	Еритроцити крові ($\times 10^{12}/л$)	Гематокрит (%)	Гемоглобін крові (г/л)
Перед початком лікування	$1,48 \pm 0,1$	$32,1 \pm 1,9$	$4,43 \pm 0,07$	$40,3 \pm 1,7$	$138,2 \pm 2,1$
Через 6 міс.	$1,62 \pm 0,1$	$35,7 \pm 1,9$	$4,59 \pm 0,07$	$43,8 \pm 1,4$	$142,5 \pm 1,8$
p	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

рівень ПСА в крові та об'єм простати зростає, залишаючись у межах нормальних коливань [20].

Висновки

Отже, отримані результати засвідчили, що приймання ін'єкційного тестостерону ундеканоату тривалої дії приводить до нормалізації рівнів загального тестостерону в крові чоловіків із ЦД2 та андрогенодефіцитом, а рівні ЛГ та естрадіолу у цих пацієнтів вірогідно не змінюються. Побічні ефекти приймання препарату тестостерону тривалої дії спостерігаються зрідка, не призводять до погіршення стану пацієнтів і не вимагають додаткових медичних призначень.

Водночас слід зазначити, що ефективність і безпека тестостеронзамісної терапії досі є предметом дискусії:

- залишаються невизначеними чіткі біохімічні критерії андрогенодефіциту у чоловіків із коморбідними станами, в т.ч. ЦД2, оскільки рівні тестостерону у чоловіків старших вікових груп характеризуються високою міжособистісною варіативністю, що ускладнює діагностику андрогенодефіцитного синдрому;
- не встановлено порогові рівні тестостерону в крові для призначення замісної терапії; низка міжнародних асоціацій (ISA, ISSAM, ESU) рекомендують рівні загального тестостерону в крові <8 нмоль/л розглядати як показання для замісної терапії тестостероном, інші автори рекомендують діагностувати андрогенодефіцитний стан, коли рівні тестостерону в крові у чоловіків є на 2,5 стандартного відхилення нижчими від рівня у молодих дорослих чоловіків ($<11,0$ нмоль/л).

Для вирішення цих питань необхідним є проведення тривалих рандомізованих багаточентрових досліджень ефективності та безпеки тестостеронзамісної терапії у чоловіків із синдромом недостатності тестостерону, асоційованим із коморбідними станами.

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи відділення клінічної андрології: «Вивчити стан еректильної функції, статевих залоз і нирок у чоловіків, хворих на метаболічний синдром із цукровим діабетом 2-го типу, з метою оптимізації лікування та профілактики», номер держреєстрації 0110U001185.

Автори гарантують відповідальність за все, що опубліковано в статті, а також відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості під час виконання роботи та написання статті.

Контактна особа: Луцицький Віталій Євгенович, +380677936932

Список використаної літератури

1. Dandona P., Dhindsa S. Update: Hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity // J. Clin. Endocrin. Metab. — 2011. — Vol. 96, № 9. — p. 2643-2651.
2. Kalyani R.R., Dobs A.S. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. — 2007. — Vol. 14. — p. 226-234.
3. Corona G., Mannucci T., Petrone L., Ricca V., Balercia G., Mansani R., Chiarini V., Giommi R., Forti G., Maggi M. Association of hypogonadism and type 2 diabetes in men attending an outpatient erectile dysfunction clinic // Int. J. Impot. Res. — 2006. — Vol. 18, № 2. — p. 190-197.
4. Selvin E., Feinleib M., Zhang L., Rohrmann S., Rifai N., Nelson W.G., Dobs A., Basaria S., Golden S.H., Platz E.A. Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30, № 2. — p. 234-238.
5. Dhindsa S., Miller M.G., McWhirter C.L., Mager D.E., Ghanim H., Chaudhuri A., Dandona P. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33. — p. 1186-1192.
6. Oh J.Y., Barrett-Connor E., Wedick N.M. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — p. 55-60.
7. Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O., Horton E.S., McKinlay J.B. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, № 4. — p. 490-494.
8. Svatberg J., Jenssen T., Sundsfjord J., Jorde R. The association of endogenous testosterone and sex hormone-binding globulin with glycosylated hemoglobin levels, in community dwelling men. The Tromso Study // Diabetes Metab. — 2004. — Vol. 30. — p. 29-34.
9. Keating N.L., O'Malley A.J., Smith M.R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24. — p. 448-456.
10. Mulligan T., Frick M.F., Zuraw Q.C., Stenham A., McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in male aged at least 45 years: the HIM Study. Int. Clin. Pract. — 2006. — Vol. 60, № 7. — p. 762-769.
11. Kong A.P., Chan N.N., Chan J.C. The role of adipocytokines and neurohormonal dysregulation in metabolic syndrome // Curr. Diabetes Rev. — 2006. — Vol. 2, № 4. — p. 397-407.
12. Wu F.C., von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease // Endocr. Rev. 2003. — Vol. 24. — p. 183-217.
13. Nieschlag E., Behre H.M. Clinical uses of testosterone in hypogonadism and other conditions. — In: Testosterone, Action, Deficiency. Substitution / E. Nieschlag, H.M. Behre (eds), Cambridge Univ. Press, 3rd ed. — 2004. — p. 375-404.
14. Buvat J. Who would benefit from testosterone therapy? // News bulletin ISSM. — 2009. — Vol. 28. — p. 12-18.
15. Edelstein D., Bazaria Sh. Testosterone undecanoate in the treatment of male hypogonadism // Expert Opin. Pharmacother. — 2010. — Vol. 11, № 12. — p. 2095-2106.
16. Jones T.H., Arver S., Behre H.M., Buvat J., Meuleman E., Moncada I., Morales A.M., Volterrani M., Yellowlees A., Howell J.D., Channer K.S., TIMES Investigators. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study) // Diabetes Care. — 2011. — Vol. 34, № 4. — p. 828-837.

17. Hackett G., Cole N., Bhartia M., Kennedy D., Raju J., Wilkinson P., Saghir A. and BLAST STUDY GROUP (2014). The response to testosterone undecanoate in men with type 2 diabetes is dependent on achieving threshold serum levels (the BLAST study) // International Journal of Clinical Practice. — 2014. — Vol. 68, № 2 — p. 203-215.
18. Dhataria K., Nagi D., Jones T.H. ABCD position statement on the management of hypogonadal males with type 2 diabetes // Pract. Diab. Int. — 2010. — Vol. 27, № 9. — p. 408-412.
19. Edelstein D., Basaria A.S. Testosterone treatment in elderly men with subnormal testosterone levels improves body composition and BMD in the hip // Int. J. Impot. Res. — 2008. — Vol. 20, № 4. — p. 378-387.
20. Edelstein D., Bazaria Sh. Testosterone undecanoate in the treatment of male hypogonadism // Expert. Opin. Pharmacother. — 2010. — Vol. 11, № 12. — p. 2095-2106.

(Надійшла до редакції 27.07.2016)

Тестостеронзаместительная терапия у мужчин, больных сахарным диабетом 2-го типа с синдромом недостаточности тестостерона

В.Е. Лучицкий, Е.В. Лучицкий, Н.Д. Тронько

ДУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Цель работы — исследование влияния заместительной терапии препаратом тестостерона пролонгированного действия на функциональное состояние гипофизарно-половой системы, клиническую симптоматику андрогенодефицита у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) с андрогенодефицитом. **Материал и методы.** Обследованы 35 мужчин, больных СД2, в возрасте 39-72 лет, с продолжительностью диабета 2-14 лет, с симптомами дефицита тестостерона и уровнями общего тестостерона (Т) в крови $<10,4$ нмоль/л. С целью заместительной терапии использовали 1000 мг масляного раствора тестостерона ундеканата. **Результаты.** Через 3 и 6 месяцев после начала лечения отмечено достоверное повышение концентрации общего Т в крови до $14,6 \pm 0,9$ нмоль/л и $17,0 \pm 0,7$ нмоль/л соответственно vs $8,3 \pm 0,5$ нмоль/л до начала лечения ($p < 0,05$). Изменений средних уровней лютропина и эстрадиола на фоне лече-

ния не наблюдалось. Клинически значимых побочных эффектов не было. **Выводы.** Прием инъекционного тестостерона ундеканата длительного действия приводил к нормализации уровня общего тестостерона и улучшению эректильной функции у мужчин с СД2 и андрогенодефицитом.

Ключевые слова: тестостерон, сахарный диабет 2-го типа, мужчины, заместительная гормонотерапия.

Testosterone replacement in therapy of men with type 2 diabetes and testosterone deficiency syndrome

V.Ye. Luchitsky, Ye.V. Luchitsky, N.D. Tron'ko

SI «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Abstract. Aim is to study an effect of replacement therapy with testosterone of prolonged action on the functional state of the pituitary-gonadal system, clinical symptoms of androgen deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with androgen deficiency. **Material and Methods.** 35 male with T2DM, aged 39-72 years, the duration of diabetes — 2-14 years, with symptoms of testosterone deficiency, and blood total testosterone (T) levels <10.4 nmol/l were involved in the study. 100 mg of testosterone oil solution, undecanoate, were used for replacement treatment. There was a significant increase in total blood testosterone concentration in 3 and 6 months after an initiation of treatment by 14.6 ± 0.9 nmol/l and 17.0 ± 0.7 nmol/l, respectively vs 8.3 ± 0.5 nmol/l before treatment ($p < 0.05$). Changes in the average levels of lutropin and estradiol were not observed during treatment. No clinically significant side effects were observed. **Conclusions.** Long-acting testosterone undecanoate administration resulted in the normalization of the total testosterone level and improvement of the erectile function in men with type 2 diabetes and androgen deficiency.

Keywords: testosterone, type 2 diabetes mellitus, male, hormone replacement therapy.

Дослідження терапевтичних ефектів введення рекомбінантних молекул ДНК, що містять цільовий ген препроінсуліну людини, на моделях стрептозотоциніндукованого діабету в мишей і щурів

М.Д. Тронько¹,
Л.М. Калинська¹,
О.К. Топорова²,
О.І. Ковзун¹,
Т.П. Гулько²,
В.А. Кордюм²

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

²Інститут молекулярної біології та генетики НАН України

Резюме. Мета — дослідження терапевтичних ефектів генної терапії цукрового діабету 1-го типу за рахунок введення експериментальним тваринам рекомбінантних молекул ДНК, що містять цільовий ген препроінсуліну людини (ДНК-ЦГППЛ). **Методи.** Досліджено ефект введення ДНК-ЦГППЛ у паренхіму печінки мишей і щурів із різною тривалістю стрептозотоциніндукованого діабету (СТД) — 2 і 5 тижнів. Глюкозу у крові визначали глюкозооксидазним методом. Визначення інсуліну та С-пептиду в сироватці крові проводили імуноферментним методом. **Результати.** Дослідження ефекту введення різних концентрацій препаратів ДНК-ЦГППЛ у паренхіму печінки щурів (25-60 мкг) і мишей (10-15 мкг) дозволили визначити оптимальні дози ДНК, які приводять до суттєвого та тривалого (понад 2 місяці) зниження гіперглікемії у діабетичних тварин. Зниження глікемії у мишей зафіксовано через 2 тижні після одноразової ін'єкції ДНК-ЦГППЛ, воно тривало 5-9 тижнів. Найбільш виражене зниження глікемії після одноразового ін'єкційного введення ДНК-ЦГППЛ мало місце у щурів із нетривалим (2 тижні) СТД і нижчою вихідною глікемією. Експерименти на інтактних щурах свідчать про триваліше зниження рівня глюкози у крові після одноразового введення гена препроінсуліну (52 тижні). Ін'єкційне введення

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: Luidmylkalynska@gmail.com

© М.Д. Тронько, Л.М. Калинська, О.К. Топорова, О.І. Ковзун,
Т.П. Гулько, В.А. Кордюм

Оригінальні дослідження

ДНК-ЦГППЛ щурів із СТД (2 тижні) приводить до появи в крові тварин значущих рівнів інсуліну людини в певні терміни після одноразової процедури генної терапії. Виявлено високу позитивну кореляцію між показниками інсуліну людини та С-пептиду в сироватці крові щурів із СТД у різні терміни після введення ДНК-ЦГППЛ.

Висновки. За результатами дослідження умов ефективної експресії гена препроінсуліну у мишей і щурів показано, що вираженість і тривалість зниження глікемії залежить від терміну стрептозотозиніндукованого діабету, вихідної глікемії у діабетичних тварин і концентрації ДНК у трансфекційному препараті.

Ключові слова: експериментальна генна терапія, ген препроінсуліну людини, стрептозотозиніндукований діабет у щурів і мишей, глюкоза крові, інсулін, С-пептид.

Цукровий діабет 1-го типу (ЦД1) — важлива медична та соціальна проблема сучасного суспільства, що обумовлено ранньою інвалідизацією, високою смертністю хворих на ЦД1 і значним поширенням цього захворювання у світі [1, 2].

Генна терапія, яка завдяки досягненням у царині молекулярної біології та проекту генома людини швидко розвивається, є найбільш обнадійливою технологією XXI століття [3, 4]. Технології генної терапії дозволяють вводити хворому на ЦД ген інсуліну у складі молекулярної конструкції, яка забезпечить його реалізацію у неспецифічних здорових клітинах, що не продукують ендогенний інсулін. Терапевтичний ефект генетичної конструкції, що вводиться в організм, досягається за рахунок додаткового синтезу білків у клітинах внаслідок експресії введеного гена. Застосування генної терапії в клінічній діабетології ускладнено проблемами фізіологічної регуляції секреції інсуліну, неефективністю доправлення гена та короткою тривалістю його експресії [5]. Одним із важливих аспектів застосування генної терапії ЦД1, що вимагає подальших поглиблених досліджень, є створення та доправлення в організм векторної молекулярної конструкції, яка містить цільовий ген препроінсуліну людини.

Мета роботи — дослідження терапевтичних ефектів генної терапії ЦД1 шляхом введення експериментальним тваринам молекулярної конструкції з функціонально активним геном препроінсуліну людини.

Матеріали та методи

Експериментальні дослідження проводили на самцях мишей лінії C57BL/6j з масою тіла 20-28 г і самцях щурів лінії Вістар із масою тіла

160-220 г. Модель ЦД1 типу отримували шляхом внутрішньочеревного введення стрептозотозину (Sigma, США) мишам у дозі 45 мг/кг маси протягом 5 діб і щурів у дозі 50 мг/кг маси одноразово. Дослідження проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985).

Наукові дослідження з верифікації цільового гена препроінсуліну людини у складі експресійної генетичної конструкції (в якій ген з'єднано з відповідними регуляторними елементами) та розробка засобів ефективного й безпечного доправлення гена в клітини-мішені проведено в Інституті молекулярної біології та генетики НАН України. Векторна молекулярна конструкція складається з двох незалежних модулів: послідовності бактеріальної плазмід, що дозволяє їй реплікуватися у клітинах *Escherichia coli*, та касети для експресії цільового гена препроінсуліну, фланкованої інвертованими термінальними повторами аденоасоційованого вірусу людини. Для забезпечення конститутивної експресії гена препроінсуліну людини використано промотор ранніх генів цитомегаловірусу людини. Як трансфекційний реагент використовували розгалужений поліетиленімін (25 кД). Препарат ДНК/поліетиленімін для ін'єкцій готували у ваговому еквіваленті 1:3 у стерильних умовах. Кількість ДНК у трансфекційному препараті становила 10 мкг і 15 мкг на 20 г живої ваги мишей і 25-60 мкг на 200 г живої ваги щурів. Препарат ДНК у комплексі з поліетиленіміном вводили безпосередньо в одну з часток печінки ін'єкційно після розтину черевної порожнини експериментальних тварин під етаміналовим наркозом.

Перебіг експериментального ЦД різної тривалості та терапевтичні ефекти препаратів ДНК, що містять цільовий ген препроінсуліну людини (ДНК-ЦГППЛ), контролювали за показниками глюкозурії (тест-смужки, PLIVA-Lachema, Чехія) та глікемії натще. Через 2 і 5 тижнів після індукції стрептозотоцинового діабету (СТД) мишей із гіперглікемією понад 16,0 ммоль/л (від 16,7 ммоль/л до 23,6 ммоль/л) і щурів із гіперглікемією понад 23,0 ммоль/л (від 23,7 ммоль/л до 32,4 ммоль/л) рівномірно розподілили на декілька груп: контрольні групи тварин із СТД і групи тварин із СТД, яким вводили ген препроінсуліну в різних концентраціях. Контролем були миші з СТД, яким вводили плазмідну ДНК без гена препроінсуліну.

Терапевтичну дію препаратів ДНК-ЦГППЛ визначали за вмістом глюкози в крові мишей і щурів через 4 години після останнього приймання їжі. Рівень глюкози у крові, яку забирали капіляром із ретроорбітального венозного синуса мишей і з хвостової вени щурів, визначали глюкозооксидазним методом за допомогою глюкометра Accu-Chek Active (Німеччина) та на аналізаторі Super GL (Dr. Muller, Німеччина).

Кількісне визначення інсуліну людини та С-пептиду в сироватці крові щурів проводили імуноферментним методом із використанням наборів реактивів Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, Німеччина), С-Peptide (Monobind Inc., США) і С-Peptide ELISA (DRG Instruments GmbH, Німеччина) на імуноферментному аналізаторі Stat Fax 3200 (Awareness Technology Inc., США).

Статистичну обробку результатів здійснювали за стандартним методом варіаційної статистики з використанням критеріїв t Стьюдента та χ^2 Пірсона.

Результати та їх обговорення

Встановлено, що розвиток експериментального ЦД у мишей лінії C57 BL/6j після введення стрептозотину супроводжувався дисбалансом вуглеводного обміну, зокрема вираженим підвищенням базальної глікемії (рис. 1) і схудненням тварин. Одноразове введення ДНК-ЦГППЛ у дозі 10 мкг у паренхіму печінки мишей із СТД тривалістю 2 тижні приводило до зниження рівня глюкози у крові через 2, 3, 4, 5 і 6 тижнів після ін'єкції препарату на 26,1%, 47,9%, 28,2%, 27,0% і 62,8% відповідно (рис. 1 А).

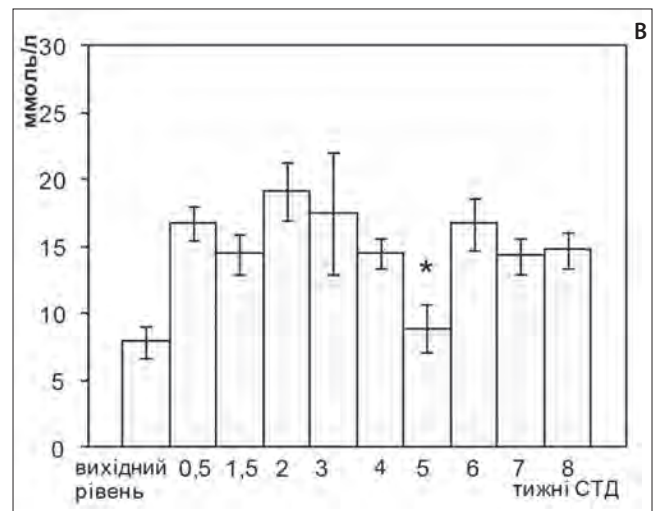
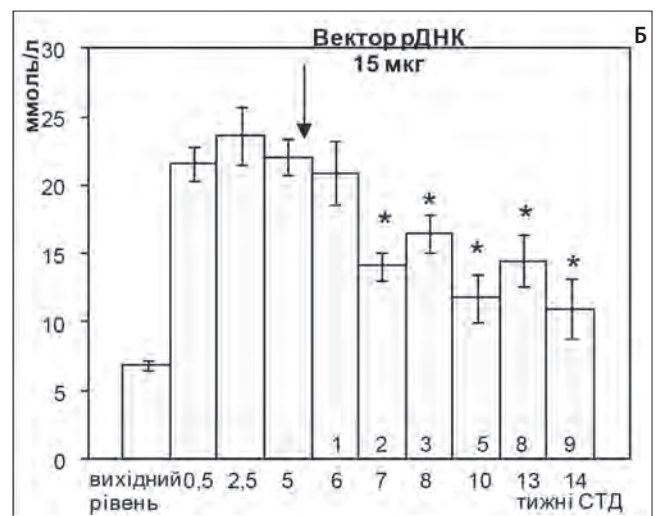
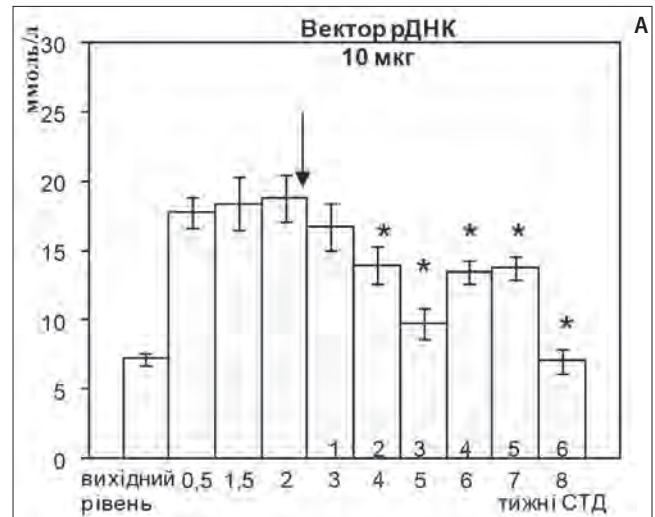


Рис. 1. Вплив рекомбінантних молекул ДНК-ЦГППЛ на рівень глюкози у крові мишей із СТД: А — введення препарату ДНК у дозі 10 мкг мишам із тривалістю СТД 2 тижні; Б — введення препарату ДНК у дозі 15 мкг мишам із тривалістю СТД 5 тижнів; В — група контрольних тварин із СТД; * — вірогідна різниця з показником перед введенням конструкції ($p < 0,05$).

Після одноразового введення препаратів ДНК-ЦГППІЛ у дозі 15 мкг мишам із тривалістю діабету 5 тижнів зниження глікемії відбувалося протягом більш тривалого часу — 9 тижнів. Рівень глюкози у крові через 2, 3, 5, 8 і 9 тижнів після введення препарату ДНК знижувався на 36,2%, 25,3%, 46,6%, 34,4% і 50,2% відповідно (рис. 1 Б). У групі контрольних мишей із СТД підвищений рівень глюкози у крові зберігався впродовж усього експерименту (8 тижнів), за винятком короточасного зниження на 5-му тижні діабету (рис. 1 В).

Отже, одноразове введення ДНК-ЦГППІЛ мишам із СТД приводило до вираженого та тривалого (понад 2 місяці) зниження гіперглікемії. За отриманими даними, найбільший відсоток виживання тварин був у групі мишей із СТД, яким вводили плазмиду з цільовим геном препроінсуліну в дозі 15 мкг. На 100-у добу розвитку діабету виживання тварин у цій групі становило 58,3% (7 мишей із 12). У двох контрольних групах (тварини з СТД і тварини з СТД, яким вводили плазмідну ДНК без цільового гена препроінсуліну) на цей термін розвитку діабету (100 діб) усі тварини загинули.

Дослідження впливу ін'єкційного препарату ДНК-ЦГППІЛ проведено також на щурах лінії Вістар із стрептозотоциніндукованим діабетом. У першій серії досліджень одноразову процедуру генної терапії проводили у щурів на пізніх термінах розвитку СТД — 5 тижнів. Аналіз результатів свідчить про зниження рівня глюкози у крові через 1, 2, 3 тижні після введення цільового гена препроінсуліну в дозі 40 мкг (тобто через 6, 7 і 8 тижнів після індукції діабету), після чого глікемія суттєво підвищувалась (рис. 2 А). У групі контрольних щурів із СТД зниження глікемії також встановлено на 6-8-му тижнях розвитку діабету (рис. 2 Б).

Отже, ми не виявили ефекту одноразового введення препарату ДНК-ЦГППІЛ на глікемію у щурів на пізніх термінах розвитку СТД — 5 тижнів. Крім того, виживання тварин в обох групах через 14 тижнів після індукції СТД становило 50%, тобто було однаковим.

Для продовження дослідження ми вважали доцільним вводити ДНК-ЦГППІЛ на більш ранніх стадіях розвитку СТД (2 тижні), а також провести експерименти з введенням у паренхіму печінки щурів різних концентрацій препарату ДНК. Після одноразового введення пре-

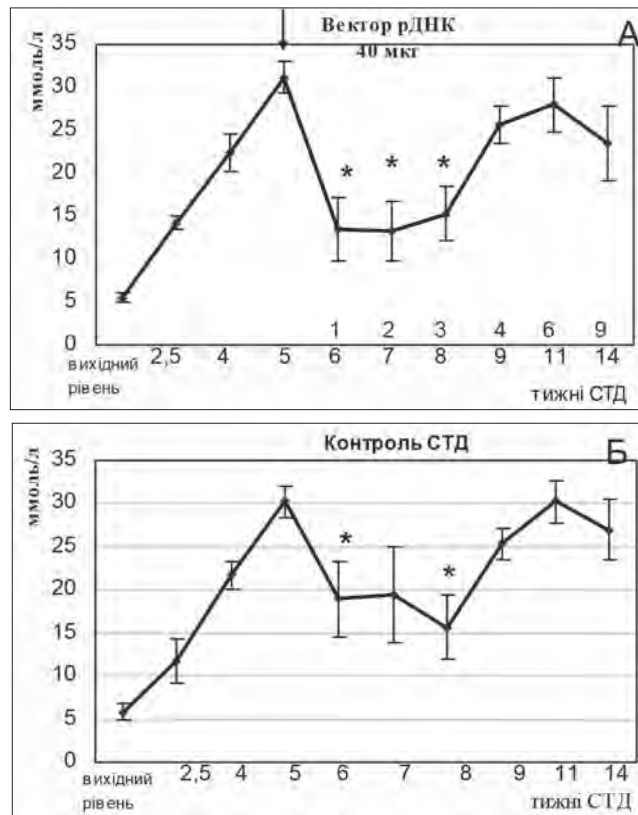


Рис. 2. Вплив рекомбінантних молекул ДНК-ЦГППІЛ на рівень глюкози у крові щурів із СТД: А — введення препарату ДНК у дозі 40 мкг щурам із тривалістю СТД 5 тижнів; Б — контрольна група тварин із СТД; * — вірогідна різниця з показниками через 5 тижнів після введення стрептозотоцину ($p < 0,05$).

парату ДНК-ЦГППІЛ у дозах 25 мкг і 40 мкг відбувалося зниження рівня глюкози у крові щурів із СТД через 1, 2, 3 і 5 тижнів і тривало 5 тижнів (відсоток зниження становив 37,5-62,3% — рис. 3 А, Б). Виразне зниження глікемії у щурів із СТД зафіксовано після застосування препарату ДНК у дозі 50 мкг, причому рівень глюкози у крові досягав мінімального значення через 3 тижні після введення гена препроінсуліну: $5,87 \pm 0,71$ ммоль/л проти $32,4 \pm 1,60$ ммоль/л перед введенням препарату ($p < 0,01$). Зниження глікемії після введення ДНК-ЦГППІЛ у дозі 50 мкг також тривало 5 тижнів і становило 54,8-81,6% (рис. 3 В). Отже, зниження глікемії у щурів із СТД відбувалося через 1 тиждень після одноразової процедури генної терапії та тривало до 5 тижнів, після цього рівень глюкози підвищувався. Виживання тварин в усіх 3 групах було однаковим — через 5 тижнів після введення ДНК у дозах 25 мкг, 40 мкг і 50 мкг (тобто через 7 тижнів після індукції СТД) більшість тварин загинули.

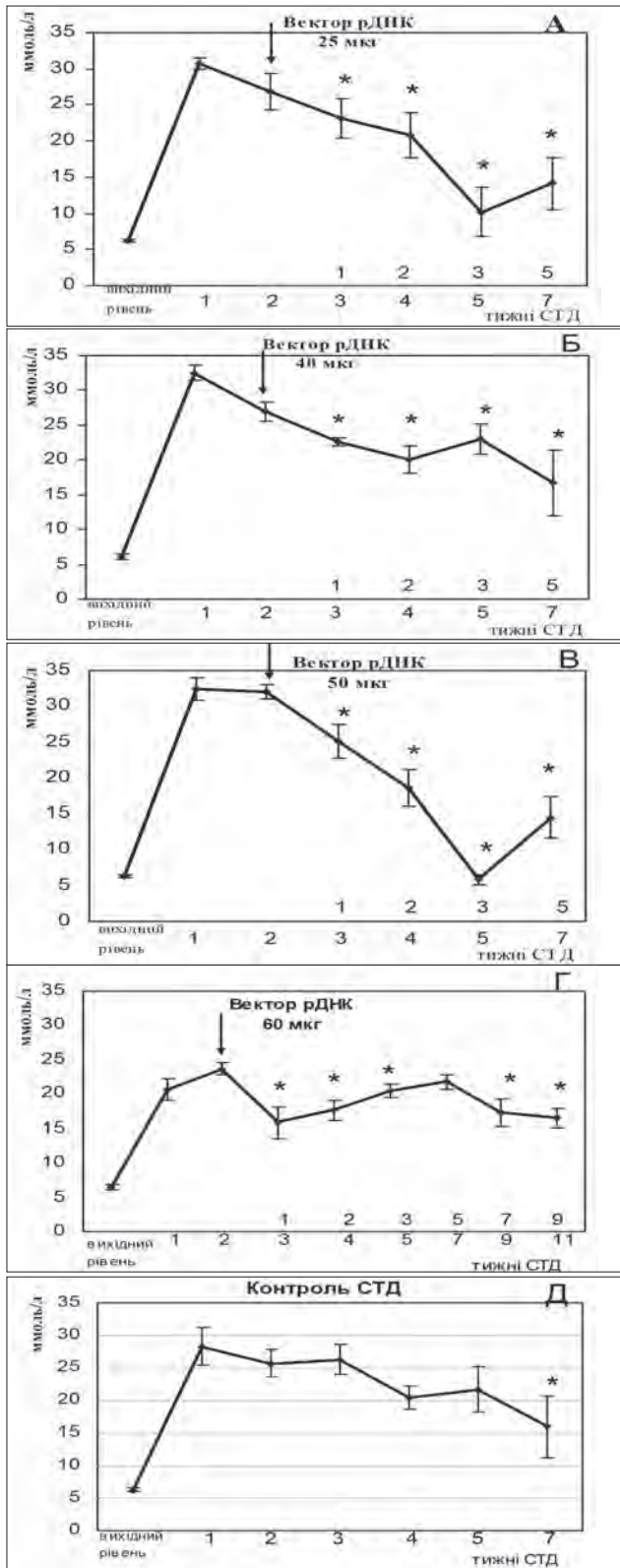


Рис. 3. Вплив рекомбінантних молекул ДНК-ЦГППІЛ на рівень глюкози у крові щурів на тлі розвитку СТД: А, Б, В, Г — введення препарату ДНК у дозах 25 мкг, 40 мкг, 50 мкг і 60 мкг відповідно щурам із тривалістю СТД 2 тижні; Д — контрольна група тварин із СТД; * — вірогідна різниця з показниками перед введенням препарату ($p < 0,05$).

Після введення щурам цієї серії дослідження препарату ДНК у дозі 60 мкг тенденція до зниження глікемії зберігалася протягом 9 тижнів експерименту. Більш тривале зниження глікемії в цій групі щурів може бути пов'язано з нижчою вихідною глікемією на початкових стадіях розвитку діабету ($23,7 \pm 1,9$ ммоль/л проти $32,4 \pm 1,6$ ммоль/л в інших групах). Зменшення показника становило 13,5-32,9% (рис. 3 Г). Крім того, в цій групі встановлено найбільшу тривалість життя тварин — 9 тижнів після введення препарату ДНК із цільовим геном препроінсуліну (11 тижнів після індукції СТД).

У групі контрольних щурів із СТД підвищений рівень глюкози у крові зберігався впродовж усього експерименту, крім короточасного зниження гіперглікемії через 7 тижнів після індукції СТД (рис. 3 Д).

Продовжуючи дослідження з визначення умов ефективної експресії гена інсуліну в клітинах печінки щурів, ми використовували тварин на ранній стадії СТД (2 тижні) із нижчим вихідним рівнем гіперглікемії — 23,15 ммоль/л і 23,60 ммоль/л порівняно з попередньою серією. У цих експериментах показано зниження глікемії у щурів із СТД через 1, 2, 3, 4, 6 і 9 тижнів після введення препарату ДНК у дозах 40 мкг і 45 мкг. Найбільше зниження глікемії у щурів, яким вводили ДНК-ЦГППІЛ у цих дозах, виявлено через 2 і 4 тижні після ін'єкції препарату. Зниження рівня глюкози у крові тривало 9 тижнів після введення препарату ДНК-ЦГППІЛ і становило 33,8-44,6% (рис. 4 А, Б). Підвищення глікемії в обох експериментальних групах встановлено через 11 тижнів після введення препарату ДНК в обох дозах, що зберігалася 5 тижнів (рис. 4 А, Б). У контрольній групі щурів із СТД зниження рівня глюкози у крові спостерігалася на 6-й і 8-й тижні розвитку діабету (рис. 4 В).

Отже, введення різних концентрацій ДНК-ЦГППІЛ у паренхіму печінки щурів із СТД тривалістю 2 тижні дозволило визначити оптимальний для суттєвого зниження рівня глюкози у крові (на 33,8-62,3%) діапазон концентрацій препарату ДНК — 25-60 мкг.

Результати дослідження показали залежність ефекту генної терапії від терміну СТД і вихідного рівня гіперглікемії у щурів із СТД, яким одноразово вводили препарат ДНК.

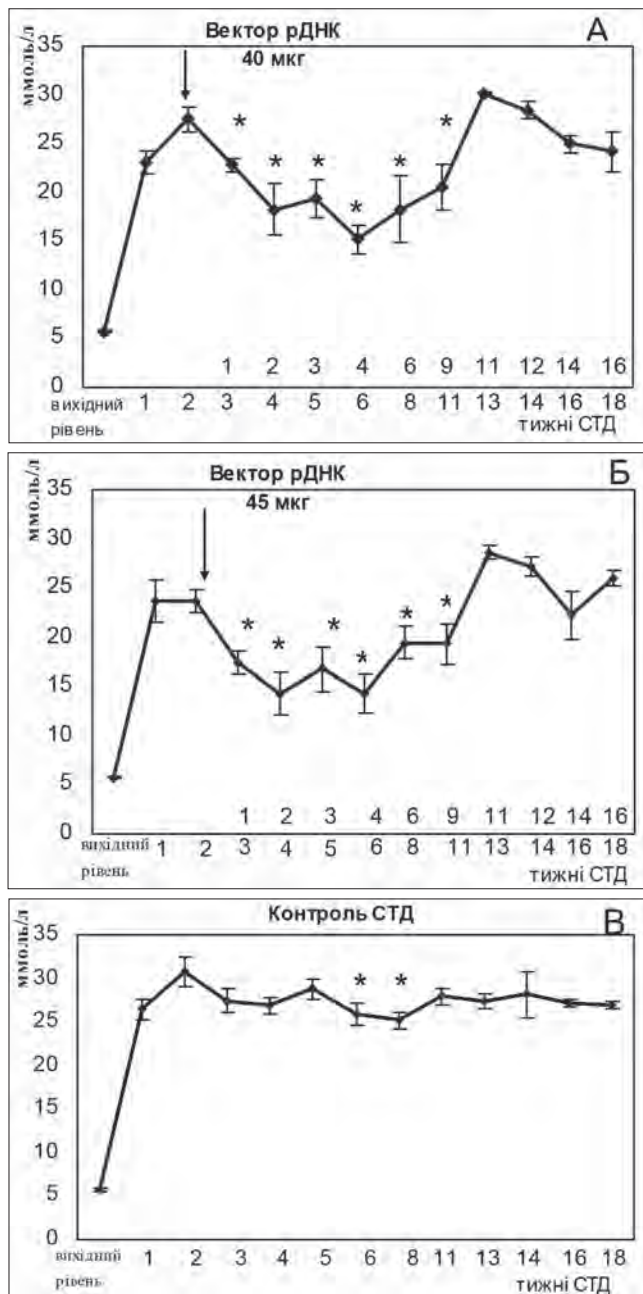


Рис. 4. Вплив введення рекомбінантних молекул ДНК-ЦГППІЛ на рівень глюкози крові щурів із СТД. А, Б — введення препарату ДНК у дозах 40, 45 мкг (відповідно) щурам із тривалістю СТД 2 тижні; В — контрольна група тварин із СТД. * $P < 0,05$ — вірогідність різниці порівняно з показниками глікемії у щурів із СТД перед введенням препарату.

Найбільш тривале зниження глікемії (9 тижнів СТД) спостерігалось в експериментах з одноразовим введенням гена препроінсуліну щурам із СТД тривалістю 2 тижні та нижчою глікемією на початкових стадіях розвитку діабету ($23,15 \pm 1,19$ ммоль/л проти $32,53 \pm 1,09$ ммоль/л). Це, очевидно, пов'язано з більш вираженими патологічними процесами

ми в гепатоцитах печінки та інших органах і тканинах діабетичних тварин із глікемією понад 25 ммоль/л [6].

Необхідно підкреслити, що ефект генної терапії виявлено на тлі короткочасного та менше вираженого компенсаторного зниження глікемії у контрольних щурів із СТД в усіх серіях експерименту (див. рис. 2-4). Ймовірно, зниження рівня глюкози у крові контрольних щурів і мишей із СТД у певні терміни розвитку діабету є наслідком дії компенсаторних механізмів і часткової регенерації острівцевої тканини підшлункової залози внаслідок реагування адаптивних систем організму. Відомо, що антидіабетичну дію справляють різні нейрогуморальні системи, зокрема регуляторні нейропептиди, які беруть участь у регуляції та модулюванні ендокринної функції, секреції гормонів та їх периферичних ефектів [7-9].

В окремій серії дослідження проведено вивчення впливу введення рекомбінантних молекул ДНК-ЦГППІЛ у паренхіму печінки інтактних щурів лінії Вістар. Ін'єкції препарату ДНК проводили в дозі 40 мкг. Протягом 12 місяців експерименту глікемія у щурів контрольної групи суттєво не змінювалася (рис. 5 Б). На відміну від діабетичних щурів, зниження глікемії під впливом генної терапії в інтактних тварин спостерігали впродовж 52 тижнів (одного року) експерименту, причому рівень глюкози у крові знижувався в середньому на 16,88%. Зокрема, через 48 тижнів після введення препарату ДНК глікемія знизилася від $6,37 \pm 0,03$ ммоль/л на початку експерименту до $4,63 \pm 0,20$ ммоль/л ($p < 0,05$) по його закінченні (рис. 5 А).

Зниження глікемії під впливом генної терапії в інтактних щурів відбувалось пізніше — через 15 діб. Це може бути пов'язано з тим, що посилення синтезу та секреції інсуліну на тлі нормального або низького рівня глюкози у крові є повільним процесом [10].

Також окремо проводили кількісне визначення рівня інсуліну людини та С-пептиду в сироватці крові щурів із СТД у різні терміни після ін'єкційного введення ДНК-ЦГППІЛ у паренхіму печінки цих тварин. Зокрема, показано, що рівень інсуліну людини в крові щурів із СТД через 2 і 4 тижні після введення ДНК-ЦГППІЛ (у дозі 40 мкг) становив $1,93 \pm 0,17$ мкОд/мл

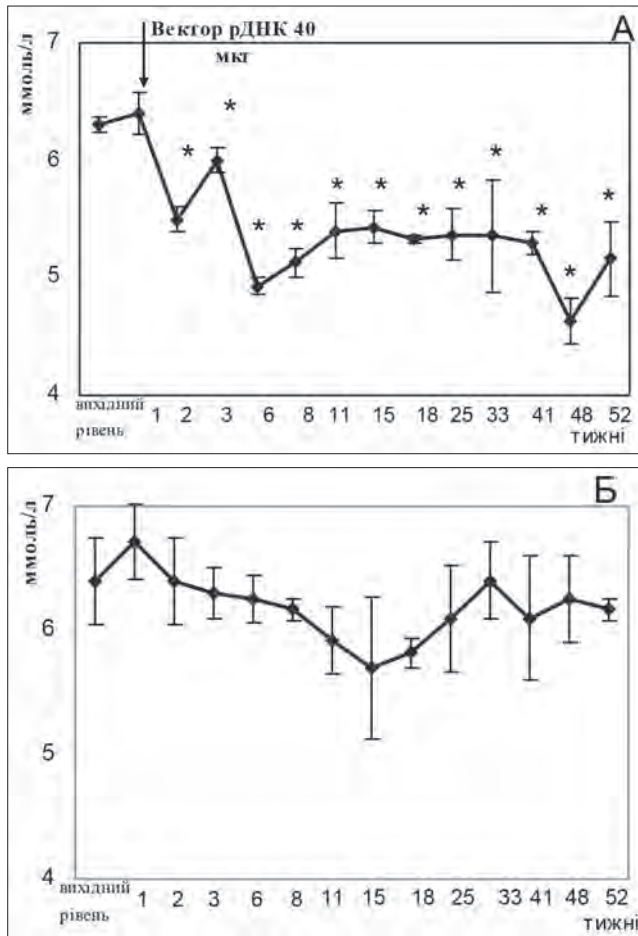


Рис. 5. Вплив рекомбінантних молекул ДНК-ЦГППІЛ на рівень глюкози у крові інтактних щурів: А — введення препарату ДНК у дозі 40 мкг інтактним щурам; Б — контрольна група інтактних щурів; * — вірогідна різниця з вихідною глікемією ($p < 0,05$).

і $2,03 \pm 0,20$ мкОд/мл відповідно, С-пептиду — $6,72 \pm 0,19$ нг/мл і $5,87 \pm 0,38$ нг/мл відповідно ($n=3-7$).

Виявлено високу позитивну кореляцію ($r=0,71$, $k=12$, $p<0,01$) між показниками інсуліну людини та С-пептиду в сироватці крові щурів із СТД після ін'єкційного введення ДНК-ЦГППІЛ (**рис. 6**). З огляду на абсолютну видову специфічність антитіл (перехресна реакція з інсуліном щура — 0%), визначення інсуліну людини в сироватці крові щурів після ін'єкційного введення ДНК-ЦГППІЛ у паренхіму печінки є незаперечним підтвердженням функціонування запропонованої конструкції.

Більшість публікацій із генної терапії ЦД присвячено розробці методів перенесення генів у клітини та питанням доправлення модифікованого гена інсуліну в клітини печінки [10-12]. Відомо, що печінка є доступним

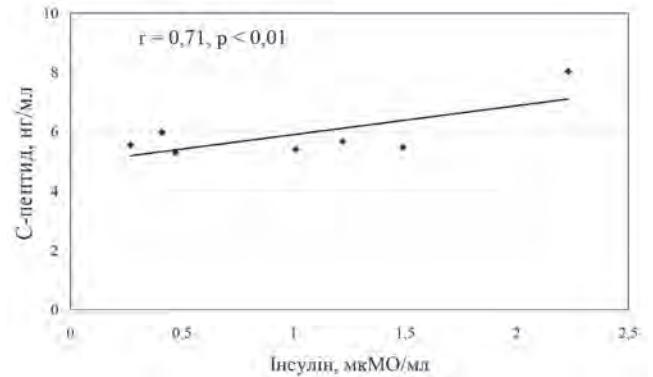


Рис. 6. Кореляція між рівнями інсуліну людини та С-пептиду в сироватці крові щурів із СТД після введення препарату ДНК-ЦГППІЛ.

і привабливим органом-мішенню для експресії гена інсуліну за ЦД1, оскільки в ній працюють клітинні механізми регуляції експресії гена у відповідь на зміни вмісту глюкози й інсуліну в крові [13].

В експериментах із використанням альтернативного підходу до перенесення соматичних генів — одноразової внутрішньом'язової ін'єкції векторної плазмідної ДНК, яка кодує ЦГППІЛ, мишам лінії C57BL/6j із СТД зниження рівня глюкози (~ на 6 ммоль/л) і підвищення рівня інсуліну в плазмі крові тривало від 1 до 5 тижнів [14].

У досліджах із трансфекцією вектора інсуліну людини в кров мишей із СТД через хвостову вену також показано зниження базальної глікемії. Крім того, встановлено, що, на відміну від одноразових, повторні щотижневі внутрішньовенні ін'єкції вектора інсуліну людини приводять до тривалішого зниження рівня глюкози в сироватці крові. Це супроводжувалось виявленням інсуліну людини в печінці та селезінці мишей і фрагментів С-пептиду [15].

У даній роботі продемонстровано можливість використання печінки як органа-мішені та здатність ін'єкції ДНК-ЦГППІЛ у паренхіму печінки гризунів із СТД суттєво знижувати глікемію (~ на 5-20 ммоль/л). Зниження базальної глікемії в інтактних щурів і мишей із СТД після одноразової процедури генної терапії протягом тривалого часу (12 місяців у інтактних тварин та до 2,5 місяців у гризунів із СТД) дозволяє дійти висновку про функціональну активність гена інсуліну людини в клітинах печінки та перспективність розробки цього методу.

Висновки

1. За результатами дослідження умов експресії гена препроінсуліну у мишей лінії C57BL/6j та щурів лінії Вістар показано, що ступінь і тривалість зниження глікемії залежить від терміну стрептозоточиніндукованого діабету, вихідного показника глікемії та концентрації ДНК у трансфекційному препараті.
2. Введення рекомбінантних молекул ДНК-ЦГППІЛ у паренхіму печінки мишей приводить до суттєвого зниження рівня глюкози у крові тварин із СТД тривалістю 2 і 5 тижнів. Зниження глікемії у мишей зафіксовано через 2 тижні після одноразової ін'єкції препарату ДНК у дозах 10 мкг і 15 мкг і тривалого 5-9 тижнів. Більш виражене та тривале зниження рівня глюкози у крові, а також більший відсоток виживання мишей зафіксовано після застосування препарату ДНК у дозі 15 мкг.
3. У щурів із різними термінами СТД (2 і 5 тижнів) найбільш виражене та тривале зниження рівня глюкози у крові відзначено в експериментах із введенням ДНК-ЦГППІЛ щурам із нетривалим СТД (2 тижні) та нижчою вихідною глікемією. Зниження глікемії відбувалося через 1 тиждень після одноразової процедури генної терапії та тривало 8-9 тижнів. Оптимальним діапазоном доз препарату ДНК є 25-60 мкг, він забезпечує суттєве зниження рівня глюкози у крові — на 33,8-62,3%.
4. Введення рекомбінантних молекул ДНК-ЦГППІЛ інтактним щурам приводить до зниження рівня глюкози у крові через 2 тижні після процедури генної терапії, яке зберігається у цих тварин протягом 12 місяців (52 тижнів) експерименту. Рівень глюкози у крові знижується в середньому на 16,88%.
5. Ін'єкційне введення ДНК-ЦГППІЛ у паренхіму печінки щурів із СТД під час лапароскопічної операції приводить до появи в їх крові значущих рівнів інсуліну людини через 2-4 тижні після маніпуляції. Виявлено високу позитивну кореляцію між показниками інсуліну людини та С-пептиду в сироватці крові щурів із СТД у різні терміни після ін'єкційного введення ДНК-ЦГППІЛ.

Список використаної літератури

1. Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Ковзун Е.И., Пастер И.П. Инсулинотерапия: вчера, сегодня, завтра. — К.: Медкнига, 2014. — 192 с. (Tron'ko N.D., Sokolova L.K., Kovzun Ye.I., Paster I.P. Insulin therapy: yesterday, today and tomorrow. — K.: Medkniga, 2014. — 192 p.).
2. Diabetes Atlas. 6th ed. International Diabetes Federation. — 2015.
3. Xu R., Li H., Tse L.Y., Kung H.F., Lu H., Lam K.S. Diabetes gene therapy: potential and challenges // *Curr. Gene Ther.* — 2003. — Vol. 3, № 1. — p. 65-82.
4. Handorf A.M., Sollinger H.W., Alam T. Insulin gene therapy for type 1 diabetes mellitus // *Exp. Clin. Transplant.* — 2015. — Vol. 13, № 1. — p. 37-45.
5. Kim Y.D., Park K.G., Morishita R., Kaneda Y., Kim S.Y., Song D.K., Kim H.S., Nam C.W., Lee H.C., Lee K.U., Park J.Y., Kim B.W., Kim J.G., Lee I.K. Liver-directed gene therapy of diabetic rats using an HVJ-E vector containing EBV plasmids expressing insulin and GLUT 2 transporter // *Gene Ther.* — 2006. — Vol. 13, № 3. — p. 216-224.
6. Гулько Т.П., Топорова Е.К., Шпилева С.П., Бойченко Ю.В., Кордюм В.А. Моделирование инсулинзависимого сахарного диабета у мышей // *Журнал АМН України.* — 2010. — Т. 16 (додаток). — С. 48-49. (Gulko T.P., Toporova Ye.K., Shpilevaya S.P., Boychenko Yu.V., Kordyum V.A. Modelling of insulin-dependent diabetes in mice // *Zhurnal AMN Ukrainy.* — 2010. — Vol. 16 (dodatok). — p. 48-49).
7. Benoit S.C., Tracy A.L., Davis J.F. Novel functions of orexigenic hypothalamic peptides: from genes to behavior // *Nutrition.* — 2008. — Vol. 24, № 9. — p. 843-847.
8. Калинская Л.М., Єфімов А.С. Динаміка компонентів ангіотензинової і калікреїн-кінінової систем та їх взаємодія в структурах гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи за умов розвитку стрептозоточинового діабету // *Ендокринологія.* — 2011. — Т. 16, № 1. — С. 67-75. (Kalynska L.M., Yefimov A.S. Dynamics of components of angiotensin and kallikrein-kinin systems and their interaction in the structures of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system under conditions of streptozotocin-induced diabetes development // *Endokrynolohiya.* — 2011. — Vol. 16, № 1. — p. 67-75).
9. Тржещинський С.Д. Вплив екзогенних нейропептидів на ендокринну функцію підшлункової залози та асоційовані метаболічні процеси в нормі і при цукровому діабеті: автореф. дис. ... докт. біол. наук: Запорізький державний медичний університет МОЗ України. — Харків, 2011. — 36 с. (Trzhetsynskiy S.D. Effect of exogenous neuropeptide on the pancreatic endocrine function and associated metabolism processes in norm and in diabetes mellitus: authoref. Dis. ... Doctor. Biol. Sciences: Zaporozhye State Medical University, Ministry of Health of Ukraine. — Kharkiv, 2011. — 36 p.).
10. Bagley J., Paez-Cortez J., Tian C., Iacomini J. Gene therapy in type 1 diabetes // *Crit. Rev. Immunol.* — 2008. — Vol. 28, № 4. — p. 301-324.
11. Harrison P.T. Application of gene therapy in diabetes care // *Infect. Disord Drug Targets.* — 2008. — Vol. 8, № 2. — p. 129-133.
12. Zhang J.A., Jia D., Olson D.E., Campbell A.G., Thul P.M. Hepatic insulin gene therapy diminishes liver glycogen despite insulin responsive transcriptional effects in diabetic CD-1 mice // *J. Gene Med.* — 2009. — Vol. 11, № 7. — p. 588-597.
13. Chen R., Meseck M., VcEvoy R.C., Woo S.I. Glucose-stimulated and self-limiting insulin production by glucose 6-phosphatase promoter driven insulin expression in hepatoma cells // *Gene Ther.* — 2000. — Vol. 7, № 21. — p. 1802-1809.
14. Wang L.Y., Sun W., Chen M.Z., Wang X. Intramuscular injection of naked plasmid DNA encoding human preproinsulin gene in streptozotocin-diabetic mice results in a significant reduction of blood glucose level // *Sheng Li Xue Bao.* — 2003. — Vol. 55, № 6. — p. 641-647.
15. Morishita R., Gibbons G.H., Kaneda Y., Ogihara T., Dzau V.J. Systemic administration of HVJ viral coat-liposome complex containing human insulin vector decreases glucose level in diabetic mouse: A model of gene therapy // *Biochem. Biophys. Commun.* — 2000. — Vol. 273, № 2. — p. 666-674.

(Надійшла до редакції 24.07.2016)

Исследование терапевтических эффектов введения рекомбинантных молекул ДНК, содержащих целевой ген препроинсулина человека, на моделях стрептозототининдуцированного диабета у мышей и крыс

Н.Д. Тронько¹, Л.Н. Калинская¹, Е.К. Топорова²,
Е.И. Ковзун¹, Т.П. Гулько², В.А. Кордюм²

¹ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

²Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины

Резюме. Цель — изучение терапевтических эффектов генной терапии сахарного диабета 1-го типа за счет введения экспериментальным животным рекомбинантных молекул ДНК, содержащих целевой ген препроинсулина человека (ДНК-ЦГППИЧ). **Методы.** Исследован эффект введения ДНК-ЦГППИЧ в паренхиму печени мышей и крыс с разной продолжительностью стрептозототининдуцированного диабета (СТД) — 2 и 5 недель. Глюкозу в крови определяли глюкозооксидазным методом. Определение инсулина и С-пептида в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом. **Результаты.** Исследования эффекта введения различных концентраций препаратов ДНК-ЦГППИЧ в паренхиму печени крыс (25-60 мкг) и мышей (10-15 мкг) позволили определить оптимальные дозы ДНК, которые приводят к существенному и продолжительному (более 2 месяцев) снижению гипергликемии у диабетических животных. Снижение гликемии у мышей зафиксировано через 2 недели после однократной инъекции ДНК-ЦГППИЧ, и оно сохранялось 5-9 недель. Наиболее выраженное снижение гликемии после однократного инъекционного введения ДНК-ЦГППИЧ установлено у крыс с непродолжительным (2 недели) СТД и более низкой исходной гликемией. Опыты на интактных крысах свидетельствуют о более длительном снижении уровня глюкозы в крови после однократного введения гена препроинсулина (52 недели). Инъекционное введение ДНК-ЦГППИЧ крысам с двухнедельным СТД приводит к появлению в крови животных значимых уровней инсулина человека в определенные сроки после однократной процедуры генной терапии. Выявлена высокая позитивная корреляция между показателями инсулина человека и С-пептида в сыворотке крови крыс с СТД в различные сроки после введения ДНК-ЦГППИЧ. **Выводы.** При исследовании условий эффективной экспрессии гена препроинсулина у мышей и крыс показано, что выраженность и продолжительность снижения уровня гликемии зависит от срока диабета, исходной гликемии у животных с СТД и концентрации ДНК в трансфекционном препарате.

Ключевые слова: экспериментальная генная терапия, ген препроинсулина человека, стрептозототининдуцированный диабет у крыс и мышей, глюкоза крови, инсулин, С-пептид.

Study of the therapeutic effects of administration of recombinant DNA molecules containing the target gene of human preproinsulin on models of streptozotocin-induced diabetes in mice and rats

M.D. Tronko¹, L.M. Kalynska¹, O.K. Toporova²,
O.I. Kovzun¹, T.P. Hulko², V.A. Kordyum²

¹State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

²Institute of Molecular Biology and Genetics, Natl. Acad. Sci. of Ukraine

Abstract. **Aim** is to study the therapeutic effects of gene therapy for type 1 diabetes mellitus by the administration of recombinant DNA molecules containing the target gene of human preproinsulin (DNA-TGHPPI) to experimental animals. **Methods.** The effect of administration of recombinant DNA molecules containing the target gene of human preproinsulin (DNA-TGHPPI) into the liver parenchyma of C57BL/6j mice and Wistar rats with different duration (two and five weeks) of streptozotocin-induced diabetes (STD) was studied. Blood glucose was tested using glucose oxidase method, serum insulin and C-peptide — by immunoenzymic method. **Results.** The studies of the effect of administration of different concentrations of DNA-TGHPPI into rats (25 to 60 mcg) and mice (10 to 15 mcg) liver parenchyma allowed to determine the optimal doses of DNA that led to a significant and prolonged (more than two months) decrease in hyperglycemia in diabetic animals. A decrease in glycemia in mice was noted two weeks after a single injection of DNA-TGHPPI, and this decrease lasted 5-9 weeks. The most marked decrease in glycemia after a single DNA-TGHPPI injection was established in rats with a short (two-weeks) STD and lower baseline glycemia. Experiments on intact rats suggest a more prolonged decrease in blood glucose after a single injection of preproinsulin gene (for 52 weeks). The administration of DNA-TGHPPI to rats with two-weeks STD results in the appearance of significant levels of human insulin in the animal blood within a specified time after a single procedure of gene therapy. A strong positive correlation was found between the indicators of human insulin and C-peptide levels in blood serum of rats with STD at different periods after DNA-TGHPPI administration. **Conclusions.** A study of the conditions of effective expression of preproinsulin gene in C57BL/6j mice and Wistar rats shows that expression and duration of the decrease in glycemia depend on streptozotocin diabetes duration, baseline glycemia in animals with STD and DNA concentration in transfection preparation.

Keywords: experimental gene therapy, human preproinsulin gene, streptozotocin-induced diabetes in rats and mice, blood glucose, insulin, C-peptide.

Diabetes mellitus and hyperhomocysteinemia

Yu.O. Kryvovyz¹,
M.V. Vlasenko²

¹ Vinnytsya Regional Specialized Clinical Endocrinology Centre

² M.I. Pyrogov Vinnitsa National Medical University

Abstract. The article presents a clinical case of diabetes in patients with hyperhomocysteinemia. Late diagnosis of hyperhomocysteinemia in this patient led to difficulty in the choice of the tactics of hypoglycemic therapy. Secondary diabetes in a patient was found to be positive using insulin analogues and taking into account carbohydrate and folate diet. A combination of both pathologies (diabetes mellitus and hyperhomocysteinemia) requires monitoring of carbohydrate disorders and permanent therapy with vitamins B and folic acid.

Keywords: homocysteine, hyperhomocysteinemia, diabetes mellitus.

In 1932, scientists of the University of Illinois obtained a new amino acid (AMA) — homocysteine (HC) — a product of methionine demethylation [1]. In 1962, inborn errors of HC metabolism were first described in mentally retarded children, which manifested as homocysteinuria [2, 3]. In 1964, it was suggested that the possible cause of homocysteinuria may be a birth defect of cystathionine- β -synthase enzyme that is clinically manifesting by vascular thromboembolic complications and lead to early death before the age of 30 years [4].

Homocysteine is a sulfur AMA with a free sulfhydryl group, which is an intermediate product of exchange of AMA methionine and cysteine. The only source of HC intake by the body is methionine contained in animal products. In the body, HC is formed by demethylation of methionine. Normally, its concentration in plasma is within the range 5 to 15 mmol/L [5]. Hyperhomocysteinemia (HHC) is diagnosed in case of increasing HC > 15 mmol/L.

A moderate degree of HHC is noted at a level of HC 15-30 mmol/L, 30-100 mmol/L — at a middle level, and >100 mmol/L at a high HC degree. With age, a marked increase in HC is noted compared with children and adolescents. In men, HC levels are higher than in women by 2 mmol/L on average.

Various genetic defects of enzymes that participate in HC metabolism can lead to congenital HHC: cystathionine- β -synthase, methionine synthases, methylenetetrahydrofolate reductases. The most common genetic cause of severe HHC is a homozygous deficiency of cystathionine- β -synthase. Clinically, it is manifested by a set of syndromes, lens abnormalities, osteoporosis, mental retardation, early atherosclerosis, skeletal deformities. Heterozygous mutation of this enzyme leads to a more moderate HHC.

Of particular importance in HHC development is a deficiency of vitamins B₆, B₁₂, folic acid, which reduces the activity of enzymes that are involved in HC metabolism. A deficiency of vitamins may be caused by their insufficient intake with food, gastro-intestinal diseases with mal-absorption.

* Адреса для листування (Correspondence): Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр, вул. Мічуріна, 32, м. Вінниця, 21010, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© Yu.O. Kryvovyz, M.V. Vlasenko

Increased plasma HC levels are noted in diabetes mellitus, due to the loss by the body of vitamins B [6]. A relationship was found between HHC and thrombosis — both arterial and venous [7] form. HHC leads to cerebrovascular disorders.

There is an interesting clinical case of diabetes mellitus in patients with hyperhomocysteinemia, which is mentioned below.

We have followed at the Therapy Department of Vinnitsa Regional Specialized Clinical Endocrinology Centre (VRSCEC) a patient A., aged 20 years. The patient was hospitalized with complaints of weight gain of 24 kg for 1.5 years, high fasting blood glucose, frequent hypoglycemia at night and during the day, fasting ketosis, headaches after hypoglycemic conditions.

Medical history: diabetes mellitus since 2012, diagnosed at 16 years old. Hospitalized in VRSCEC in 2012 with complaints of thirst, polyuria, weight loss of 8 kg, with acetone in the urine 4+ and blood glucose 19.0 mmol/L. Glyohemoglobin — 13.5%, C-peptide — 2.33 ng/ml (normal range 0.5-3.2 ng/ml). Height — 184 cm. Weight — 69 kg. BMI=20.3. The patient is known to be followed by a psychiatrist for the disease F 71.08 (middle degree of mental retardation). He is known having had a genetic examination in 2003 — no pathology found. Ophthalmologist's conclusion (2012) — subatrophy of optic nerve disks in both eyes. In 2012, diagnosis of type 1 diabetes, newly detected, glycemic control with high risk. Diabetic ketosis. Subatrophy of optic nerve disks of both eyes. Prescription at discharge: insulin Humulin R, H at a daily dose of 27 IU/day.

In 2013, hospitalization of the patient in VRSCEC due to complaints of frequent hypoglycemia. He reduced independently insulin dose to 20 IU/day. Dynamics of glyohemoglobin: 5.9%, 6.0%. The patient follows a diet. Self-monitoring of blood glucose 3-5 times a day. Diagnosis of 2013: Secondary diabetes mellitus (associated with an unspecified disorder), moderate, suboptimal glycemic control.

F 71.08. Subatrophy of optic nerve disks in both eyes. Recommendations: insulin therapy canceled, replaced by metformin at 2.000 mg / 24 h.

In 2014, hospitalization due to complaints of a weight loss of 19 kg per year, thirst, polyuria. The patient was over 14 months on metformin without insulin therapy. Blood glucose at admis-

sion: 17.0 mmol/L, urine acetone negative. At a general clinical and biochemical examination no changes were found. Basal C-peptide: 0.83 ng/ml (normal range 1.1-4.4 ng/ml); stimulated C-peptide: 1.8 ng/ml. Glyohemoglobin: 8.5%. Homocysteine — 32 mcmol/L (normal range 5.46-16.2 mcmol/L). Conclusion of MRI of brain: pineal gland cyst, internal resorptive hydrocephalus, syndrome of liquor hypertension, arachnoidal cyst. The patient was examined by a genetician with the following diagnosis: gene polymorphism folate cycle-MTPP-2756 in homozygous condition. Neurologist's consultation: diabetic distal sensory polyneuropathy of feet, initial stage. Diagnosis of 2014 — secondary diabetes associated with genetic disorders. F 72.1. Disorder of sulfur amino acids' metabolism. Hyperhomocysteinemia. Subatrophy of optic nerve disks in both eyes. Recommended: folate diet, restriction of animal product proteins, group B vitamins' therapy. Patient on insulin Humulin R, H at a daily dose of 27 IU / 24 h.

Glycated hemoglobin in 2015 — 9.11%.

The examination during this hospitalization showed: height: 194 cm, weight: 85 kg, BMI=24.0. There were no data on obesity, despite an increase in weight of 24 kg. Evenly distribution of body fat, correct body type. There were no other objective abnormalities. Glycemic profile: 4-00-7.4 mmol/L; 8-00-12.3 mmol/L; 11-00-19.3 mmol/L; 14-00-10.6 mmol/L; 17-00-13.1 mmol/L; 20-00-13.9 mmol/L. General clinical and biochemical tests have been performed. Complete blood count: Hemoglobin — 146 g/L; Er — 4.8×10^{12} /L; white blood cells — 4.7×10^9 /L; erythrocyte sedimentation rate: 6 mm/h. Urinalysis: c/f, full transparency, specific weight: 1019; acidic reaction, no protein detected; leucocytes — 2-3 in sight. Urinary acetone at admission 4+. Daily proteinuria: no protein found. Urinary creatinine-albumin factor: 20 mg/g (normal range up to 30 mg/g). Creatinine — 89.0 mcmol/L (normal range 74-110 mcmol/L). Cholesterol — 6.0 mmol/L (normal range up to 5.2 mmol/L). Alat: 18 IU/L (normal range up to 50 IU/L). Fibrinogen — 3.4 g/L (normal range 2-4 g/L). Ethanol: negative test. Potassium: 4.3 mmol/L (normal range 3.5-5.3 mmol/L). Sodium: 139.6 mmol/L (normal range 135-148 mg/L); pH — 7.39. Glyohemoglobin: 8.6%. Homocystein — 9.34 mcmol/L (normal range 5.46-16.2 mcmol/L). ECG, ultrasound of

the abdomen and thyroid have been performed. According to the results of examinations, no changes were detected. Ophthalmologist's conclusion: visus OD=0.6, OS=0.7; subatrophy of optic nerve disks of both eyes.

Tests showed high fasting blood glucose; two IU of insulin Humulin R were additionally administered to this patient at 6-00, in the presence of which fasting hypoglycemia was observed. In the morning, ketosis was often noted. During hospital treatment, the patient showed quite often nocturnal hypoglycemias (blood glucose at 4-00-2.6 mmol/L, 3.5 mmol/L) at a dose of 5 IU of Humulin N administered at 22-00. Due to diabetes lability, frequent ketosis and hypoglycemias, during this hospitalization the patient was transferred to insulins Epaydra, Lantus with a daily dose of 50 IU / 24 h. Glycemic profile at discharge: 4-00-7.0 mmol/L; 8-00-5.3 mmol/L; 11-00-7.3 mmol/L; 14-00-7.9 mmol/L; 17-00-7.0 mmol/L, 20-00-7.8 mmol/L. No ketosis and hypoglycemias were noted with insulin analogs. Diagnosis: Secondary diabetes mellitus (associated with genetic disorders F 72.1) of moderate degree, decompensation stage. Diabetic ketosis. Diabetic distal sensory polyneuropathy of feet, initial stage. Disorders of sulfur amino acids' metabolism. Hyperhomocysteinemia. Dyslipidemia. Subatrophy of optic nerve disks of both eyes.

Glycohemoglobin after 3 months: 7.2%, after 6 months: 6.2%. The patient is currently followed by an endocrinologist and psychiatrist. Besides insulin therapy, vitamins B₆, B₉, B₁₂, folic acid are recommended to this patient.

In these patient group with hyperhomocysteinemia and disorders of carbohydrate metabolism (diabetes mellitus), it is of paramount importance to have full compensation of diabetes, stable therapy with vitamin B group and folic acid for a hyperhomocysteinemia, since these two diseases lead to atherosclerosis, diabetic complications (micro- and macroangiopathy), accelerate the development of osteoporosis. Metformin-containing medications are contraindicated in case of hyperhomocysteinemia.

Conclusions

1. Late diagnosis of hyperhomocysteinemia in this patient led to a difficulty in the choice of tactics of hypoglycemic therapy.

2. Secondary treatment of diabetes mellitus in patients with hyperhomocysteinemia was positive with insulin analogues and depends on the degree of carbohydrate metabolism disorder.
3. A combination of the two diseases (diabetes mellitus and hyperhomocysteinemia) requires a monitoring of carbohydrate disorders and permanent therapy with vitamins B group, folic acid.
4. Patients with combined pathology need a differentiated nutrition in the presence of carbohydrate metabolism disorders, based on folate diet.

References

1. Butz L.W., du Vigneaud V. The formation of a homologue of cystine by the decomposition of methionine with sulfuric acid // J. Biol. Chem. — 1932. — Vol. 99. — P. 135-142.
2. Carson N.A., Neill D.W. Metabolic abnormalities detected in survey of mentally backward individuals in Northern Ireland // Arch. Dis. Child. — 1962. — Vol. 37. — P. 505-513.
3. Gerritsen T., Vaughn J.G., Weisman H.A. The identification of homocysteine in the urine // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1962. Vol. 9. — P. 493-496.
4. Gerritsen T., Weisman H.A. Homocystinuria, an error in the metabolism of methionine // Pediatrics. — 1964. — Vol. 33. — P. 413-420.
5. Jacques P.F., Rosenberg I.H., Rogers G., Selhub J., Bowman B.A., Gunter E.W., Wright J.D., Johnson C.L. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans results from the third National Health and Nutrition Examination Survey // Am. J. Clin. Nutr. — 1999. — Vol. 69, № 3. — P. 482-489.
6. Buysschaert M., Dramaix A.S., Wallemacq P.E., Hermans M. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes: relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance // Diabetes Care. 2000. — Vol. 23. — P. 1816-1822.
7. Eikelboom J., Lonn E., Genest J., Yusuf S. Homocysteine and cardiovascular disease: A critical review of the epidemiologic evidence // Ann. Intern. Med. — 1999. — Vol. 131, № 5. — P. 363-375.

Сахарный диабет и гипергомоцистеинемия

Ю.А. Кривовяз¹, М.В. Власенко²

¹Винницкий областной клинический высокоспециализированный эндокринологический центр

²Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Резюме. В статье приведен клинический случай сахарного диабета у пациента с гипергомоцистеинемией. Поздняя диагностика гипергомоцистеинемии у данного пациента привела к затруднению в выборе тактики сахароснижающей терапии. Лечение вторичного сахарного диабета у пациента было положительным аналогами инсулина с учетом углеводной и фолатной диеты. Сочетание двух патологий (сахарного диабета и гипергомоцистеинемии) требует контроля углеводных нарушений и постоянной терапии витаминами группы В и фолиевой кислоты.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, сахарный диабет.

(Надійшла до редакції 01.10.2016)

Амарил® — висока ефективність^{1,2} Глімепірид

при дбайливому впливі на β -клітини³



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

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

Інформація про препарат АМАРИЛ®

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

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

Лікарська форма. Таблетки.

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

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

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

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

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

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

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

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату. SAUA.GLI.16.02.0056.

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

SANOFI



Тіогама®

меглюмінова сіль альфа-ліпоєвої кислоти

- ★ Оптимальна добова доза 600 мг альфа-ліпоєвої кислоти у флаконі та таблетці^{1,2}
- ★ Входить у стандарти лікування діабетичної полінейропатії³
- ★ Зменшує оксидантний стрес^{1,2}

Ціну знижено до
-30%



Інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® таблетки. Реєстраційне посвідчення № UA1523/02/01 від 02.09.2013. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Код АТХ A16A X01. **Діюча речовина:** α-ліпоєва кислота. 1 таблетка містить α-ліпоєвої кислоти 600 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, покриті плівковою оболонкою. **Фармакологічні властивості.** Після перорального прийому α-ліпоєва кислота швидко і майже повністю абсорбується з травного тракту. Виводиться нирками, переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення бінтового ланцюга та кон'югування. Період напіввиведення Тіогами® з сироватки крові становить 10–20 хв. **Показання.** Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають дорослим. Таблетки приймають внутрішньо шлунком, запиваючи достатньою кількістю води. Добова доза — 1 таблетка Тіогами® (що відповідає 600 мг α-ліпоєвої кислоти), яку потрібно приймати як разову дозу приблизно за 30 хв до першого прийому їжі. Протяжлість лікування — 1–4 місяці. У випадках тяжких проявів захворювання лікування бажано розпочинати з парентерального введення Тіогами® Турбо для інфузії. Надати слід продовжити прийом Тіогами® у таблетках у дозі 600 мг на добу. Одноразовий прийом їжі може перешкодити всмоктуванню препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α-ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату, стадакова непереносимість галактози, дефіцит лактази, при мальабсорбції, тобто порушення всмоктування глюкози та галактози. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: зміна або порушення смакових відчуттів. З боку травного тракту: нудота, блювання, біль у животі та гастроінтестинальний біль, діарея. **Метаболічні порушення:** зниження рівня цукру в крові. Були повідомлення про випадки гіпотонічних станів, а саме — запаморочення, підвищене потовиділення, головний біль та порушення зору. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, кропив'янка (уртикарні висипання), свербіж, утруднені дихання. Інші: екзема. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® Турбо. Реєстраційне посвідчення № UA1555/01/01 від 29.07.2014. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ A16A X01. **Діюча речовина:** α-ліпоєва кислота. 50 мл розчину містить 1,2% меглюмінову сіль α-ліпоєвої кислоти 1167,7 мг (що відповідає 600 мг α-ліпоєвої кислоти). **Лікарська форма.** Розчин для інфузії. **Фармакологічні властивості.** α-ліпоєва кислота завдає значних змін при перинормальному проодженні через клітку. Спостерігається значне міжіндивідуальні коливання у системній доступності α-ліпоєвої кислоти. Виводиться нирками переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається у результаті окиснення бінтового ланцюга та кон'югування. Період напіввиведення Тіогами® Турбо із сироватки крові становить 10–20 хвилин. **Показання.** Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять безпосередньо з флакона (тобто без розчинника) у вигляді внутрішньовенної крапельної інфузії дорослим у дозі 600 мг на добу (вміст 1 флакона) протягом щонайменше 30 хв. У зв'язку з тим, що α-ліпоєва кислота чутлива до дії світла, флакон слід зберігати у картонній упаковці до безпосереднього їх застосування. На початку курсу лікування препарат Тіогама® Турбо вводять внутрішньовенно. Курс лікування — 2–4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препаратів тіоєвої кислоти у дозі 600 мг на добу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α-ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату, серцева та дихальна недостатність, гостра фаза інфаркту міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, дегідратація, хронічний алкоголізм та інші стани, які можуть призводити до лактоацидозу. **Категорія відпуску.** За рецептом.

* Internal information.

1. Шаповалюк О.А. Тіоєва кислота: антиоксидантна терапія неврологічних захворювань. РМЖ. Ендокринологія. 2014. 2. Галієва О.Р. і співавт. Лікування діабетичної нейропатії. РМЖ. 2005. 3. Міщенко Т.С., Романова Г.П. Основні принципи лікування діабетичної полінейропатії. Здоров'я України. 2010. Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.



Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина.
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62.
E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua

Хирургическое лечение вторичного гиперпаратиреоза при хроническом заболевании почек

Консенсус европейского общества эндокринных хирургов
(6th Workshop of the European Society of Endocrine Surgeons
(ESES), May 28th-30st 2015, Varna, Bulgaria)

А.Е. Коваленко,
А.В. Люткевич,
Ю.Н. Тарашенко

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. В лекции проанализированы литературные и собственные данные по вопросам патогенеза, диагностики, лечения вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек, показания к хирургическому лечению и результаты паратиреоидэктомии, утвержденные Европейским обществом эндокринных хирургов.

Ключевые слова: вторичный почечный гиперпаратиреоз, нарушения минерального обмена, паратиреоидэктомия.

Введение

Проблема лечения вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) при хронической болезни почек сохраняет свою актуальность, несмотря на совершенствование режима гемодиализа, использование антагонистов рецепторов кальция, кальциймиметиков. Не всегда лекарственная терапия позволяет достичь эффективного снижения уровня паратгормона (ПТГ) в крови и избежать осложнений вторичного почечного гиперпаратиреоза (ВПГПТ). Для

этих пациентов методом выбора может стать паратиреоидэктомия, позволяющая сократить время от клинически выраженного ВПГПТ до возможного проведения пересадки почки.

Паратиреоидэктомия при хронической болезни почек существует уже давно и принята в качестве концепции лечения ВПГПТ. Остаются предметом постоянных дискуссий вопросы времени выполнения операции, ее объема и оптимального типа. Эта дискуссия возобновляется с появлением инновационного лечения антагонистами рецепторов кальция (цинакальцет). Долгосрочное наблюдение большой когорты пациентов с ВПГПТ, проживающих

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© А.Е. Коваленко, А.В. Люткевич, Ю.Н. Тарашенко

в Европе, Австралии и Новой Зеландии, показало, что применение внутривенных аналогов витамина D и цинакальцета достоверно снизило количество выполняемых паратиреоидэктомий [1]. Анализ результатов лечения 4435 больных ВПГПТ в Северной Америке, перенесших паратиреоидэктомию, показал, что в течение года после операции у 9% пациентов были летальные исходы в основном от cerebro-vascularных и кардиологических осложнений, что поднимает вопрос о сроках хирургического лечения и возможности использования медикаментозной терапии как альтернативного метода коррекции уровня ПТГ [2].

В связи с этим представляется целесообразным проведение консенсусного обсуждения эндокринными хирургами таких дискуссионных вопросов лечения больных с ВПГПТ, как сроки и объем хирургического лечения, вид вмешательства, оценка эффективности терапии антагонистами рецепторов кальция, оценка уровня заболеваемости [3, 4].

Вторичный почечный гиперпаратиреоз — определение, диагностика, лечение и показания к операции

ВПГПТ характеризуется нарушением гомеостаза кальция с реактивным повышением уровня ПТГ, связанного с прогрессированием хронической болезни почек. Третичный гиперпаратиреоз представляет собой спонтанное автономное развитие гиперкальциемии на фоне ранее существующего ВПГПТ и чаще встречается после успешной трансплантации почки [5]. Другие формы вторичного гиперпаратиреоза с аналогичными обменными нарушениями могут быть вызваны долгосрочной литиевой терапией, дисфункцией желудочно-кишечного тракта (целиакия), дефицитом витамина D, заболеваниями печени.

Основные принципы лечения нарушений минерального обмена у пациентов с хроническим заболеванием почек и проходящих диализ изложены в гайдлайне Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO), целью которого является снижение уровня фосфата до нормальных пределов и поддержание уровня ПТГ от 2- до 9-кратного верхнего уровня референтных значений [6].

Почечный фонд США в рамках программы Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) предложил для больных с ВПГПТ

ориентироваться на такие показатели минерального обмена, как уровень кальция в сыворотке 8,4-9,5 мг/дл, уровень сывороточного фосфата 3,5-5,5 мг/дл, соотношение кальций/фосфор <55 мг²/дл² и интактный ПТГ 150-300 пг/мл [7].

Рекомендации KDIGO конкретно не определяют показания для паратиреоидэктомии, но указывают, что хирургическое лечение показано при тяжелом ВПГПТ, плохо поддающемся лекарственному лечению. Именно паратиреоидэктомия позволяет быстро нормализовать уровень кальция, фосфора, ПТГ, предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений, эктопических кальцификатов.

Адекватная терапия витамином D при ВПГПТ позволяет улучшить состояние больных и сместить показания для хирургического лечения от тяжелых клинических симптомов и выраженных костных изменений к более мягкой корректировке метаболических параметров (например, уровень интактного ПТГ >800 пг/мл; гиперкальциемия; гиперфосфатемия) [7-9]. Однозначно определено, что эффективность медикаментозного лечения ВПГПТ влияет на количество проведенных паратиреоидэктомий [6, 10-12].

Перед проведением паратиреоидэктомии необходимо проведение УЗИ шеи и ларингоскопическая оценка функции голосовых связок. УЗИ позволяет оценить локализацию паращитовидных желез (ПЩЖ), исключить наличие сопутствующих тиреоидных изменений, выявить возможные интратиреоидно расположенные ПЩЖ. Кроме того, оценка объемов и массы ПЩЖ может быть использована для прогнозирования эффективности медикаментозного лечения [13].

Некоторые хирурги с целью исключения эктопической локализации ПЩЖ в нестандартных ситуациях рекомендуют проведение скинтиграфии ПЩЖ с ⁹⁹Tc-Sestamibi, КТ, МРТ [14-16].

Показания к паратиреоидэктомии у пациентов с почечным гиперпаратиреозом

Практически у всех пациентов с хронической болезнью почек в той или иной степени отмечаются проявления вторичного гиперпаратиреоза, клинически выражающиеся минеральными и костными нарушениями, особенно при снижении скорости клубочковой

фильтрации <60 у пациентов, находящихся на диализе. Части этих пациентов оправдано выполнение паратиреоидэктомии. Современная консервативная терапия при ВПГПТ эффективно снижает секрецию ПТГ и восстанавливает кальций-фосфорный гомеостаз применением фосфат-связующих добавок кальция, активных аналогов витамина D и цинакальцета, изменяя чувствительность рецепторов кальция ПЩЖ [17-21]. Данные о применении цинакальцета противоречивы. С одной стороны, показано, что его применение уменьшает смертность почечных больных с гиперпаратиреозом [22], с другой — отмечено, что это может привести к серьезной гипокальциемии ($<7,5$ мг/дл) у 5% пациентов [17]. Еще больше пациентов (35-45%) испытывали непереносимость цинакальцета и в 8-15% наблюдений прекращали лечение [19, 20, 23, 24]. Применение цинакальцета возможно у пациентов с высоким риском операции и анестезии, в случаях сложной визуализации ПЩЖ, при оценке необходимости повторных операций.

Паратиреоидэктомия показана пациентам с неконтролируемым ВПГПТ при отсутствии эффекта от терапии цинакальцетом либо в случаях его непереносимости, при ожидаемом долгосрочном выживании и тяжелых клинических проявлениях, включающих зуд, постоянные костные боли, прогрессирующую остеопению, остеопороз, кальциноз и кальцифилаксию. В целом примерно 1-2% больных с ВПГПТ нуждаются в выполнении паратиреоидэктомии [5] — практически столько же, как и в период до применения цинакальцета [25-28].

Хирургические концепции почечного гиперпаратиреоза

Хирургическая стратегия при ВПГПТ должна быть сосредоточена на соблюдении адекватного равновесия степени резекции ПЩЖ, позволяющей снизить риск развития рецидива заболевания и избежать стойкой паратиреоидной недостаточности. Независимо от стратегии, главной целью операции по поводу ВПГПТ является устранение избытка ПТГ. Выбор конкретного оперативного подхода будет в основном зависеть от шансов пациента получить трансплантат почки. Таким образом, согласно рекомендациям KDOQI, для больных ВПГПТ, находящихся на постоянном диализе, хирургическую стратегию должны

направлять проспективное время на диализе и реальная перспектива трансплантации почки, а также целевой диапазон уровня ПТГ 150-300 пг/мл [7]. Это особенно важно для диализных пациентов с тяжелым, медикаментозно неконтролируемым ВПГПТ.

Первая паратиреоидэктомия по поводу ВПГПТ была выполнена в 1960 году [29]. Всего описано 4 различных хирургических подхода лечения ВПГПТ: субтотальная паратиреоидэктомия с двусторонней цервикальной тимэктомией (резекция 3,5 ПЩЖ); тотальная паратиреоидэктомия с аутоотрансплантацией ткани ПЩЖ и двусторонней цервикальной тимэктомией; тотальная паратиреоидэктомия без аутоотрансплантации и без тимэктомии; тотальная паратиреоидэктомия без аутоотрансплантации и с двусторонней цервикальной тимэктомией [30, 31].

Первые 3 процедуры направлены на поддержание стойкой остаточной продукции ПТГ, целью 4-й операции является полное устранение продукции ПТГ. Рекомендации KDOQI (2003), а также большинство экспертов в виде стандартной процедуры предлагают субтотальную паратиреоидэктомию и тотальную паратиреоидэктомию с аутоотрансплантацией [31]. Резекция менее 3,5 ПЩЖ у больных с ВПГПТ с асимметричной гиперплазией ПЩЖ может не являться операцией адекватного объема из-за высокого риска персистенции/рецидива [32-34].

Субтотальная паратиреоидэктомия

Субтотальная паратиреоидэктомия представляет собой резекцию примерно 3,5 ПЩЖ, когда оставляют от 40 мг до 80 мг минимально измененной ПЩЖ с хорошей васкуляризацией после мечения ее нерассасывающимся швом или металлической клипсой. Есть мнение, что предпочтительнее сохранять часть одной из нижних ПЩЖ, делая остаток ткани более доступным в случае необходимости выполнения повторной операции. Двусторонняя цервикальная тимэктомия считается неотъемлемой частью этой операции и выполняется с целью устранения возможной дополнительной паратиреоидной ткани.

Тотальная паратиреоидэктомия с синхронной аутоотрансплантацией

Тотальная паратиреоидэктомия с синхронной аутоотрансплантацией включает тщатель-

ное определение и удаление всех 4 ПЩЖ с двусторонней цервикальной тимэктомией. Для аутоотрансплантации минимально измененную ПЩЖ нужно измельчить на 10-20 кусочков по 1 мм³ [35, 36]. Имплантацию паратиреоидной ткани проводят в грудинно-ключице-сосцевидную мышцу, в плече-лучевую мышцу недоминантного предплечья, а также подкожно-жировую клетчатку передней брюшной стенки. Во всех случаях место реимплантации должно быть отмечено металлическими клипсами или нерассасывающимися швами так, чтобы его можно определить в случае необходимости повторного вмешательства [38].

Сравнительная характеристика результатов субтотальной паратиреоидэктомии и тотальной паратиреоидэктомии с аутоотрансплантацией отражает положительные и отрицательные стороны обоих видов вмешательства.

В ряде когортных исследований показатели стойкого/рекуррентного гиперпаратиреоза и послеоперационного персистентного гипопаратиреоза колебались от 0% до 12% и от 2% до 17% для субтотальной паратиреоидэктомии. Для тотальной паратиреоидэктомии с аутоотрансплантацией эти показатели варьировали от 0% до 10% и от 0% до 85% соответственно [39]. Большое значение придается радикальности выполнения операции вне зависимости от ее объема. Недавно проведен систематический обзор 53 публикаций, отражающий результаты повторных операций по поводу рекуррентного или персистентного ВПГПТ [40]. Установлено, что при выполнении повторной операции неадекватные цервикальные ревизии имели место у 42% пациентов, перенесших субтотальную паратиреоидэктомию, и у 34% пациентов, перенесших тотальную паратиреоидэктомию с аутоотрансплантацией.

Некоторые эксперты считают субтотальную паратиреоидэктомию наиболее благоприятным подходом для пациентов с реальными шансами на трансплантацию почек в короткие сроки при легкой и умеренной тяжести ВПГПТ [41, 42].

Некоторые авторы отмечают, что после выполнения паратиреоидэктомии возможно ухудшение почечной функции, увеличение уровня креатинина, особенно у пациентов с трансплантатом почки [43-48]. Ухудшение функции по-

чек в ранний послеоперационный период может быть связано с гемодинамическими эффектами ПТГ, который оказывает сосудорасширяющее действие на прегломерулярные сосуды, в то время как эфферентные артериолы сужаются, вторично высвобождая ренин [49, 50]. При обратном развитии этих эффектов функция почек может резко ухудшиться. В дальней перспективе эти гемодинамические изменения могут ослабить прогрессирование почечной недостаточности, как было показано на экспериментальной модели [50].

Оценивая разницу в общей выживаемости трансплантата почки у пациентов, перенесших паратиреоидэктомию, трудно связать ее с операцией на ПЩЖ [47, 52]. Одно из последних исследований показывает, что функция почек может лучше сохраниться, если пациенты с риском третичного гиперпаратиреоза проходят паратиреоидэктомию до почечной трансплантации по сравнению с пациентами, перенесшими паратиреоидэктомию после почечной трансплантации [53-55].

Тотальная паратиреоидэктомия без синхронной аутоотрансплантации и без рутинной цервикальной тимэктомии

Тотальная паратиреоидэктомия без синхронной аутоотрансплантации и без рутинной цервикальной тимэктомии впервые была описана в 1967 году [56] и может представлять альтернативную стратегию субтотальной паратиреоидэктомии и тотальной паратиреоидэктомии с аутоотрансплантацией, которые чаще выполняются хирургами. Во время этой операции удаляются все 4 ПЩЖ. Односторонняя тимэктомия проводится только в том случае, если на этой стороне одну из ПЩЖ выявить не удалось. В ретроспективном исследовании серии из 150 пациентов показатели рекуррентного/персистентного ВПГПТ составили 0-4% после тотальной паратиреоидэктомии без аутоотрансплантации, что значительно ниже, чем после субтотальной паратиреоидэктомии или тотальной паратиреоидэктомии с аутоотрансплантацией [54]. Следует отметить, что у пациентов после тотальной паратиреоидэктомии и без аутоотрансплантации не развивается гипопаратиреоз. Даже в случае удаления всех четырех ПЩЖ предотвратить развитие гипопаратиреоза могут микроскопическая остаточная паратиреоидная ткань

или дополнительные железы, расположенные в тимусе. Результаты проспективного рандомизированного контролируемого многоцентрового испытания (TOPAR-PILOT) [57], выполненного между 2007 и 2013 гг., показали, что нет статистически достоверной разницы в плане рецидивности или персистенности заболевания, а также послеоперационного гипопаратиреоза при сравнении тотальной паратиреоидэктомии без аутоотрансплантации и с аутоотрансплантацией.

Имеется только одно ретроспективное исследование лечения 606 пациентов с ВПГПТ, сравнивающее результаты субтотальной паратиреоидэктомии и тотальной паратиреоидэктомии с аутоотрансплантацией и без аутоотрансплантации [58]. После среднего периода наблюдения 57 месяцев рецидивный ВПГПТ имел место у 27/504 (5,4%) пациентов в группе тотальной паратиреоидэктомии с аутоотрансплантацией, у 0/32 (0%) больных с тотальной паратиреоидэктомией без аутоотрансплантации и у 2/21 (9,5%) пациентов с субтотальной паратиреоидэктомией. Авторы пришли к выводу, что тотальная паратиреоидэктомия с или без аутоотрансплантации является предпочтительной хирургической процедурой для пациентов на постоянном диализе с неконтролируемым ВПГПТ.

Тотальная паратиреоидэктомия без синхронной аутоотрансплантации с рутинной цервикальной тимэктомией

Четвертым подходом к лечению больных с тяжелым ВПГПТ, находящихся на постоянном диализе, является тотальная паратиреоидэктомия без синхронной аутоотрансплантации с рутинной цервикальной тимэктомией. Операция преследует цель полного устранения продукции ПТГ. Концепция дает преимущество высоко стандартизированной процедуры без какой-либо неопределенности в отношении адекватного размера и функции остающейся паратиреоидной ткани.

В ретроспективном исследовании с 23 пациентами выполнение тотальной паратиреоидэктомии без синхронной аутоотрансплантации с рутинной цервикальной тимэктомией позволило достигнуть лучшего биохимического эффекта, чем при субтотальной паратиреоидэктомии (74% против 63%), при медиане наблюдения 27 месяцев [59]. Вопреки аргу-

ментам трудного медикаментозного лечения и неизбежного развития стойкого остеопороза после тотальной паратиреоидэктомии, тимэктомии без аутоотрансплантации паратиреоидной ткани, наблюдение после двух лет не дало четких клинических данных об инвалидизации пациентов, лишенных экскреции ПТГ. Тем не менее в настоящее время данных слишком мало, чтобы оценить достоинства и риски этой процедуры для рекомендации ее за пределами контролируемых исследований.

Определение роли цервикальной тимэктомии в хирургии почечного гиперпаратиреоза

Частота внутритимусных ПЩЖ или остатков паратиреоидных клеток у пациентов, перенесших паратиреоидэктомию по поводу ВПГПТ, значительно варьирует — от 14,8% до 45,3% [60, 61]. Тем не менее гнезда паратиреоидных клеток не ограничиваются тимусом и вследствие их эмбрионального происхождения и последующей миграции могут локализоваться практически в любом месте в области шеи [62]. В исследовании 60 пациентов, перенесших паратиреоидэктомию, в 37% случаях были найдены экстраграндулярные участки паратиреоидной ткани, включая цервикальный жир, тимус и щитовидную железу [62]. Паратиреоидную ткань также находили в подслизистой глотки, вдоль блуждающего нерва, в оболочке сонной артерии, в медиастинальной клетчатке и на уровне угла нижней челюсти [63, 64]. Клиническая значимость дополнительных желез и гнезд паратиреоидных клеток, расположенных отдельно, подчеркивает тот факт, что большинство пациентов после тотальной паратиреоидэктомии и даже после паратиреоидэктомии с цервикальной тимэктомией имеют измеримые уровни ПТГ после операции [58, 65, 66]. Таким образом, необходимость выполнения двусторонней цервикальной тимэктомии в лечении почечного гиперпаратиреоза является постоянным предметом дискуссий [40, 42].

Большинство исследователей полагают, что выполнение рутинной полной цервикальной тимэктомии показано во время субтотальной паратиреоидэктомии и тотальной паратиреоидэктомии с аутоотрансплантацией, особенно в случаях, когда в типичном расположении найдены не все 4 ПЩЖ. Из-за низкой частоты дополнительных ПЩЖ и подозреваемого

низкого стимула пролиферации вызывает сомнение актуальность рутинного выполнения цервикальной тимэктомии после удаления 4 желез у пациентов, которым планируется трансплантация почки [41, 42]. В настоящее время нет достаточных данных, чтобы сделать окончательное заявление по поводу ценности выполнения рутинной цервикальной тимэктомии во время тотальной паратиреоидэктомии без аутотрансплантации.

Хирургический подход к стойкому и рецидивирующему почечному гиперпаратиреозу

Повторные операции по поводу стойкого или рецидивирующего ВПГПТ в области шеи являются сложными из-за наличия рубцов, затрудняющих идентификацию ПЩЖ, и высокого риска ларингеальных осложнений (частота пареза возвратного гортанного нерва составляет от 2% до 10%) [40, 61].

Существует несколько важных аспектов для рассмотрения. Для выбора хирургической стратегии должна быть определена причина персистенции или рецидива. Необходимо анализировать протокол предыдущей операции и предыдущие локализационные исследования для уточнения таких вопросов: какие железы были выявлены и удалены, каковы были границы диссекции, где можно ожидать рубцовую ткань; проводилась ли цервикальная тимэктомия; может ли быть аутотрансплантат источником персистенции/рецидива; может ли паратиреоматоз быть источником продукции ПТГ из-за разрыва капсулы. Необходимо также выяснить опыт хирурга, который выполнял операцию. На основе этой информации часто может быть предсказано потенциальное расположение пропущенной ПЩЖ или источника секреции ПТГ.

После того, как установлен диагноз рецидива или персистентного ВПГПТ, необходимо решить, показана ли повторная операция. Существует общее мнение, что повторная операция показана, если локализован патологический процесс и возможно выполнение целенаправленной операции с минимальным риском осложнений [31]. В отличие от первичной операции, при рецидиве заболевания обязательно проведение визуализационных исследований для локализации увеличенной (увеличенных) ПЩЖ при планировании второй операции. В случае первичной

аутотрансплантации на предплечье избыток ПТГ может быть определен тестом Казановы [37] или его модификацией [38]. В случае шейного рецидива методы визуализации должны включать УЗИ шеи и сцинтиграфию с ^{99}Tc -Sestamibi, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (SPECT), возможно в сочетании с МРТ шеи и средостения, метионин-позитронной эмиссионной томографией ПЭТ-КТ или селективным взятием венозной крови в зависимости от результатов соответствующих исследований [31]. Для пациентов с высоким периоперационным риском или персистентным/рекуррентным заболеванием с нелокализованным источником выработки ПТГ предпочтительным вариантом представляется медикаментозная терапия.

Хирургическое лечение больных с почечным гиперпаратиреозом и кальцифилаксией

У 1-4% пациентов, находящихся на хроническом гемо- или перитонеальном диализе, развивается кальцифилаксия, характеризующаяся прогрессирующей кожной гангреной с чрезвычайно болезненными язвами кожи, локализующимися чаще в области конечностей, туловища, реже — лица. Ожирение, системный прием кортикостероидов, антагонистов витамина К в сочетании с тяжелым почечным гиперпаратиреозом являются основными патогенетическими факторами развития кальцифилаксии [68, 69]. Лечение включает местный уход за раной с местной санацией и, при необходимости, удалением некротических мягких тканей. Терапевтическое лечение должно быть направлено на контроль ВПГПТ на основе рациона с низким содержанием фосфора, фосфат-связывающих препаратов (тиосульфат натрия) и приема цинакальцета [69]. Исследования по изучению влияния паратиреоидэктомии на лечение кальцифилаксии имеют лишь ретроспективный замысел, не определяя преимуществ в показателях выживаемости [69-72].

В заключение необходимо отметить, что решение о консервативном либо хирургическом лечении ВПГПТ требует междисциплинарного обсуждения между нефрологами и эндокринными хирургами. Пациенты с тяжелым ВПГПТ при уровне ПТГ свыше 800 пг/мл и гиперкальциемией или гиперфосфатемией вопреки консервативной терапии выигрывают

от хирургического лечения [7]. Споры остаются по поводу оптимальной хирургической методики и связаны с отсутствием обширных перспективных или рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих вышеупомянутые различные хирургические методы.

На основании имеющихся данных у пациентов, находящихся на диализе по поводу неконтролируемого ВПГПТ, тотальную паратиреоидэктомию с аутоотрансплантацией или без нее можно рассматривать как безопасные стандартные методики хирургического лечения.

Субтотальная паратиреоидэктомию может быть предпочтительной процедурой для преддиализных пациентов и больных с умеренным ВПГПТ, которые в ближайшем будущем ожидают трансплантации почки.

Данные за и против криоконсервации паратиреоидной ткани в хирургии почечного гиперпаратиреоза

Пациенты с ВПГПТ, которым планируется любой тип удаления ПЩЖ, подвергаются опасности развития персистентного гипопаратиреоза. Паратиреоидная криоконсервация и отсроченная аутоотрансплантация гетеротипической паратиреоидной ткани пропагандировалась и практиковалась в качестве защиты от персистентного послеоперационного гипопаратиреоза. Имеются многочисленные экспериментальные и клинические отчеты о проверке жизнеспособности и безопасности этой процедуры. Однако самые последние отчеты о результатах этой стратегии дают очень слабый показатель использования криоконсервированного материала (как правило, 1-2%) и оспаривают целесообразность проведения этой процедуры [73-75]. Обзор литературы предполагает наличие менее чем 200 источников, отражающих опыт проведения аутоотрансплантации криоконсервированной паратиреоидной ткани [76]. В недавнем обширном опросе, включающем 86 центров, только 27% клиник проводили паратиреоидную криоконсервацию в единичных случаях, и в общей сложности трансплантации были проведены только 54 пациентам [32]. Японское отделение криоконсервации отказалось от криоконсервации паратиреоидной ткани уже 10 лет назад, так как ни в одном случае не было спроса на замороженную ткань [77].

Кроме того, показатели эффективности криоконсервированных аутоотрансплантатов весьма разноречивы — от 25% до 100%. В показательном исследовании долгосрочной функции криоконсервированных аутоотрансплантатов паратиреоидной ткани в мускулатуру предплечья частичная функция была определена в 60% наблюдений. При этом полностью снять прием препаратов кальция и добавок витамина D возможно было только у 50% пациентов [78].

Процесс криоконсервации и длительный срок хранения, независимо от качества методики, видимо, снижают общую жизнеспособность клеток [75, 79, 80]. Большинство авторов считают, что поддержание программы криоконсервации вряд ли будет успешным, за исключением отдельных учреждений, имеющих большой опыт операций на ПЩЖ. Тем не менее в редких случаях, когда криоконсервированную паратиреоидную ткань успешно реимплантируют, персистентный гипопаратиреоз можно предупредить [81].

Таким образом, криоконсервация не является необходимой для стандартных паратиреоидэктомий, выполняемых при ВПГПТ.

Интраоперационный анализ паратгормона в хирургии вторичного почечного гиперпаратиреоза

Роль интраоперационного мониторинга ПТГ во время паратиреоидэктомии при ВПГПТ остается неопределенной в отличие от первичного гиперпаратиреоза. В нескольких исследованиях сообщается, что значительное снижение интраоперационных уровней ПТГ в сравнении с предоперационными является высоко прогностическим для послеоперационного успеха. Кроме того, интраоперационное исследование ПТГ рассматривается некоторыми авторами как ценный инструмент в интраоперационном принятии решений при подозрении на присутствие дополнительных, эктопированных ПЩЖ [25, 82-85].

В противоположность этому, другие авторы считают, что интраоперационный мониторинг ПТГ вовсе не имеет или имеет лишь ограниченную практическую ценность [86-88]. Общий вывод скептиков интраоперационного мониторинга ПТГ заключается в том, что использование метода не улучшит прогнозы хирургических неудач с персистенцией ВПГПТ, а также развитием стойкой гипокальциемии.

Целью интраоперационного мониторинга должно являться определение завершенности паратиреоидэктомии и принятие решения о необходимости аутотрансплантации. К сожалению, решение об одновременной аутотрансплантации после тотальной паратиреоидэктомии не может быть основано на мониторинге ПТГ, поскольку нет надежности в прогнозировании раннего послеоперационного статуса ПТГ [89].

Итак, интраоперационный мониторинг ПТГ демонстрирует высокие положительные прогнозирующие значения — от 67% до 84% излечения, но слабые отрицательные прогностические значения — от 25% до 47%, и, следовательно, его полезность при выполнении паратиреоидэктомии при ВПГПТ ограничена. Он не заменяет тщательную ревизию всех потенциальных локализаций гиперплазированной паратиреоидной ткани [90-92].

Послеоперационные метаболические осложнения после успешной паратиреоидэктомии при почечном гиперпаратиреозе

Послеоперационная смертность в течение 30 дней после паратиреоидэктомии по поводу ВПГПТ составляет от 1% до 3% [2, 93, 94]. В ретроспективном исследовании долгосрочного относительного риска смерти среди пациентов, перенесших паратиреоидэктомию по поводу ВПГПТ, отмечено снижение смертности на 10-15% по сравнению с пациентами без паратиреоидэктомии [94]. Единственной наиболее предотвратимой причиной послеоперационной смертности является гиперкалиемия. Сердечные осложнения, острая гипокальциемия, инфекция, панкреатит и респираторные осложнения являются другими причинами смерти.

Проведено сравнение развития сердечно-сосудистых осложнений после тотальной паратиреоидэктомии с медикаментозным лечением. Послеоперационные сердечно-сосудистые события наблюдались у 18/30 (54%) хирургических пациентов и 4/20 (20%) пациентов, проходящих консервативное лечение, с уровнем смертности соответственно 23,3% в хирургической группе против 15% в контрольной. Паратиреоидэктомия не была связана со снижением риска сердечно-сосудистой заболеваемости, и показатель выживаемости не зависел от хирургического лечения [95].

Есть мнение, что паратиреоидэктомия обеспечивает защиту от будущих серьезных сердечно-сосудистых событий и смертности у диализных пациентов с тяжелым, резистентным к лечению ВПГПТ [96].

Гипокальциемия после паратиреоидэктомии

Наиболее распространенным послеоперационным осложнением после паратиреоидэктомии по поводу ВПГПТ является стойкая гипокальциемия. Сразу же после паратиреоидэктомии у 20-80% пациентов развивается снижение уровней ПТГ и кальция в сыворотке крови, требующее медикаментозной коррекции в амбулаторных или стационарных условиях [97].

Гипокальциемия после паратиреоидэктомии может провоцироваться несколькими факторами: нарушением процесса структурирования и резорбции костной ткани с отложением кальция в мышечной ткани (синдром голодных костей), снижением секреции ПТГ остатками паратиреоидной ткани, сопутствующей гипомагниемией [98-100]. Предоперационными факторами риска развития гипокальциемии признаны: молодой возраст (<36 лет), низкие предоперационные уровни кальция (<10 мг/дл), повышенный уровень щелочной фосфатазы (>1,92 ммоль/л), повышенный дооперационный уровень ПТГ (>150 мкмоль/л), субпериостальная резорбция кости [97, 101-104].

Профилактическое введение кальция и кальцитриола можно начинать до или сразу же после операции. Кальцитриол (до 2 мкг), введенный во время диализа, использовался в течение пяти дней до операции для предупреждения послеоперационной гипокальциемии [30, 99]. В случае повышения уровня щелочной фосфатазы >500 МЕ/л некоторые авторы используют предоперационные биофосфонаты с целью предупреждения послеоперационной гипокальциемии [104]. Пациентам на перитонеальном диализе для контроля гипокальциемии можно назначать внутривенную терапию кальцием. Следует начинать давать добавку в 1 мЭкв/кг/сут элементарного магния, если его концентрация в сыворотке падает ниже 1,5 мг/дл [99].

Национальный фонд почек США опубликовал рекомендации по контролю и лечению послеоперационной гипокальциемии. Уровень в крови ионизированного кальция следует из-

мерять каждые 4-6 часов в течение первых 48-72 часов после операции, а затем дважды в день, до стабилизации. Если уровни в крови ионизированного или скорректированного общего кальция падают ниже нормы ($<0,9$ ммоль/л или $<3,6$ мг/дл, соответствуя скорректированному общему кальцию в $7,2$ мг/дл), инфузия глюконата кальция должна быть начата с $1-2$ мг элементарного кальция на килограмм массы тела в час и скорректирована с целью поддержания ионизированного кальция в пределах нормы ($1,15-1,36$ ммоль/л или $4,6-5,4$ мг/дл). Введение кальция должно быть постепенно уменьшено, когда уровень ионизированного кальция достиг пределов нормы и остается стабильным. Когда возможен пероральный прием, пациент должен получить карбонат кальция $1-2$ г три раза в день, а также кальцитриол до 2 мкг/день, и эти методы должны быть скорректированы по мере необходимости для поддержания уровня ионизированного кальция в пределах нормы [7]. Фосфат-связывающие препараты должны корректироваться для поддержания концентрации фосфатов в сыворотке между $3,5-5,0$ мг/дл.

Точный процент развития стойкой паратиреоидной недостаточности после паратиреоидэктомии оценить трудно. В ранних сериях ее распространенность варьировала от 0% до 73% , но чаще всего от 4% до 25% [105]. Паратиреоидная аутоперсистиция не всегда бывает успешной, и гипокальциемия может проявляться в длительные сроки после операции [106]. После успешной трансплантации почки возврат симптомов гипокальциемии может быть преувеличен. Наблюдение больных гипопаратиреозом должно сосредоточиться на поддержании сывороточного кальция в нижних нормальных пределах и кальций-фосфатном соотношении менее 55 мг²/дл².

Персистенция и рецидив почечного гиперпаратиреоза после паратиреоидэктомии

Персистентный или рекуррентный ВПГПТ имеет место в $2-30\%$ случаев даже в руках опытных хирургов при выполнении паратиреоидэктомии. Несомненно, что после тотальной паратиреоидэктомии без аутоперсистиции персистенция крайне редка, а уровень рецидива значительно ниже, чем после субтотальной паратиреоидэктомии. Главной причиной операционных неудач при всех видах опера-

тивных вмешательств является неадекватная предшествующая ревизия шеи [40].

Сроки операции на паращитовидных железах до трансплантации почки

Терапия активной формой витамина D является основным методом профилактики ВПГПТ у пациентов, страдающих хронической болезнью почек [107]. Идеальной терапией остается нормализация функции почек путем трансплантации. В течение времени ожидания трансплантации ВПГПТ может ухудшиться до тяжелого состояния, поэтому сроки для проведения паратиреоидэктомии остаются предметом дискуссий [107-110].

Многие диализные больные страдают от артериальной гипертензии, вызванной почечной недостаточностью, с потенциально опасным воздействием на трансплантат почки. Большинство исследований сообщают о снижении артериального давления после паратиреоидэктомии [48], заставляя думать о важности раннего лечения ВПГПТ — лучше всего до трансплантации.

Ожидаемая продолжительность жизни пациентов с пересадкой меньше, чем в общей популяции, и сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти после трансплантации почек, особенно от ишемической болезни сердца, которая до 5 раз выше, чем в здоровой популяции. Успешная паратиреоидэктомия также связана с улучшением липидного профиля. Это усиливает интерес к раннему хирургическому лечению ВПГПТ.

Несмотря на лучшее понимание патофизиологических механизмов ВПГПТ и усилия по стандартизации лечения больных [40], преобладают спорные мнения относительно различных вариантов лечения и их эффективности [109]. Двумя основными проблемами являются различия в наблюдении пациентов, страдающих ВПГПТ, до или после трансплантации почки.

Хирургия почечного гиперпаратиреоза и терапия кальциймиметиками (цинакальцет)

Большинство исследователей степень гиперкальциемии оценивают определением уровня общего и ионизированного кальция, мало сообщая об уровне витамина D [109, 111]. Пациенты на диализе требуют интенсивного лекарственного лечения [7], чтобы компенсировать гипокальциемию, гиперфосфоремию

и недостаток витамина D, и нефрологи часто не решаются обсуждать выполнение паратиреоидэктомии до тех пор, пока не появляется резистентность к проводимому лечению. Причины этого связаны с отсутствием стандартизированного хирургического лечения, с повышенным операционным риском, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями [112, 113], а также с растущим интересом к терапии цинакальцетом [114]. Операция у больных по поводу ВПГПТ, не принимающих цинакальцет, описана в многочисленных исследованиях, и ее выполнение не зависит от конкретного терапевтического лечения.

Однако данных о потенциальном влиянии цинакальцета на характер хирургического лечения недостаточно. Устные доклады о повышенной хрупкости и мягкости капсулы ПЩЖ на фоне терапии цинакальцетом нельзя найти в публикациях. В последние два года наблюдения пациентов с почечным гиперпаратиреозом, принимающих цинакальцет, показало максимальное и общее снижение объема ПЩЖ на 30%, сопровождающееся значительным снижением уровней ПТГ, кальция и фосфата в сыворотке крови. Тем не менее у 10 из 60 пациентов выявлено 30%-ное увеличение максимального объема ПЩЖ после двух лет терапии цинакальцетом [115, 116].

Сравнение ранней и поздней паратиреоидэктомий при третичном (после трансплантации почки) гиперпаратиреозе

После трансплантации почки контроль функции ПЩЖ заметно снижается, появляются другие проблемы лекарственной терапии, и предполагается нормализация паратиреоидной функции. Тем не менее у части больных прогрессивная дисфункция почек может привести к третичному гиперпаратиреозу [117]. Кроме того, некоторые клиники продолжают терапию цинакальцетом после трансплантации почки [114], несмотря на отсутствие одобрения такой терапии во многих странах [118], только в 0,6-5,6% случаев больные с успешной трансплантацией почки в конечном итоге будут нуждаться в паратиреоидэктомии [118].

Почти все ПЩЖ весом свыше 500 мг содержат гиперпластические узлы [119, 120]. В отличие от диффузной гиперплазии, эти аденоматозные узлы инволюционируют редко

после восстановления функции почек и могут привести к персистентному гиперпаратиреозу, даже в случае увеличения только одной железы. Объем ПЩЖ может быть надежно оценен с помощью ультразвука, и узловую гиперплазию можно определять диаметром >1 см или объемом >500 мм³ [121].

После успешной почечной трансплантации уровень ПТГ уменьшается в два этапа — сначала с быстрым падением в течение от 3 до 6 месяцев [108, 111, 122, 123], позже — со слабым снижением в течение до одного года [111]. После этого примерно 25% пациентов имеют персистентный ВПГПТ [99, 124, 125]. По данным исследования [111], у 1165 пациентов эпизоды гипокальциемии наблюдались в 30% случаев по истечении года после почечной трансплантации и примерно в 10% — в течение 5 лет.

Во многих исследованиях пытались определить критерии [108, 111, 126, 127] прогноза возникновения стойкого гиперпаратиреоза после успешной трансплантации почек. Наиболее общепризнанными критериями были длительная почечная недостаточность до и после диализа, значительно повышенные уровни ПТГ, кальция, фосфора, а также крупные ПЩЖ, наблюдаемые при УЗИ. ПЩЖ стимулируются почечной недостаточностью при любой степени нарушения функции почек, прогрессируя до тех пор, пока почечная функция остается под угрозой. Таким образом, пациенты с длительной почечной недостаточностью имеют больший риск развития тяжелого ВПГПТ во время диализа, а также персистентного гиперпаратиреоза после трансплантации почки. Точно так же большее время ожидания трансплантации связано с повышенным риском необходимости в паратиреоидэктомии после трансплантации [123].

Посттрансплантационные костные потери очень важны в течение первых 6 месяцев (около 1,5% в месяц в поясничном отделе позвоночника) [128] — в основном из-за высокого уровня ПТГ, почечной потери фосфора и дефицита витамина D.

У пациентов с успешной трансплантацией почки подспудный персистентный гиперпаратиреоз может вызвать гиперкальциемию и гипофосфатемию, препятствуя обычной медикаментозной терапии (фосфат-связующие пре-

параты, добавки кальция, витамин D), требуя выполнения паратиреоидэктомии.

Паратиреоидэктомия при ВПГПТ должна выполняться специализированными хирургическими бригадами со стандартизированным периоперационным лечением [40, 112, 129], чтобы избежать персистентного или рекуррентного гиперпаратиреоза, снижая риск развития осложнений проведением курса послеоперационного лечения, тщательного наблюдения и профилактики возможной послеоперационной гипокальциемии.

Показано, что пациенты, перенесшие паратиреоидэктомию после успешной трансплантации почки, страдали более тяжелой формой гиперпаратиреоза до трансплантации, чем пациенты без паратиреоидэктомии [108]. Предтрансплантационные уровни ПТГ ≥ 500 пг/мл в течение одного года до трансплантации [22, 127] предсказывали персистентный гиперпаратиреоз, требующий паратиреоидэктомии [108], в отличие от уровня ПТГ < 500 пг/мл. Сывороточный уровень кальция $> 9,5$ мг/дл [108, 127] также являлся существенным фактором риска для выполнения паратиреоидэктомии после трансплантации, но был менее специфичным, чем уровень ПТГ [108]. Некоторые авторы утверждают, что ПТГ > 800 пг/мл и кальций сыворотки $> 10,4$ мг/дл, несмотря на медикаментозную терапию представляют абсолютное показание к паратиреоидэктомии до трансплантации из-за высоких показателей персистентного гиперпаратиреоза после трансплантации у этих пациентов [109].

Кроме того, паратиреоидэктомия, выполненная после трансплантации, подвергает риску снижения функции почек в связи с непосредственным гемодинамическим эффектом падения уровня ПТГ [130-132]. Пациентов нужно оперировать после эффективного добавления витамина D, чтобы избежать серьезной послеоперационной гипокальциемии [117]. Однако в некоторых случаях до паратиреоидэктомии гиперкальциемию можно корригировать добавлением витамина D. Тяжелый стойкий ВПГПТ связан с гиперкальциурией. Нефрокальциноз является независимым фактором риска хронической нефропатии аллотрансплантата, снижает 12-летнюю выживаемость аллотрансплантата до 48% [133].

Прием цинакальцета является альтернативой паратиреоидэктомии после трансплантации почки при ВПГПТ, но его эффекты не подтверждены. Его введение снижает почечную функцию, что является обратимым после прекращения, заставляя думать о таком же гемодинамическом эффекте, как при паратиреоидэктомии. Некоторые исследователи наблюдали уменьшение объема ПЩЖ по результатам УЗИ на фоне лечения цинакальцетом [134, 135], но его влияние на экскрецию с мочой кальция неизвестно [109]. Прежде всего цинакальцет утвержден только для лечения ВПГПТ, и это очень дорогостоящий препарат [136], что делает первичную паратиреоидэктомию эффективным и долгосрочным выбором для трансплантированных пациентов.

В течение года после трансплантации почки развивается максимальная регрессия гиперплазированных ПЩЖ. Несмотря на это, в случаях стойкого гиперпаратиреоза более ранняя паратиреоидэктомия может уменьшить вредные метаболические эффекты. Таким образом, задержку на три месяца следует рассматривать только в случае тяжелого гиперпаратиреоза и на один год в случае персистентного гиперпаратиреоза [108, 111, 118, 137]. Уровень кальция в сыворотке выше 11,5 мг/дл, необъяснимое ухудшение функции почек или прогрессирующая потеря плотности минеральных веществ кости подчеркивают аргументы в пользу паратиреоидэктомии [108, 131, 137, 138].

Основным негативным последствием хорошо выполненной паратиреоидэктомии остается быстрое и частично обратимое снижение функции почек. Значительное увеличение креатинина сыворотки от 7% до 35% после паратиреоидэктомии у пациентов с третичным гиперпаратиреозом происходит в основном в ранней послеоперационной фазе, в то время как долгосрочное наблюдение показало стабилизацию почечной функции в течение 12 месяцев после паратиреоидэктомии без существенных различий с пациентами с постренальной трансплантацией, которым не проводилась паратиреоидэктомия [130-132].

Итак, пациенты с ВПГПТ должны проходить оценку на предмет тяжести и перспективы успешного проведения паратиреоидэктомии до трансплантации почки. Всякий раз, когда консервативное лечение ВПГПТ являет-

ся критическим и приемлемо выполнение паратиреоидэктомии, в идеале операция должна выполняться до трансплантации почки при стабильном метаболическом состоянии.

У пациентов с выраженным третичным гиперпаратиреозом объем паратиреоидэктомии должен быть минимальным, и предпочтительной является субтотальная паратиреоидэктомия. Обязательными являются тщательное наблюдение, немедленная коррекция расстройств метаболической или почечной функции в течение первых двух-трех месяцев после операции и долгосрочное наблюдение функции почек и функции ПЩЖ.

Опыт отдела хирургии желез внутренней секреции ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» в лечении пациентов со вторичным почечным гиперпаратиреозом

Проведена оценка клинических и биохимических показателей минерального обмена у 28 пациентов с хронической болезнью почек, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом и перенесших паратиреоидэктомию в период с 2009 по 2015 годы. Все пациенты получали лечение гемодиализом по поводу хронической болезни почек в различных центрах нефрологии Украины. Срок заместительной почечной терапии составлял более 5 лет. Клиническое обследование проводили ежемесячно. У всех 1 раз в месяц определяли концентрацию общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора, активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Нормой считали показатель щелочной фосфатазы до 270 ед., фосфора — 0,8-1,48 ммоль/л, кальция общего — 2,15-2,55 ммоль/л, кальция ионизированного — 1,0-1,3 ммоль/л. Определение ПТГ в сыворотке крови проводилось 1 раз в три месяца (норма — 15,0-65,0 пг/мл).

Диагноз ВПГПТ устанавливали при уровнях интактного ПТГ свыше 300,0 пг/мл. Топическую визуализацию ПЩЖ осуществляли с помощью УЗИ. Выявление ПЩЖ размером более 1,0 см при сонографии свидетельствовало о переходе гиперплазии в аденоматоз. С целью уточнения расположения и определения количества гиперплазированных или аденоматозных ПЩЖ пациентам с тяжелым ВПГПТ, особенно в случае повторных операций, проводили дооперационную скintiграфию с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ и КТ.

Показаниями для паратиреоидэктомии считали: потерю костной ткани по данным денситометрии на 10-12% за один год или более чем на 30% суммарно; уровень ПТГ свыше 1000 пг/мл; отсутствие результата консервативной терапии по данным исследования минерального обмена в течение года; невозможность консервативной терапии из-за стойких гиперкальциемии и гиперфосфатемии.

Показания к хирургическому лечению установлены у 28 пациентов. Всем больным выполнена субтотальная паратиреоидэктомия. Гистологически во всех случаях выявлена гиперплазия или аденомы ПЩЖ (рис. 1-3).

Эффективность субтотальной паратиреоидэктомии в ранний послеоперационный период оценивали по уровню снижения ПТГ, который был в пределах 5-36 пг/мл. В ранний послеоперационный период проводили внутривенное введение хлористого кальция 10% — 20 мл 2 раза в день с последующим переходом на пероральный прием альфакальцидола и таблетированных препаратов кальция. Доза альфакальцидола в ранний послеоперационный период — 1 мкг в день в течение первого месяца, затем уменьшалась вплоть до отмены к третьему месяцу. Доза таблетированных препаратов кальция составляла до 4 г в сутки.

У пациентов после субтотальной паратиреоидэктомии отмечалось улучшение показателей минерального обмена уже в течение первого месяца после операции. Уровень общего кальция не снижался ниже 2,0 ммоль/л, уровень ПТГ был в пределах 120-380 пг/мл. Тяжелой гипокальциемии не отмечено ни у одного



Рис. 1. Пациентка Н., 48 лет, диагноз: вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек: эктопическая кальцификация мышечных тканей правого надплечья.



Рис. 2. Пациентка Н., 48 лет, диагноз: вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек, выполнена субтотальная паратиреоидэктомия: аденоматозно измененные паращитовидные железы.

больного. Показатели минеральной плотности кости в течение первого года наблюдения улучшились до 10%, через 3 года они практически соответствовали возрастной норме. Средний срок госпитализации после субтотальной паратиреоидэктомии составил $5,3 \pm 0,2$ суток. За 4 года наблюдения персистенции и рецидивов ВПГПТ не отмечено.

Заключение

Первичное лечение хронической болезни почек и развивающегося ВПГПТ в большинстве случаев консервативное. С целью контроля метаболического гомеостаза проводится терапия активными аналогами витамина D, кальцием, фосфат-связующими препаратами, цинакальцетом, однако только своевременная трансплантация почек может привести к излечению. Большинство пациентов с ВПГПТ нуждаются в непрерывном контроле ПТГ.



Рис. 3. Пациентка П., 33 года, диагноз: вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек, выполнена субтотальная паратиреоидэктомия: аденоматозно измененные паращитовидные железы.

С появлением цинакальцета необходимость в паратиреоидэктомии определяется для 1-2% пациентов с ВПГПТ [5].

Обзор имеющейся литературы показал противоречивую оценку в отношении пользы от паратиреоидэктомии с точки зрения хирургических и нефрологических перспектив. Ограниченные рекомендации нефрологов в пользу хирургической коррекции могут объясняться недостаточным подтверждением эффективности паратиреоидэктомии. Недостаточно данных более обширных многоцентровых исследований с долгосрочным наблюдением, проводимых хирургами. В настоящее время признаваемыми критериями для направления больных с ВПГПТ на операцию являются тяжелый гиперпаратиреоз, гиперкальциемия, гиперфосфатемия, плохо корригируемое соотношение кальция и фосфора, кальцифилаксия, а также плохо поддающийся консервативному лечению и прогрессирующий ВПГПТ.

Оценки результатов проведенных паратиреоидэктомий по поводу ВПГПТ не определили оптимальный объем удаления ПЩЖ. Подтверждено, что хороший послеоперационный эффект при отсутствии риска персистентного гипопаратиреоза имеет субтотальная паратиреоидэктомия и тотальная паратиреоидэктомия с аутоотрансплантацией в комбинации со стандартной цервикальной тимэктомией.

Роль мониторинга ПТГ во время операции по поводу ВПГПТ остается неубедительной в плане оценки расходов и пользы. Нет опубликованных данных высокого уровня о выявлении критериев успешного мониторинга ПТГ для прогнозирования его послеоперационных уровней.

Дискуссионными являются показания к операции, оптимальные сроки и объем вмешательства при третичном гиперпаратиреозе. Оптимальным объемом операции считается субтотальная паратиреоидэктомия.

В настоящее время специализированная эндокринная хирургия предлагает эффективную хирургическую коррекцию ВПГПТ при низком уровне осложнений. Нередко хирургическое лечение остается последним выбором у пациентов с тяжелой формой ВПГПТ при отсутствии эффекта от консервативного лечения, при прогрессировании сердечно-сосудистых осложнений, мышечных болей и проявлениях кальцифилаксии. С хирургической точки зрения раннее сотрудничество нефрологов с эндокринными хирургами в лечении ВПГПТ желательно, и совместные исследования необходимы, чтобы установить междисциплинарные консенсусные рекомендации, касающиеся роли хирургии при ВПГПТ.

Рекомендации для клинической практики

- Показаниями для паратиреоидэктомии при ВПГПТ являются: уровень ПТГ, превышающий в 9 раз верхние нормальные пределы, или >880 пг/мл, стойкие гиперкальциемия, гиперфосфатемия и повышение кальций-фосфорного соотношения.
- Паратиреоидэктомия при ВПГПТ показана пациентам с тяжелым симптоматическим костным поражением или кальцифилаксией.
- Очень высокие и очень низкие уровни ПТГ связаны с увеличением сердечно-сосудистых событий при медикаментозной терапии больных с почечным гиперпаратиреозом.
- Подтверждено повышение смертности и повторных госпитализаций по поводу гипокальциемии в течение 30 дней после паратиреоидэктомии. Ситуацию необходимо контролировать строгим предоперационным отбором пациентов с конкретным акцентом на сердечно-сосудистые факторы риска и усилением послеоперационного наблюдения.
- Первичное выполнение паратиреоидэктомии у пациентов с ВПГПТ подразумевает проведение УЗИ ПЩЖ с целью оценки их предоперационной локализации. При повторной операции для улучшения локализации ПЩЖ оправдана скintiграфия с использованием Sestamibi-SPECT.
- Стандартной хирургической операцией при ВПГПТ следует считать тотальную паратиреоидэктомию с аутоотрансплантацией и субтотальную паратиреоидэктомию с показателями рекуррентности в 7% и стойкого гипопаратиреоза в 2%.
- Подтверждено, что рутинная цервикальная тимэктомия, сопровождающая паратиреоидэктомию, уменьшает показатели персистенции и рецидива ВПГПТ.
- Проведение криоконсервации паратиреоидной ткани при выполнении стандартной паратиреоидэктомии по поводу ВПГПТ не оправдано.
- Не выявлено убедительного влияния интраоперационного мониторинга ПТГ на хирургическую стратегию и прогнозирование его послеоперационных уровней при выполнении паратиреоидэктомии у пациентов с ВПГПТ.
- После выполнения паратиреоидэктомии оправдана рутинная интенсифицированная послеоперационная терапия препаратами кальция и витамина D.
- Проведение паратиреоидэктомии оправдано в период до трансплантации почки при ВПГПТ либо его персистенции.
- При третичном гиперпаратиреозе оправдано выполнение субтотальной паратиреоидэктомии с усиленным наблюдением почечной функции и уровней кальция после операции, в особенности первые 2 месяца.
- Терапия ВПГПТ цинакальцетом не отражается на показаниях для паратиреоидэктомии, выполнение которой больше зависит от тяжести заболевания и клинических факторов.

Список использованной литературы

1. Tentori F, Wang M., Bieber B.A., Karaboyas A., Li Y., Jacobson S.H. Recent Changes in Therapeutic Approaches and Association with Outcomes among Patients with Secondary Hyperparathyroidism on Chronic Hemodialysis: The DOPPS Study // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. — 2015. — Vol. 10, № 1. — p. 98-109.
2. Ishani A., Liu J., Wetmore J.B., Lowe K.A., Do T., Bradbury B.D. Clinical Outcomes after Parathyroidectomy in a Nationwide Cohort of Patients on Hemodialysis // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. — 2015. — Vol. 10, № 1. — p. 90-97.
3. Sackett D.L. Evidence-based medicine: Wiley Online Library; 2000.
4. Heinrich S., Schäfer M., Rousson V., Clavien P.A. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms // *Annals of Surgery*. — 2006. — Vol. 243, № 2. — p. 154.
5. Pitt S.C., Sippel R.S., Chen H. Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art surgical management // *Surg. Clin. North Am.* — 2009. — Vol. 89, № 5. — p. 1227-1239.
6. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) // *Kidney International Supplement*. — 2009. — Vol. 113. — S. 1.
7. Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease // *Am. J. Kid. Dis.* — 2003. — Vol. 42. — S. 1-140.
8. Tominaga Y., Matsuoka S., Sato T. Surgical indications and procedures of parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease // *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. — 2005. — Vol. 9, № 1. — p. 44-47.
9. Block G.A., Klassen P.S., Lazarus J.M., Ofsthun N., Lowrie E.G., Chertow G.M. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2004. — Vol. 15, № 8. — p. 2208-2218.
10. Eknoyan G., Levin N.W. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* — 2002. — Vol. 39, № 2. Suppl 1. — S.1-266.
11. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney International*. — 2013. — Supplements Vol. 3, № 1. — p. 1-150.
12. Young E.W., Albert J.M., Satayathum S., Goodkin D.A., Pisoni R.L., Akiba T. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study // *Kidney Int.* — 2005. — Vol. 67, № 3. — p. 1179-1187.
13. Matsuoka S., Tominaga Y., Sato T., Uno N., Hiramitsu T., Goto N. Relationship between the dimension of parathyroid glands estimated by ultrasonography and the hyperplastic pattern in patients with renal hyperparathyroidism // *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. — 2008. — Vol. 12, № 5. — p. 391-395.
14. Chroustova D., Kubinyi J., Trnka J., Adamek S. The role of ^{99m}Tc-MIBI SPECT / low dose CT with 3D subtraction in patients with secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease // *Endocrine Regulations*. — 2014. — Vol. 48, № 2. — p. 55-63.
15. Michaud L., Burgess A., Huchet V., Lefevre M., Tassart M., Ohnno J. Is 18F- fluorocholine-positron emission tomography/computerized tomography a new imaging tool for detecting hyperfunctioning parathyroid glands in primary or secondary hyperparathyroidism? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — Vol. 99, № 12. — p. 4531-4536.
16. Alkhalili E., Tasci Y., Aksoy E., Aliyev S., Soundararajan S., Taskin E. The utility of neck ultrasound and sestamibi scans in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism // *World Journal of Surgery*. — 2015. — Vol. 39, № 3. — p. 701-705.
17. Block G.A., Martin K.J., de Francisco A.L., Turner S.A., Avram M.M., Suranyi M.G. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis // *The New England Journal of Medicine*. — 2004. — Vol. 350, № 15. — p. 1516-1525.
18. Vervloet M., du Buf-Vereijken p., van Loon B.P., Manamley N., Reichert L., Gregoor P.S. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism: from improved mineral levels to improved mortality? // *The Netherlands Journal of Medicine*. — 2013. — Vol. 71, № 7. — p. 348-354.
19. Moe S.M., Cunningham J., Bommer J., Adler S., Rosansky S.J., Urena-Torres P. Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2005. — Vol. 20, № 10. — p. 2186-2193.
20. Raggi P., Chertow G.M., Torres P.U., Csiky B., Naso A., Nossuli K. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis // *Nephrology Dialysis Transplantation*. — 2011. — Vol. 26, № 4. — p. 1327-1339.
21. Ketteler M., Martin K.J., Wolf M., Amdahl M., Cozzolino M., Goldsmith D. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2012. — Vol. 27, № 8. — p. 3270-3278.
22. Goldsmith D., Covic A., Vervloet M., Cozzolino M., Nistor I. Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disease working. Should patients with CKD stage 5D and biochemical evidence of secondary hyperparathyroidism be prescribed calcimimetic therapy? An ERA-EDTA position statement // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2015. — Vol. 30, № 5. — p. 698-700.
23. Moe S.M., Chertow G.M., Coburn J.W., Quarles L.D., Goodman W.G., Block G.A. Achieving NKF-K/DOQI™ bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl // *Kidney International*. — 2005. — Vol. 67, № 2. — p. 760-771.
24. Prieto F.T., Blanco G.B., Garcia M.N., Chaves V.C., García Jiménez R., Palomo P.P. editors. Calcimimetics and bone mineral density in renal transplant patients with persistent secondary hyperparathyroidism. *Transplantation Proceedings*; 2009: Elsevier.
25. Weber K.J., Misra S., Lee J.K., Wilhelm S.W., DeCresce R., Prinz R.A. Intraoperative PTH monitoring in parathyroid hyperplasia requires stricter criteria for success // *Surgery*. — 2004. — Vol. 136, № 6. — p. 1154-1159.
26. Tominaga Y., Matsuoka S., Uno N., Sato T. Parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in the era of calcimimetics // *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. — 2008. — Vol. 12, № 1. — S. 21-26.
27. Kovacevic B., Ignjatovic M., Zivaljevic V., Cuk V., Scepanovic M., Petrovic Z. Parathyroidectomy for the attainment of NKF-K/DOQI and KDIGO recommended values for bone and mineral metabolism in dialysis patients with uncontrollable secondary hyperparathyroidism // *Langenbeck's Archives of Surgery*. — 2012. — Vol. 397, № 3. — p. 413-420.
28. Mazzaferro S., Pasquali M., Farcomeni A., Vestri A.R., Filippini A., Romani A.M. Parathyroidectomy as a therapeutic tool for targeting the recommended NKF-K/DOQI ranges for serum calcium, phosphate and parathyroid hormone in dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — Vol. 23, № 7. — p. 2319-2323.
29. Stanbury S., Lumb G., Nicholson W. Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism // *The Lancet*. — 1960. — Vol. 275, № 7128. — p. 793-798.
30. Madorin C., Owen R.P., Fraser W.D., Pellitteri P.K., Radbill B., Rinaldo A. The surgical management of renal hyperparathyroidism // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. — 2012. — Vol. 269, № 6. — p. 1565-1576.
31. Schneider R., Bartsch D.K. Role of surgery in the treatment of renal secondary hyperparathyroidism // *The British Journal of Surgery*. — 2015. — Vol. 102, № 4. — p. 289-290.
32. Gasparri G., Camandona M., Abbona G.C., Papotti M., Jeantet A., Radice E. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies // *Annals of Surgery*. — 2001. — Vol. 233, № 1. — p. 65.
33. Tominaga Y., Katayama A., Sato T., Matsuoka S., Goto N., Haba T. Reoperation is frequently required when parathyroid glands remain after initial parathyroidectomy for advanced secondary hyperparathyroidism in uraemic patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2003. — Vol. 18, Suppl 3. — p. 65-70.
34. Triponez F., Kebebew E., Dossed D., Duh Q.Y., Hazzan M., Noel C. Less-than-subtotal parathyroidectomy increases the risk of persistent/recurrent hyperparathyroidism after parathyroidectomy in tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation // *Surgery*. — 2006. — Vol. 140, № 6. — p. 990-997.
35. Wagner P.K., Seesko H.G., Rothmund M. Replantation of cryopreserved human parathyroid tissue // *World Journal of Surgery*. — 1991. — Vol. 15, № 6. — p. 751-755.
36. Wells Jr S.A., Ellis G.J., Gunnells J.C., Schneider A.B., Sherwood L.M. Parathyroid autotransplantation in primary parathyroid hyperplasia // *New England Journal of Medicine*. — 1976. — Vol. 295, № 2. — p. 57-62.
37. Casanova D., Sarfati E., De Francisco A., Amado J.A., Arias M., Dubost C. Secondary hyperparathyroidism: diagnosis of site of recurrence // *World Journal of Surgery*. — 1991. — Vol. 15, № 4. — p. 546-549.

38. Schlosser K., Sitter H., Rothmund M., Zielke A. Assessing the site of recurrence in patients with secondary hyperparathyroidism by a simplified Casanova autograftectomy test // *World Journal of Surgery*. — 2004. Vol. 28, № 6. — p. 583-588.
39. Rothmund M., Wagner P.K., Schark C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial // *World Journal of Surgery*. — 1991. — Vol. 15, № 6. — p. 745-750.
40. Richards M.L., Wormuth J., Bingener J., Sirinek K. Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism: Is there an optimal operative management? // *Surgery*. — 2006. — Vol. 139, № 2. — p. 174-180.
41. Lorenz K., Sekulla C., Dralle H. Chirurgisches Management des renalen Hyperparathyreoidismus // *Zentralblatt für Chirurgie*. — 2013. — Vol. 138, Suppl 2. — p. 47-54.
42. Schneider R., Bartsch D.K., Schlosser K. Relevance of bilateral cervical thymectomy in patients with renal hyperparathyroidism: analysis of 161 patients undergoing reoperative parathyroidectomy // *World Journal of Surgery*. — 2013. — Vol. 37, № 9. — p. 2155-2161.
43. David D.S., Sakai S., Brennan B.L., Riggio R.A., Cheigh J., Stenzel K.H. Hypercalcemia after renal transplantation. Long-term follow-up data // *The New England Journal of Medicine*. — 1973. — Vol. 289, № 8. — p. 398-401.
44. Geis W.P., Popovtzer M.M., Corman J.L., Halgrimson C.G., Groth C.G., Starzi T.E. The diagnosis and treatment of hyperparathyroidism after renal homotransplantations // *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. — 1973. — Vol. 137, № 6. — p. 997-1010.
45. Rostaing L., Moreau-Gaudry X., Baron E., Cisterne J.M., Monrozier-Bernadet p., Durand D. Changes in blood pressure and renal function following subtotal parathyroidectomy in renal transplant patients presenting with persistent hypercalcemic hyperparathyroidism // *Clin. Nephrol.* — 1997. — Vol. 47, № 4. — p. 248-255.
46. Lee P.P., Schiffmann L., Offermann G., Beige J. Effects of parathyroidectomy on renal allograft survival // *Kidney Blood Press. Res.* — 2004. — Vol. 27, № 3. — p. 191-196.
47. Evenepoel P., Claes K., Kuypers D.R., Debruyne F., Vanrenterghem Y. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2007. — Vol. 22, № 6. — p. 1730-1737.
48. Evenepoel P., Claes K., Kuypers D., Maes B., Vanrenterghem Y. Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: a single centre study // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2005. — Vol. 20, № 8. — p. 1714-1720.
49. Massfelder T., Parekh N., Endlich K., Saussine C., Steinhausen M., Helwig J.J. Effect of intrarenally infused parathyroid hormone-related protein on renal blood flow and glomerular filtration rate in the anesthetized rat // *British Journal of Pharmacology*. — 1996. — Vol. 118, № 8. — p. 1995-2000.
50. Ogata H., Ritz E., Odoni G., Amann K., Orth S.R. Beneficial effects of calcimimetics on progression of renal failure and cardiovascular risk factors // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14, № 4. — p. 959-967.
51. Kerby J.D., Rue L.W., Blair H., Hudson S., Sellers M.T., Diehl A.G. Operative treatment of tertiary hyperparathyroidism: a single-center experience // *Annals of Surgery*. — 1998. — Vol. 227, № 6. — p. 878-886.
52. Schwarz A., Rustien G., Merkel S., Radermacher J., Haller H. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2007. — Vol. 22, № 2. — p. 584-591.
53. Jeon H.J., Kim Y.J., Kwon H.Y., Koo T.Y., Baek S.H., Kim H.J. Impact of parathyroidectomy on allograft outcomes in kidney transplantation // *Transpl. Int.* — 2012. — Vol. 25, № 12. — p. 1248-1256.
54. Schlosser K., Endres N., Celik I., Fendrich V., Rothmund M., Fernandez E.D. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism: the choice of procedure matters! // *World Journal of Surgery*. — 2007. — Vol. 31, № 10. — p. 1947-1953.
55. Schwarz A., Rustien G., Merkel S., Radermacher J., Haller H. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy // *Nephrology Dialysis Transplantation*. — 2007. — Vol. 22, № 2. — p. 584-591.
56. Ogg C.S. Total parathyroidectomy in treatment of secondary (renal) hyperparathyroidism // *British Medical Journal*. — 1967. — Vol. 4, № 5575. — p. 331-334.
57. Schlosser K., Veit J.A., Witte S., Fernández E.D., Victor N., Knaebel H-P. Comparison of total parathyroidectomy without autotransplantation and without thymectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation and with thymectomy for secondary hyperparathyroidism: TOPAR PILOT-Trial // *Trials*. — 2007. — Vol. 8, № 1. — p. 1-22.
58. Schneider R., Slater E.P., Karakas E., Bartsch D.K., Schlosser K. Initial parathyroid surgery in 606 patients with renal hyperparathyroidism // *World Journal of Surgery*. — 2012. — Vol. 36, № 2. — p. 318-326.
59. Lorenz K., Ukkat J., Sekulla C., Gimm O., Brauckhoff M., Dralle H. Total parathyroidectomy without autotransplantation for renal hyperparathyroidism: experience with a qPTH-controlled protocol // *World Journal of Surgery*. — 2006. — Vol. 30, № 5. — p. 743-751.
60. Pattou F.N., Pellissier L.C., Noël C., Wambergue F., Huglo D.G., Proye C.A. Supernumerary parathyroid glands: frequency and surgical significance in treatment of renal hyperparathyroidism // *World Journal of Surgery*. — 2000. — Vol. 24, № 11. — p. 1330-1334.
61. Schneider R., Waldmann J., Ramaswamy A., Fernandez E.D., Bartsch D.K., Schlosser K. Frequency of ectopic and supernumerary intrathyroidic parathyroid glands in patients with renal hyperparathyroidism: analysis of 461 patients undergoing initial parathyroidectomy with bilateral cervical thymectomy // *World Journal of Surgery*. — 2011. — Vol. 35, № 6. — p. 1260-1265.
62. Aly A., Douglas M. Embryonic parathyroid rests occur commonly and have implications in the management of secondary hyperparathyroidism // *ANZ Journal of Surgery*. — 2003. — Vol. 73, № 5. — p. 284-288.
63. Maxwell P.H., Winearls C.G. Recurrence of autonomous hyperparathyroidism in dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1997. — Vol. 12, № 10. — p. 2195-2200.
64. Gaz R.D., Doubler P.B., Wang C. The management of 50 unusual hyperfunctioning parathyroid glands // *Surgery*. — 1987. — Vol. 102, № 6. — p. 949-957.
65. Ockert S., Willeke F., Richter A., Jonescheit J., Schnuelle P., van der Woude F. Total parathyroidectomy without autotransplantation as a standard procedure in the treatment of secondary hyperparathyroidism // *Langenbeck's Archives of Surgery*. — 2002. — Vol. 11387, № 5-6. — p. 204-209.
66. Coulston J.E., Egan R., Willis E., Morgan J.D. Total parathyroidectomy without autotransplantation for renal hyperparathyroidism // *The British Journal of Surgery*. — 2010. — Vol. 97, № 11. — p. 1674-1679.
67. Schneider R., Waldmann J., Ramaswamy A., Fernández E.D., Bartsch D.K., Schlosser K. Frequency of ectopic and supernumerary intrathyroidic parathyroid glands in patients with renal hyperparathyroidism: analysis of 461 patients undergoing initial parathyroidectomy with bilateral cervical thymectomy // *World Journal of Surgery*. — 2011. — Vol. 35, № 6. — p. 1260-1265.
68. Galloway P.A., El-Damanawi R., Bardsley V., Pritchard N.R., Fry A.C., Ojha S.K. Vitamin K Antagonists Predispose to Calciphylaxis in Patients with End-Stage Renal Disease // *Nephron*. — 2015. — Vol. 129, № 3. — p. 197-201.
69. Weenig R.H., Sewell L.D., Davis M.D.P., McCarthy J.T., Pittelkow M.R. Calciphylaxis: Natural history, risk factor analysis, and outcome // *Journal of the American Academy of Dermatology*. — 2007. — Vol. 56, № 4. — p. 569-579.
70. Girotto J.A., Harmon J.W., Ratner L.E., Nicol T.L., Wong L., Chen H. Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism // *Surgery*. — 2001. — Vol. 130, № 4. — p. 645-650.
71. Duh Q., Lim R.C., Clark O.H. Calciphylaxis in secondary hyperparathyroidism: Diagnosis and parathyroidectomy // *Archives of Surgery*. — 1991. — Vol. 126, № 10. — p. 1213-1219.
72. Kang A.S., McCarthy J.T., Rowland C., Farley D.R., Van Heerden J.A. Is calciphylaxis best treated surgically or medically? // *Surgery*. — 2000. — Vol. 128, № 6. — p. 967-972.
73. Caccitolo J.A., Farley D.R., van Heerden J.A., Grant C.S., Thompson G.B., Sterioff S. The current role of parathyroid cryopreservation and autotransplantation in parathyroid surgery: an institutional experience // *Surgery*. — 1997. — Vol. 122, № 6. — p. 1062-1067.
74. Saxe A.W., Spiegel A.M., Marx S.J., Brennan M.F. Deferred parathyroid autografts with cryopreserved tissue after reoperative parathyroid surgery // *Archives of Surgery*. — 1982. — Vol. 117, № 5. — p. 538-543.
75. Feldman A.L., Sharaf R.N., Skarulis M.C., Bartlett D.L., Libutti S.K., Weinstein L.S. Results of heterotopic parathyroid autotransplantation: a 13-year experience // *Surgery*. — 1999. — Vol. 126, № 6. — p. 1042-1048.

76. Borot S., Lapierre V., Carnaille B., Goudet P., Penfornis A. Results of cryopreserved parathyroid autografts: a retrospective multicenter study // *Surgery*. — 2010. — Vol. 147, № 4. — p. 529-535.
77. Tominaga Y. Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease // *Upsala Journal of Medical Sciences*. — 2006. — Vol. 111, № 3. — p. 277-292.
78. Cohen M.S., Dilley W.G., Wells S.A., Moley J.F., Doherty G.M., Sicard G.A. Long-term functionality of cryopreserved parathyroid autografts: a 13-year prospective analysis // *Surgery*. — 2005. — Vol. 138, № 6. — p. 1033-1041.
79. Agarwal A., Waghay A., Gupta S., Sharma R., Milas M. Cryopreservation of parathyroid tissue: an illustrated technique using the cleveland clinic protocol // *J. Am. Coll. Surg.* — 2013. — Vol. 216, № 1. — p. 1-9.
80. Guerrero M.A., Evans D.B., Lee J.E., Bao R., Bereket A., Gantela S. Viability of cryopreserved parathyroid tissue: when is continued storage versus disposal indicated? // *World Journal of Surgery*. — 2008. — Vol. 32, № 5. — p. 836-839.
81. Yoo J., Young J.E.M. Secondary Hyperparathyroidism: Surgical. In: Khan A.A., Clark O.H., editors. *Handbook of Parathyroid Diseases*. 1st ed. New York: Springer-Verlag, 2012. — p. 159-180.
82. Lokey J., Pattou F., Mondragon-Sanchez A., Minuto M., Mullineris B., Wambergue F. Intraoperative decay profile of intact (1-84) parathyroid hormone in surgery for renal hyperparathyroidism — a consecutive series of 80 patients // *Surgery*. — 2000. — Vol. 128, № 6. — p. 1029-1034.
83. Barczyński M., Cichoń S., Konturek A., Cichoń W. A randomised study on a new cost-effective algorithm of quick intraoperative intact parathyroid hormone assay in secondary hyperparathyroidism // *Langenbeck's Archives of Surgery*. — 2005. — Vol. 390, № 2. — p. 121-127.
84. Seehofer D., Rayes N., Klupp J., Steinmüller T., Ulrich F., Müller C. Predictive value of intact parathyroid hormone measurement during surgery for renal hyperparathyroidism // *Langenbeck's Archives of Surgery*. — 2005. — Vol. 390, № 3. — p. 222-229.
85. Weber T., Zeier M., Hinz U., Schilling T., Büchler M.W. Impact of intraoperative parathyroid hormone levels on surgical results in patients with renal hyperparathyroidism // *World Journal of Surgery*. — 2005. — Vol. 29, № 9. — p. 1176-1179.
86. Pitt S.C., Panneerselvan R., Chen H., Sippel R.S. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: the utility of iPTH monitoring // *World Journal of Surgery*. — 2010. — Vol. 34, № 6. — p. 1343-1349.
87. Roshan A., Kamath B., Roberts S., Atkin S., England R. Intra-operative parathyroid hormone monitoring in secondary hyperparathyroidism: is it useful? // *Clinical Otolaryngology*. — 2006. — Vol. 31, № 3. — p. 198-203.
88. Moor J.W., Roberts S., Atkin S.L., England R.J. Intraoperative parathyroid hormone monitoring to determine long-term success of total parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism // *Head Neck*. — 2011. — Vol. 33, № 3. — p. 293-296.
89. Muller-Stich B.P., Brandle M., Binet I., Warschkow R., Lange J., Clerici T. To autotransplant simultaneously or not — can intraoperative parathyroid hormone monitoring reliably predict early postoperative parathyroid hormone levels after total parathyroidectomy for hyperplasia? // *Surgery*. — 2007. — Vol. 142, № 1. — p. 47-56.
90. Freriks K., Hermus A.R., de Sévaux R.G., Bonenkamp H.J., Biert J., den Heijer M. Usefulness of intraoperative parathyroid hormone measurements in patients with renal hyperparathyroidism // *Head Neck*. — 2010. — Vol. 32, № 10. — p. 1328-1335.
91. Yamashita H., Cantor T., Uchino S., Watanabe S., Ogawa T., Moriyama T. Sequential changes in plasma intact and whole parathyroid hormone levels during parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism // *World Journal of Surgery*. — 2005. — Vol. 29, № 2. — p. 169-173.
92. Bieglmayer C., Kaczirek K., Prager G., Niederle B. Parathyroid Hormone Monitoring during Total Parathyroidectomy for Renal Hyperparathyroidism: Pilot Study of the Impact of Renal Function and Assay Specificity // *Clinical Chemistry*. — 2006. — Vol. 52, № 6. — p. 1112-1119.
93. Tominaga Y., Uchida K., Haba T., Katayama A., Sato T., Hibi Y. More than 1,000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism // *American Journal of Kidney Diseases*. — 2001. — Vol. 38, № 4. — p. S168-S171.
94. Kestenbaum B., Andress D.L., Schwartz S.M., Gillen D.L., Seliger S.L., Jadav P.R. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients // *Kidney International*. — 2004. — Vol. 66, № 5. — p. 2010-2016.
95. Conzo G., Perna A.F., Savica V., Palazzo A., Pietra C.D., Ingrosso D. Impact of parathyroidectomy on cardiovascular outcomes and survival in chronic hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. A retrospective study of 50 cases prior to the calcimimetics era. *BMC // Surgery*. — 2013. — Vol. 13 (Suppl 2). — S4.
96. Costa-Hong V., Jorgetti V., Gowdak L.H.W., Moyses R.M.A., Krieger E.M., De Lima J.J.G. Parathyroidectomy reduces cardiovascular events and mortality in renal hyperparathyroidism // *Surgery*. — 2007. — Vol. 142, № 5. — p. 699-703.
97. Cheng S.P., Liu C.L., Chen H.H., Lee J.J., Liu T.P., Yang T.L. Prolonged hospital stay after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism // *World Journal of Surgery*. — 2009. — Vol. 33, № 1. — p. 72-79.
98. Ureña P., Kubrusly M., Mannstadt M., Sarfati E., Druke T. Total or subtotal parathyroidectomy in uremic patients? // *Clin. Nephrol.* — 1994. — Vol. 41, № 1. — p. 59-60.
99. Sitges-Serra A., Caralps-Riera A. Hyperparathyroidism associated with renal disease. Pathogenesis, natural history, and surgical treatment // *Surg. Clin. North. Am.* — 1987. — Vol. 67, № 2. — p. 359-377.
100. Florescu M.C., Islam K.M., Plumb T.J., Smith-Shull S., Nieman J., Mandalapu P. Calcium supplementation after parathyroidectomy in dialysis and renal transplant patients // *Int. J. Nephrol. Renovasc.* — 2014. — Dis 7. — p. 183-190.
101. Latus J., Roesel M., Fritz P., Braun N., Ulmer C., Steurer W. Incidence of and risk factors for hungry bone syndrome in 84 patients with secondary hyperparathyroidism // *Int. J. Nephrol. Renovasc.* — 2013. — Dis 6. — p. 131-137.
102. Torer N., Torun D., Micozkadioglu H., Noyan T., Ozdemir F.N., Haberal M. editors. Predictors of early postoperative hypocalcemia in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Transplantation Proceedings*; 2009: Elsevier.
103. Niramitmahapanya S., Sunthornthepvarakul T., Deerochanawong C., Sarinnapakorn V., Athipan P. Role of Loading Calcitriol to Control Hypocalcemia after Parathyroidectomy in Chronic Kidney Disease // *Journal of the Medical Association of Thailand*. — 2011. — Vol. 94, № 3. — p. 295.
104. Goh B.L., Yudisthra M.G., Hisham A.N. Alkaline phosphatase predicts calcium requirements after total parathyroidectomy in patients receiving dialysis // *The British Journal of Surgery*. — 2010. — Vol. 97, № 2. — p. 185-188.
105. Kievit A., Tinnemans J., Idu M., Groothoff J., Surachno S., Aronson D. Outcome of total parathyroidectomy and autotransplantation as treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism in children and adults // *World Journal of Surgery*. — 2010. — Vol. 34, № 5. — p. 993-1000.
106. Mozes M.F., Soper W.D., Jonasson O., Lang G.R. Total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism // *Archives of Surgery*. — 1980. — Vol. 115, № 4. — p. 378-385.
107. Triponez F., Evenepoel P. Pathophysiology and treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism. In: Oertli D., Udelsman R., editors. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2012. — p. 517-536.
108. Dewberry L.C., Tata S., Graves S., Weber C.J., Sharma J. Predictors of tertiary hyperparathyroidism: Who will benefit from parathyroidectomy? // *Surgery*. — 2014. — Vol. 156, № 6. — p. 1631-1637.
109. Messa P., Cafforio C., Alfieri C. Clinical impact of hypercalcemia in kidney transplant // *International journal of nephrology*. — 2011.
110. Jamal S.A., Miller P.D. Secondary and tertiary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Densitometry*. — 2013. — Vol. 16, № 1. — p. 64-68.
111. Evenepoel P., Claes K., Kuypers D., Maes B., Bammens B., Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study // *Nephrology Dialysis Transplantation*. — 2004. — Vol. 19, № 5. — p. 1281-1287.
112. Kuo L.E., Wachtel H., Karakousis G., Fraker D., Kelz R. Parathyroidectomy in dialysis patients // *Journal of Surgical Research*. — 2014. — Vol. 190, № 2. — p. 554-558.
113. Gupta P.K., Smith R.B., Gupta H., Forse R.A., Fang X., Lydiatt W.M. Outcomes after thyroidectomy and parathyroidectomy // *Head Neck*. — 2012. — Vol. 34, № 4. — p. 477-484.
114. Torregrosa J.V., Barros X. Management of hypercalcemia after renal transplantation // *Nefrologia*. — 2013. — Vol. 33, № 6. — p. 751-757.
115. Yamada S., Tokumoto M., Taniguchi M., Toyonaga J., Suehiro T., Eriuchi R. Two Years of Cinacalcet Hydrochloride Treatment Decreased Parathyroid Gland Volume and Serum Parathyroid Hormone Level

- in Hemodialysis Patients with Advanced Secondary Hyperparathyroidism // Therapeutic Apheresis and Dialysis. — 2015.
116. Somnay Y.R., Weinlander E., Schneider D.F., Sippel R.S., Chen H. The effect of cinacalcet on intraoperative findings in tertiary hyperparathyroidism patients undergoing parathyroidectomy // Surgery. — 2014. — Vol. 156, № 6. — p. 1308-1314.
 117. Evenepoel P., Van Den Bergh B., Naesens M., De Jonge H., Bammens B., Claes K. Calcium metabolism in the early posttransplantation period // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. — 2009. — Vol. 4, № 3. — p. 665-672.
 118. Triponez F., Clark O.H., Vanrenterghem Y., Evenepoel P. Surgical treatment of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation // Annals of Surgery. — 2008. — Vol. 248, № 1. — p. 18-30.
 119. Tominaga Y., Numano M., Tanaka Y., Uchida K., Takagi H. editors. Surgical treatment of renal hyperparathyroidism. Seminars in Surgical Oncology; 1997: Wiley Online Library.
 120. Tominaga Y., Tanaka Y., Sato K., Nagasaka T., Takagi H. editors. Histopathology, pathophysiology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. Seminars in Surgical Oncology; 1997: Wiley Online Library.
 121. Fukagawa M., Kitaoka M., Yi H., Fukuda N., Matsumoto T., Ogata E. Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is another useful marker for the long-term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patients // Nephron. — 1994. — Vol. 68, № 2. — p. 221-228.
 122. Bonarek H., Merville P., Bonarek M., Moreau K., Morel D., Aparicio M. Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation // Kidney International. — 1999. — Vol. 56, № 2. — p. 642-649.
 123. Muirhead N., Zaltman J., Gill J., Churchill D., Poulin-Costello M., Mann V. Hypercalcemia in renal transplant patients: prevalence and management in Canadian transplant practice // Clinical Transplantation. — 2014. — Vol. 28, № 2. — p. 161-165.
 124. Reinhardt W., Bartelworth H., Jockenhövel F., Schmidt-Gayk H., Witzke O., Wagner K. Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation // Nephrology Dialysis Transplantation. — 1998. — Vol. 13, № 2. — p. 436-442.
 125. Heaf J., Tvedegaard E., Kanstrup I.L., Fogh-Andersen N. Bone loss after renal transplantation: role of hyperparathyroidism, acidosis, cyclosporine and systemic disease // Clinical Transplantation. — 2000. — Vol. 14, № 5. — p. 457-463.
 126. Özdemir F., Afsar B., Akgul A., Usluoğlu C., Akçay A., Haberal M. editors. Persistent hypercalcemia is a significant risk factor for graft dysfunction in renal transplantation recipients. Transplantation Proceedings; 2006: Elsevier.
 127. Messa P., Sindici C., Cannella G., Miotti V., Risaliti A., Gropuzzo M. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation // Kidney International. — 1998. — Vol. 54, № 5. — p. 1704-1713.
 128. Torres A., Lorenzo V., Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation // Journal of the American Society of Nephrology. — 2002. — Vol. 13, № 2. — p. 551-558.
 129. Shen W.T., Kebebew E., Suh I., Duh Q.Y., Clark O.H. Two hundred and two consecutive operations for secondary hyperparathyroidism: has medical management changed the profiles of patients requiring parathyroidectomy? // Surgery. — 2009. — Vol. 146, № 2. — p. 296-299.
 130. Ferreira G.F., Montenegro F.L., Machado D.J., Ianhez L.E., Nahas W.C., David-Neto E. Parathyroidectomy after kidney transplantation: short-and long-term impact on renal function // Clinics (Sao Paulo). — 2011. — Vol. 66, № 3. — p. 431-435.
 131. Park J.H., Kang S-W., Jeong J.J., Nam K-H., Chang H.S., Chung W.Y. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: a 31-year experience in a single institution // Endocrine journal. — 2011. — Vol. 58, № 10. — p. 827-833.
 132. Parikh S., Nagaraja H., Agarwal A., Samavedi S., Visger J., Nori U. Impact of post-kidney transplant parathyroidectomy on allograft function // Clinical Transplantation. — 2013. — Vol. 27, № 3. — p. 397-402.
 133. Pinheiro H.S., Câmara N.O.S., Osaki K.S., De Moura L.A.R., Pacheco-Silva A. Early Presence of Calcium Oxalate Deposition in Kidney Graft Biopsies is Associated with Poor Long-Term Graft Survival // American Journal of Transplantation. — 2005. — Vol. 5, № 2. — p. 323-329.
 134. Meola M., Petrucci I., Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism // Nephrol. Dial. Transplant. — 2009. — Vol. 24, № 3. — p. 982-989.
 135. Komaba H., Nakanishi S., Fujimori A., Tanaka M., Shin J., Shibuya K. Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. — 2010. — Vol. 5, № 12. — p. 2305-2314.
 136. Yuan C.M., Nee R., Narayan R., Abbott K.C. Treatment of secondary hyperparathyroidism with parathyroidectomy instead of cinacalcet: time to pick the low-hanging fruit? // American Journal of Kidney Diseases. — 2012. — Vol. 60, № 2. — p. 179-181.
 137. Kandil E., Florman S., Alabbas H., Abdullah O., McGee J., Nourel-dine S. Exploring the effect of parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism after kidney transplantation // Am. J. Med. Sci. — 2010. — Vol. 339, № 5. — p. 420.
 138. Copley J.B., Wüthrich R.P. Therapeutic management of post-kidney transplant hyperparathyroidism // Clinical Transplantation. — 2011. — Vol. 25, № 1. — p. 24-39.

(Надійшла до редакції 24.10.2016)

Хірургічне лікування вторинного гіперпаратиреозу на тлі хронічного захворювання нирок Консенсус європейської спілки ендокринних хірургів (6th Workshop of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES), May 28th-30st 2015, Varna, Bulgaria)

А.Є. Коваленко, О.В. Люткевич, Ю.М. Тарашченко

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. У лекції проаналізовано дані літератури з питань патогенезу, діагностики та лікування вторинного гіперпаратиреозу при хронічному захворюванні нирок, показання до хірургічного лікування та результати паратиреоїдектомії, які затверджені Європейською спільнотою ендокринних хірургів.

Ключові слова: вторинний ниркових гіперпаратиреоз, порушення мінерального обміну, паратиреоїдектомія.

Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease (literature review and own data). The consensus of the European Society of Endocrine Surgeons (6th Workshop of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES), May 28th-30st 2015, Varna, Bulgaria)

A.E. Kovalenko, O.V. Lyutkevich, Yu.M. Tarashchenko

State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of National Academy of Medical Science of Ukraine»

Summary. In this review the literature on the pathogenesis, diagnosis and treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease, indications for surgical treatment and results of parathyroidectomy, approved by the European Society of Endocrine Surgeons.

Keywords: renal secondary hyperparathyroidism, disorders of mineral metabolism, parathyroidectomy.

МЕДИЧНИЙ СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ ФОРУМ



14-16 березня

Київ • МВЦ •  Лівобережна



Розділи:

- Дієтологія
- Ортопедія
- Дерматологія
- Реабілітація
- Пластична хірургія
- Оториноларингологія

Організатори:

PREMIER



В рамках:

Конгресу індустрії краси
Estet Beauty Expo



MedForum.Kyiv

Тел: +38 (044) 496 86 45 / e-mail: MedForum@pe.com.ua

www.medforum.kiev.ua



26-я Международная медицинская выставка «ЗДРАВООХРАНЕНИЕ»

3-5 октября **2017**

Киев, МВЦ
Броварской пр-т, 15
Ⓜ Левобережная



В рамках выставки: ДЕНЬ ГЛАВНОГО ВРАЧА

Всеукраинское награждение

«ГЛАВНЫЙ ВРАЧ ГОДА-2017»

Организаторы:



Премьер Экспо
Тел: +38 (044) 496-86-45
E-mail: ph@pe.com.ua

Проходит одновременно:



V Международная выставка и конференция
медицинского туризма MTEC.Kiev

www.publichealth.com.ua



НЕЙРОВІТАН®

Вітаміни спеціально для нервів



- Ефективна терапія та профілактика неврологічних розладів при цукровому діабеті та дисфункції щитоподібної залози¹
- Еволюційно обґрунтований шлях надходження вітамінів в організм пацієнта на відміну від ін'єкційного введення²

Для Вашого пацієнта з полінейропатією



1 - Краєвукі Н.А., Землянична О.В., Козьков А.В. Применение препарата Нейровитан для лечения полинейропатий при эндокринных заболеваниях. Методические рекомендации. — Киев — Харьков, 2004.
2 - Вилух С.М., Уїн П.П., Ілти Т.І., Рогова С.В. Вертеброгенні больові синдроми поперекового-кривкового відділу хребта та їх лікування з використанням вітамінів групи В // Новості медицини і фармації. — 2008. — №16. — С. 18-20.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Нейровітан.

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

Р.п.: №UA/7433/01/01 від 18.01.2013.



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

ТЕРАФЛЕКС®

ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ ОСТЕОАРТРОЗУ



**2-й КРОК
БАЗИСНА ТЕРАПІЯ
І ПРОФІЛАКТИКА
ЗАГОСТРЕНЬ
(2-6 місяців та більше)**

- Терафлекс®
по 3 капсули
на добу

**ПОСИЛЕНИЙ
ЗНЕБОЛЮВАЛЬНИЙ
ЕФЕКТ***



**1-й КРОК
ВПРОДОВЖ
ПЕРІОДУ ЗАГОСТРЕННЯ**

- Терафлекс Адванс®
по 2 капсули 3 рази
на добу після прийому їжі



Science For A
Better Life

theraflex.com.ua

*До складу Терафлекс Адванс®, на відміну від Терафлекс®, входить ібупрофен

Реклама лікарського засобу призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/7749/01/01 від 29.12.2012, № UA/4142/01/01 від 04.12.2015. L UK MKT.CC.08.2016.0077

Артропатії у хворих на цукровий діабет: сучасні принципи лікування (частина 2)

В.Л. Орленко

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. У лекції висвітлено сучасні підходи до лікування захворювань суглобів у хворих на цукровий діабет (ЦД). Розглянуто основні групи засобів медикаментозної терапії остеоартропатій, які застосовуються у складі комплексної терапії пацієнтів із ЦД залежно від індивідуальних показань. Проаналізовано переваги та обмеження використання хондропротекторів (похідних глюкозаміну та хондроїтину), виявлені в клінічних дослідженнях. Наведено результати власного дослідження застосування комбінованого хондропротектора у лікуванні хворих на ЦД 1-го та 2-го типів, ускладнений діабетичною артропатією (відповідно 15 і 25 осіб). Продемонстровано ефективність препарату у зменшенні больового синдрому, поліпшенні функціональних можливостей пацієнтів. На ранніх етапах лікування у частини пацієнтів виявлено підвищення глікемії натще та впродовж дня, що обґрунтовує необхідність її контролю та застосування у цей період інтенсивнішої цукрознижувальної терапії. Через 6 тижнів приймання препарату показники глікемії повертались до вихідного рівня. Результати свідчать про відсутність стійкого гіперглікемічного ефекту та високу ефективність застосування комбінованого хондропротектора в лікуванні хворих із діабетичними остеоартропатіями.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го та 2-го типів, остеоартрит, лікування, хондропротектори.

Згідно із сучасними уявленнями, остеоартропатію можна розглядати як одне з пізніх ускладнень цукрового діабету (ЦД), яке розвивається на тлі асоційованих із ЦД і метаболічним синдромом інсулінорезистентності (ІР), хронічної гіперглікемії, дисліпідемії, дисметаболізму пуринів. Порушення практично всіх ланок обміну речовин в організмі призводить до морфофункціональних відхилень

у різних органах і тканинах, до яких належать і дегенеративно-дистрофічні зміни суглобів і навколосуглобових структур, що клінічно проявляються у вигляді остеоартриту (ОА). Головними чинниками виникнення ОА вважають порушення кровообігу, полінейропатію, імунопатію, надлишок маси тіла, генетичну схильність. Ключовими патогенетичними механізмами ураження суглобів виступають деградація суглобового хряща, ремоделювання субхондральної кістки та запалення. Поєднання цих чинників і вираженість кожного з них

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© В.Л. Орленко

зумовлюють індивідуальну клінічну картину захворювання, його перебіг і впливають на ефективність тих або інших засобів фармако-терапії.

Значна кількість етіологічних чинників і складний патогенез ураження суглобових і періартикулярних структур за ОА диктують необхідність комплексного лікування препаратами з різною патогенетичною дією [2]. Особливості перебігу ОА, його стадійність, фази розвитку, комплекс клінічних, рентгенологічних, морфологічних, гематологічних, імунологічних та інших ознак визначають підходи до вибору методів лікування. Пропонується низка схем і класифікацій лікувального та профілактичного впливу. Усі вони переважно переслідують одну мету: усунення болю, компенсація дистрофічних руйнувань елементів суглобів, відновлення (в межах можливого) їх функції, поліпшення якості життя хворого [1-4].

Наразі міжнародні рекомендації з лікування ОА як основний принцип лікування передбачають поєднання фармакологічних і нефармакологічних підходів [2, 16]. Що стосується медикаментозної терапії, то виділяють симптоматичні препарати швидкої дії, повільно діючі засоби та препарати, що модифікують перебіг захворювання [6].

До повільно діючих симптоматичних препаратів, рекомендованих Всесвітньою організацією з дослідження остеоартрозу (2010 р.) для базисної терапії ОА, належить піаскледин, який може гальмувати прогресування ОА, ефективний у полегшенні больового синдрому, а також має високий рівень безпеки та не взаємодіє з іншими препаратами, що є надто важливим для пацієнтів із супутньою патологією [7, 8].

Головною метою лікування ЦД є забезпечення якості життя хворих [23]. Основними завданнями лікування ОА вважають уповільнення прогресування захворювання, збереження структурно-функціональної цілісності хряща, зменшення болю в суглобах і зниження частоти загострень патологічного процесу [15]. Цього можна досягти шляхом цілковитої компенсації порушеного обміну речовин, нормалізації обміну вуглеводів, ліпідів, білків і мінералів, для чого в комплексній терапії хворих на ЦД із наявністю ураження опо-

рно-рухового апарату використовують препарати кальцію з провітаміном D₃, біофосфонати, а також хондропротектори, що позитивно впливає на стан хрящової тканини [20, 21].

Сьогодні модель лікування хронічного захворювання передбачає персоніфікований підхід, коли призначення лікарського засобу враховує коморбідність і не погіршує перебігу будь-якого із супутніх захворювань [1]. З огляду на те, що хворі на ОА, як правило, мають низку супутніх захворювань, що вимагає приймання гіпотензивних, цукрознижувальних та інших препаратів, у виборі схеми лікування цього захворювання необхідно пам'ятати про сумісність лікарських засобів і безпеку терапії [7].

За даними С.А. Міцукової, наявність ЦД впливає на ефективність лікування ОА. У 0,8% спостережень констатовано відсутність ефекту лікування, у 5,7% — незначне поліпшення, у 44,3% — поліпшення, у 49,2% — значне поліпшення, яке без ендокринної патології реєструвалося в 2,3 раза частіше [6].

За відсутності ризику розвитку ускладнень із боку шлунково-кишкового тракту призначають препарати з групи неселективних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) [13]. Так, статистично значущі переваги ібупрофену за різними валідизованими показниками (субшкали WOMAC і PGADS) вважають достатнім підтвердженням його важливої ролі в лікуванні ОА [14]. У деяких дослідженнях пацієнтам зі стійким болем призначали парацетамол як додатковий анальгетик та препарати кальцію [12, 17].

За даними клінічних досліджень, клінічний перебіг та якість життя хворих на ЦД2 значно поліпшувались через 6 місяців приймання піоглітазону на тлі стандартної патогенетичної терапії ОА. Включення піоглітазону та розувастатину сприяло нормалізації показників ліпідного профілю, пригніченню активності оксидантного стресу у хворих на ОА у поєднанні з МС. Запропонована комплексна терапія сприяла активації антиоксидантних систем організму на тлі пригнічення ліпопероксидації, що запобігало ушкодженню генетичного апарату клітин, пригніченню активності супероксиддисмутази, гальмувало розвиток запального процесу, вазоконстрикцію та, відповідно, апоптоз клітин [3, 4].

Застосування піоглітазону також супроводжувалося зменшенням вмісту вільних жирних кислот у крові осіб із ЦД2 на 20-30%, зниженням рівнів глюкози, глікованого гемоглобіну та інсуліну. Нормалізація глікемічного профілю поєднувалась зі зменшенням чутливості адипоцитів до ЧНП- α і більш ніж дворазовим зростанням продукції адипонектину, який є одним із найважливіших медіаторів інсулінсенситизуючої дії піоглітазону [5, 10].

НПЗП частіше розглядають як симптоматичні засоби, оскільки їх вплив на структуру хряща за ОА залишається суперечливим. Сьогодні для знеболення у пацієнтів з ОА міжнародні експерти рекомендують використовувати препарати групи SYSDOA — поєднання глюкозаміну та хондроїтину як у моно-, так і у комбінованій терапії [2, 19, 21, 24].

Передумовою для застосування глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату з метою лікування болю за ОА є теорія, що хондропротектори можуть збільшити швидкість формування нового хряща [22]. Відомо, що глюкозамін є попередником глікозаміногліканів і відіграє важливу роль у синтетичних процесах. Хондроїтину сульфат є частиною великої молекули протеогліканів хряща та, можливо, інгібує ферменти його дегградації. Вважають, що ці два механізми здатні гальмувати прогресуюче руйнування хряща та можуть допомогти у відновленні порушеної структури, ведучи до зменшення болю та поліпшення функції кінцівки [9, 11]. Є припущення, що глюкозаміну сульфат і хондроїтину сульфат діють шляхом пригнічення або зниження експресії низки цитокінів, медіаторів дегградації суглобового хряща (наприклад, матричної металопротеїнази, IL-1 β і IL-8, циклооксигенази-2, ЧНП- α) [20, 25].

Федоровим В.О. і співавт. [11] обстежено 38 хворих на ЦД1 і ЦД2 та проведено порівняльну оцінку застосування в комплексній терапії диклофенаку та глюкозаміну сульфату. Доведено перевагу останнього порівняно з диклофенаком у лікуванні діабетичної остеоартропатії.

Через те, що глюкозаміну сульфат і хондроїтину сульфат є складними цукрами, триває досить інтенсивна дискусія з приводу їх впливу на вуглеводний обмін, надто у хворих на ОА із супутнім ЦД [26]. Проаналізувавши результати 11 досліджень впливу глюкозаміну суль-

фату на метаболізм глюкози, Dostrovsky N.R. і співавт. дійшли висновку, що у пацієнтів із початковим порушенням толерантності до глюкози або ІР можна чекати погіршення метаболізму глюкози [18]. Прикладом негативної дії хондропротекторів на вуглеводний обмін є підсумки дослідження [21], в якому щоденне приймання 1500 мг глюкозаміну сульфату протягом 6 тижнів ($n=38$) призвело до зростання індексу НОМА-ІР з 2,8 до 3,2. Еластичність артерій після використання глюкозаміну знижувалася найбільшою мірою у пацієнтів із найвищим початковим індексом НОМА-ІР. Ці дані вказують, що особи з наявною ІР мають більший ризик її поглиблення, а також до порушення судинної функції на тлі приймання глюкозаміну сульфату.

Низка авторів не вважають, що глюкозаміну сульфат впливає на рівень глюкози в крові натще, на метаболізм глюкози та ІР як у здорових людей, так і в осіб із ЦД або з порушенням толерантності до глюкози [9, 15, 24].

На думку Носкова С.М. і співавт., дефіциту глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату в організмі людини не буває. Глюкозаміну сульфат постійно синтезується в клітинах, коли вони насичуються глюкозою, сигналізуючи про необхідність припинення подальшого надходження глюкози через клітинну мембрану. У «гострих» умовах глюкозаміну сульфат немов моделює ІР, потенціює ІР, якщо вона є. На тлі тривалого застосування глюкозаміну сульфату активність внутрішньоклітинних гліколітичних ферментів адаптується й небажаних наслідків у хворих на ЦД не реєструється [8].

Отже, аналіз даних літератури підтверджує важливу роль застосування сучасних високо-ефективних і безпечних медичних засобів у лікуванні суглобової патології у хворих на ЦД, що дозволить розв'язати медико-соціальні проблеми захворювань опорно-рухового апарату, поліпшити якість життя таких пацієнтів і зменшити терміни їх непрацездатності та інвалідності.

Нами проведено власне клінічне дослідження, **метою** якого було вивчення ефективності комбінованого хондропротектора, який містить в 1 капсулі 500 мг глюкозаміну гідрохлориду та 400 мг натрію хондроїтину сульфату.

У дослідження було включено 40 хворих на ЦД1 і ЦД2, які перебували на стаціонарному

лікуванні у діабетологічному відділі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». За типом захворювання утворено 2 групи. Першу групу становили 15 хворих на ЦД1, серед них 5 жінок і 10 чоловіків, вік — $32,4 \pm 3,12$ року, індекс маси тіла (ІМТ) — $25,81 \pm 2,13$ кг/м², які отримували інсулінотерапію в середній добовій дозі $49,9 \pm 3,76$ МО. До 2-ї групи входили 25 хворих на ЦД2 (15 жінок і 10 чоловіків) віком $57,3 \pm 3,21$ року, з ІМТ $28,12 \pm 1,02$ кг/м². Вісім хворих отримували пероральну цукрознижувальну терапію (гліметірид, гліклазид MR, метформін), 6 — комбіновану терапію зазначеними препаратами та інсуліном у середній добовій дозі $24,2 \pm 2,19$ МО, 5 — інсулінотерапію в середній добовій дозі $52,3 \pm 4,61$ МО.

Ступінь компенсації вуглеводного обміну пацієнтів оцінювали за показниками глікемії впродовж доби та рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c), який визначали калориметричним методом із тіобарбітуровою кислотою. Компенсацію ЦД реєстрували за рівня HbA1c до 7%. Наявність і ступінь діабетичної артропатії оцінювали за методикою A. Rosenbloom.

В усіх хворих виявлено ураження суглобів. Тяжкість ураження суглобів оцінювали за альгофункціональним індексом Лекена. Силу больового синдрому вивчали за допомогою візуальної аналогової шкали Хаскінсона (Huskisson), ранкову та денну скутість — за шкалою WOMAK.

Комбінований хондропротектор призначали по 2 капсули двічі на добу впродовж 6 тижнів. Виразеність больового синдрому, індекси Лекена, стерпність препарату оцінювали на початку дослідження та через 3 і 6 тижнів, ефективність препарату — по закінченні терміну лікування, через 6 тижнів. Глікемію визначали на початку лікування та через 1, 3 і 6 тижнів приймання препарату. Впродовж дослідження нестероїдних протизапальних засобів пацієнти не приймали.

Отримані результати показали, що після лікування із застосуванням хондропротектора значно поліпшились функціональні можливості пацієнтів, які визначали з використанням індексу Лекена. На 6-му тижні лікування виявлено вірогідне зниження всіх показників: наявність болю, максимальна відстань пересування, труднощі у підйомі та спуску по сходах

тощо. Якщо на початковому огляді суглобів у більшості хворих мала місце виражена діабетична артропатія, яка проявлялася значним больовим синдромом, скутістю рухів, обмеженням рухливості суглобів, запальним процесом суглобів, тяжкістю рухів, то в процесі лікування ці симптоми поступово зменшувались. Після лікування показники індексу Лекена зменшилися порівняно з вихідними на 47,9% у хворих на ЦД1 і на 50,8% у хворих на ЦД2 (рис. 1).

Одним із головних критеріїв ефективності досліджуваного препарату є динаміка інтенсивності больового синдрому, яку оцінювали за аналого-візуальною шкалою Huskisson (рис. 2). Вірогідне зниження інтенсивності больового синдрому на 6-му тижні приймання препарату у хворих на ЦД1 і ЦД2 із діабетичними артропатіями свідчить про його виражений анальгетичний ефект.

Скутість у суглобах (ранкова та денна, після відпочинку) є важливим показником дегенеративно-дистрофічних уражень суглобів.

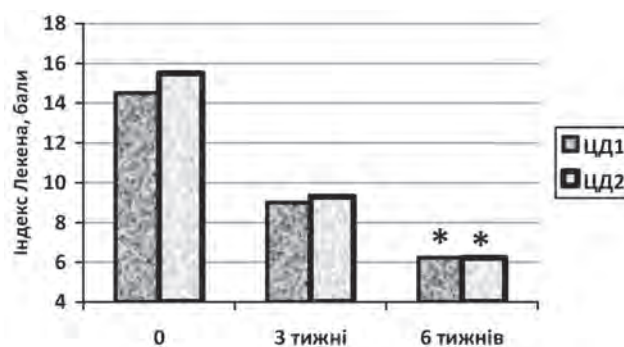


Рис. 1. Динаміка показників альгофункціонального індексу Лекена, що оцінює функціональні можливості в балах, у хворих на ЦД1 і ЦД2 на тлі приймання хондропротектора:

* — вірогідна різниця з вихідним показником ($p < 0,05$).

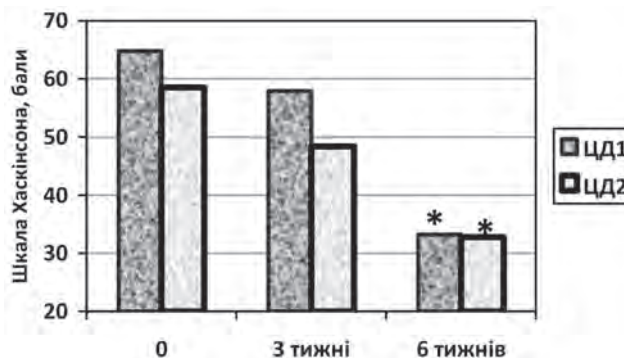


Рис. 2. Динаміка показників шкали Хаскінсона, яка характеризує інтенсивність больового синдрому у балах, у хворих на ЦД1 і ЦД2 на тлі приймання хондропротектора:

* — вірогідна різниця з вихідним показником ($p < 0,05$).

У процесі лікування хондропротектором ці показники у хворих обох груп поступово знижувались, досягши вірогідних відмінностей на 6-му тижні лікування (рис. 3).

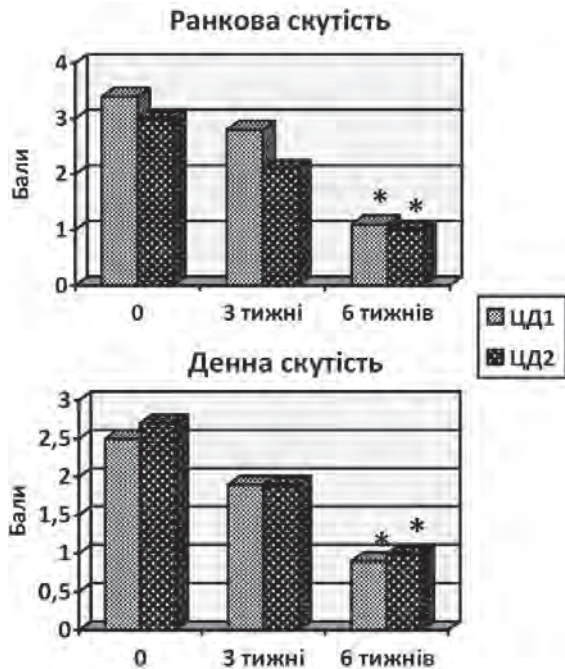


Рис. 3. Показники ранкової та денної скутості суглобів (у балах за шкалою WOMAC) у хворих на ЦД 1 і ЦД2 на тлі приймання хондропротектора:

* — вірогідна різниця з вихідним показником ($p < 0,05$).

Аналіз динаміки глікемії протягом дня (рис. 4, 5) показав, що через 1 тиждень приймання препарату в обох групах відбувся її підйом протягом дня з максимумом у вранішній час. У хворих на ЦД1 глікемія натще досягала $10,16 \pm 0,53$ ммоль/л (проти $8,5 \pm 0,49$ ммоль/л на початку лікування, $p < 0,05$); у хворих на ЦД 2 — підвищувалася до $10,2 \pm 0,33$ ммоль/л (проти $7,43 \pm 0,52$ ммоль/л на початку лікування, $p < 0,05$).

Далі показники глікемії натще поступово знижувались, причому у хворих на ЦД2 на

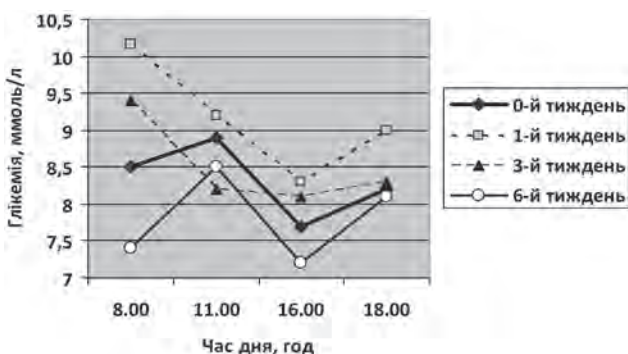


Рис. 4. Глікемія протягом дня у хворих на ЦД1, які приймали хондропротектор впродовж 6 тижнів.

6-му тижні лікування вони досягли вихідного рівня ($7,36 \pm 0,28$ ммоль/л), а у хворих на ЦД1 дещо знизилися — до $8,13 \pm 0,25$ ммоль/л ($p > 0,05$).

Повернення глікемії практично до вихідних значень на тлі тривалого застосування глюкозамінів можна пояснити адаптацією внутрішньоклітинних гліколітичних ферментів до надходження цих субстратів [8]. У результаті у пацієнтів нівелюються гіперглікемічні ефекти, проте проявляється хондропротекторний вплив, відзначений у процесі дослідження.

Запобігти небажаному підвищенню глікемії на початку лікування комбінованим хондропротектором може відповідна корекція цукрознижувальної терапії, що має проводитись на підставі ретельного моніторингу концентрації глюкози в крові. Так, у нашому дослідженні у 5 хворих на ЦД2 із підвищеною масою тіла, в яких на тлі лікування препаратом відбувалося підвищення показників глікемії, було збільшено дозу пероральних цукрознижувальних препаратів: гліметірид — від 2 мг до 3 мг на добу, гліклазид MR — від 60 мг до 90 мг на добу. Показники глікемії знизилися до норми, по закінченні приймання хондропротектора дози цукрознижувальних препаратів було відновлено.

У чотирьох хворих на ЦД1 на 1-му тижні лікування показники глікемії протягом дня виросли на 2-3 ммоль/л, добову дозу інсуліну було збільшено на 6-10 МД на добу, вуглеводний обмін було компенсовано. По завершенні лікування комбінованим хондропротектором дозу інсуліну було повернено до вихідної.

Середня добова доза інсуліну на 6-му тижні лікування хондропротектором у хворих на ЦД1 становила $53,4 \pm 4,36$ МО/добу, вона суттєво не відрізнялася від такої на початку лікування — $49,9 \pm 3,76$ МО/добу ($p > 0,05$). Така ж

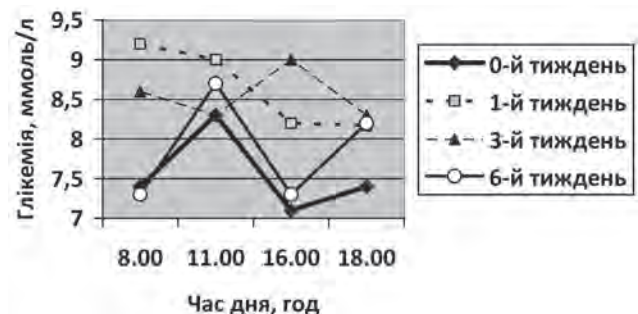


Рис. 5. Глікемія протягом дня у хворих на ЦД2, які приймали хондропротектор впродовж 6 тижнів.

закономірність спостерігалася й у хворих на ЦД2: середня доза інсуліну та пероральних цукрознижувальних препаратів практично не відрізнялася від дози на початку лікування препаратом.

Отже, отримані результати показали, що комбінований хондропротектор є ефективним засобом лікування хворих на ЦД, ускладнений діабетичною артропатією. Але слід зазначити, що на тлі приймання хондропротекторів необхідно контролювати глікемію та за необхідності на період приймання препаратів цієї групи підвищувати дозу цукрознижувальних засобів.

Список використаної літератури

1. Белялов Ф.И. Есть ли будущее у персонализированной медицины? // *Клин. медицина*. — 2014. — № 9. — С. 73-74. (Belyalov F.I. Is there a future of personification medicine? // *Klin. meditsina*. — 2014. — № 9. — P. 73-74).
2. Борткевич О.П., Білявська Ю.В. Сучасні уявлення про терапію у пацієнтів з дегенеративними захворюваннями суглобів та хребта препаратами, що модулюють структуру хряща // *Укр. мед. часопис*. — 2008. — № 5. — С. 78-82. (Bortkevych O.P., Bilyavska Yu.V. Modern concepts of therapy in patients with degenerative diseases of joints and spine with drugs that modulate the cartilage structure // *Ukr. med. chasopis*. — 2008. — № 5. — P. 78-82).
3. Ждан В.М., Ткаченко М.В. Вплив розувастину і піоглітазону на показники гомеостазу у хворих на остеоартроз з метаболічним синдромом і атеросклерозом // *Вісн. пробл. біології і медицини*. — 2010. — № 3. — С. 133-136. (Zhdan V.M., Tkachenko M.V. Effect of rosuvastine and pioglitazone on indicators of homeostasis in patients with osteoarthritis with the metabolic syndrome and atherosclerosis // *Visn. probl. biologii i meditsyny*. — 2010. — № 3. — P. 133-136).
4. Ждан В.М., Ткаченко М.В., Гопко О.Ф., Гаєвський С.О. Вплив цукрового діабету 2-го типу на якість життя та клініко-функціональний стан хворих на остеоартроз та шляхи корекції // *Клініч. та експерим. патологія*. — 2011. — № 2, ч. 2. — С. 33-35. (Zhdan V.M., Tkachenko M.V., Gopko O.F., Gaevskiy S.O. The effect of type 2 diabetes on quality of life and clinical and functional status of patients with osteoarthritis and the ways of correction // *Klinich. ta eksperym. patolohiya*. — 2011. — № 2, ch. 2. — P. 33-35).
5. Маньковский Б.Н., Жердева Н.Н., Юзвенко Т.Ю. Влияние пиоглитазона на показатели углеводного и липидного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Ліки України*. — 2008. — № 4. — С. 61-63. (Mankovskiy B.N., Zherdeva N.N., Yuzvenko T.Yu. Effect of pioglitazone on carbohydrate and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes // *Liki Ukraini*. — 2008. — № 4. — P. 61-63).
6. Мицукова С.А. Лечение остеоартроза у больных сахарным диабетом // *Питання експериментальної та клінічної медицини*: зб. ст. — Донецьк, 2005. — Вип. 9, т. 1. — С. 138-142. (Treatment of osteoarthritis in patients with diabetes mellitus // *Pytannya eksperym. klin. meditsyny*: zb. st. — Donetsk, 2005. — Vyp. 9, Vol. 1. — P. 138-142).
7. Насонова В.А. Остеоартроз — проблема полиморбидности // *Укр. мед. часопис*. — 2009. — № 6. — С. 81-83. (Nasonova V.A. Osteoarthritis — polymorbidity problem // *Ukr. med. chasopis*. — 2009. — № 6. — P. 81-83).
8. Носков С.М., Лаврухина А.А., Широкова К.Ю., Пряничникова А.А. Стратегия применения хондропротекторов при остеоартрозе // *Терапевт. архив*. — 2013. — № 5. — С. 92-94. (Noskov S.M., Lavruhina A.A., Shyroкова K.Yu., Pryanichnikova A.A. Strategy of chondroprotectors application in osteoarthritis // *Terapevt. arhiv*. — 2013. — № 5. — P. 92-94).
9. Синяченко О.В., Мицукова С.А. Лечение остеоартроза у больных сахарным диабетом // *Врачеб. практика*. — 2006. — № 4. — С. 81-83. (Sinyachenko O.V., Mitsukova S.A. Treatment of osteoarthritis in patients with diabetes. — 2006. — № 4. — P. 81-83).
10. Степанова О.В., Гопцій О.В. Вплив використання піоглітазону на метаболічні порушення при стані інсулінорезистентності // *Медицина третього тисячоліття: зб. тез міжвуз. конф. молодих вчених та студентів*, 15-16 січ. 2013 р. — Харків, 2013. — С. 111-112. (Stepanova O.V., Goptsiy O.V. The effect of pioglitazone use on metabolic disorders in a state of insulin resistance // *Meditsina tret'yo ho tisyacholittya: zb. tez mizhvuz. konf. molodih vchenih ta studentiv*, 15-16 January 2013. — Harkiv, 2013. — P. 111-112).
11. Федоров В.О., Сокруто О.В., Єрахторіна Н.В. Эффективность застосування оригінального глюкозаміносультату (ДОНА) у хворих на цукровий діабет з діабетичною остеоартропатією // *Експерим. і клініч. медицина*. — 2007. — № 3. — С. 96-99. (Fedorov V.O., Sokruto O.V., Erahtrina N.V. Effectiveness of the original glucosaminesulfat in diabetic patients with diabetic osteoarthropathy // *Eksperym. i klinich. meditsina*. — 2007. — № 3. — P. 96-99).
12. Хворостінка В.М., Федоров В.О., Сокруто О.В. Эффективність застосування препаратів кальцію при патології опорно-рухового апарату у хворих на цукровий діабет // *Експерим. і клініч. медицина*. — 2006. — № 4. — С. 80-83. (Khvorostinka V.M., Feodorov V.O., Sokruto O.V. The effectiveness of calcium in the pathology of the musculoskeletal system in patients with diabetes // *Eksperym. i klinich. meditsina*. — 2006. — № 4. — P. 80-83).
13. Хиппислей-Кокс Ю., Коуплэнд К., Логан Р. Риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме селективных и неселективных нестероидных противовоспалительных средств // *Рос. семейн. врач*. — 2006. — № 3. — С. 46-48. (Hippisley-Koks Yu., Kouplend K., Logan R. Risk of complications development from the sides of the gastrointestinal tract with a standard receiving of nonselective and non steroidal antiinflammatory drugs // *Ros. semeyn. vrach*. — 2006. — № 3. — P. 46-48).
14. Adatia A., Rainsford K.D., Kean W.F. Osteoarthritis of the knee and hip. Part II: therapy with ibuprofen and a review of clinical trials // *J. Pharm. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 64, № 5. — P. 626-636.
15. Albert S.G., Oiknine R.F., Parseghian S., Mooradian A.D., Haas M.J., McPherson T. The effect of glucosamine on Serum HDL cholesterol and apolipoprotein AI levels in people with diabetes // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30, № 11. — P. 2800-2803.
16. Balmaceda C.M. Clinical trial data in support of changing guidelines in osteoarthritis treatment // *J. Pain Res.* — 2014. — Vol. 7. — P. 211-218.
17. Day R.O., Graham G.G. Paracetamol should be first-line therapy in osteoarthritis // *Med. J. Aust.* — 2005. — Vol. 182, № 4. — P. 198-199.
18. Dostrovsky N.R., Towheed T.E., Hudson R.W., Anastassiades T.P. The effect of glucosamine on glucose metabolism in humans: a systematic review of the literature // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2011. — Vol. 19, № 4. — P. 375-380.
19. Jerosch J. Effects of glucosamine and chondroitin sulfate on cartilage metabolism in OA: outlook on other nutrient partners especially omega-3 fatty acids // *Int. J. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 2011. — P. 969012.
20. Malemud C.J. Anticytokine therapy for osteoarthritis: evidence to date // *Drugs Aging*. — 2010. — Vol. 27, № 2. — P. 95-115.
21. Pham T., Cornea A., Blick K.E., Jenkins A., Scofield R.H. Oral glucosamine in doses used to treat osteoarthritis worsens insulin resistance // *Am. J. Med. Sci.* — 2007. — Vol. 333, № 6. — P. 333-339.
22. Rozendaal R.M., Uitterlinden E.J., van Osch G.J.V.M., Garling E.H., Willemsen S.P., Ginai A.Z., Verhaar J.A.N., Weinans H., Koes B.W., Bierma-Zeinstra S.M.A. Effect of glucosamine sulphate on joint space narrowing, pain and function in patients with hip osteoarthritis; subgroup analyses of a randomized controlled trial // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2009. — Vol. 17. — P. 427.
23. Scollan-Koliopoulos M., Bleich D., Rapp K.J., Wong P., Hofmann C.J., Raghuvanshi M. Health-related quality of life, disease severity, and anticipated trajectory of diabetes // *Diabetes Educ.* — 2013. — Vol. 39, № 1. — P. 83-91.
24. Simon R.R., Marks V., Leeds A.R., Anderson J.W. A comprehensive review of oral glucosamine use and effects on glucose metabolism

- in normal and diabetic individuals // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2011. — Vol. 27, № 1. — P. 14-27.
25. Smith G.M., Strunz C. Growth factor and cytokine regulation of chondroitin sulfate proteoglycans by astrocytes // *Glia.* — 2005. — Vol. 52, № 3. — P. 209-218.
26. Stumpf J.L., Lin S.W. Effect of glucosamine on glucose control // *Ann. Pharmacother.* — 2006. — Vol. 40, № 4. — P. 694-698.

(Надійшла до редакції 10.11.2016)

Артропатии у больных сахарным диабетом: современные принципы лечения (часть 2)

В.Л. Орленко

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Представлена лекция по вопросам современных подходов к лечению заболеваний суставов у больных сахарным диабетом. Рассмотрены основные группы средств медикаментозной терапии остеоартропатий, которые применяются в составе комплексной терапии сахарного диабета в зависимости от индивидуальных показаний. Проанализированы преимущества и ограничения использования хондропротекторов (производных глюкозамина и хондроитина), обнаруженные в клинических исследованиях. Приведены результаты собственного исследования применения комбинированного хондропротектора в лечении больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов (соответственно 15 и 25 человек), осложненным диабетической артропатией. Продемонстрирована эффективность препарата в уменьшении болевого синдрома, улучшении функциональных возможностей пациентов. На ранних этапах лечения у части пациентов выявлено повышение гликемии натощак и в течение дня, что обосновывает необходимость ее контроля и применения в этот период более интенсивной сахароснижающей терапии. Через 6 недель приема препарата показатели гликемии возвращались к исходному уровню. Результаты свидетельствуют

об отсутствии устойчивого гипергликемического эффекта и высокой эффективности применения хондропротектора в лечении диабетических остеоартропатий.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го и 2-го типов, остеоартрит, лечение, хондропротекторы.

Arthropathy in patients with diabetes mellitus: modern principles of treatment (part 2)

V.L. Orlenko

SI «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, NAMS of Ukraine»

Abstract. The lecture covers the modern approaches to treatment of joint disease in patients with diabetes mellitus (DM). The main groups of medicamentous means for osteoarthropathy therapy, used in the complex treatment of diabetic patients according to the individual indications was considered. The advantages and limitations of chondroprotectors (glucosamine and chondroitin derivatives) were reviewed. The results of our own studies of combined chondroprotectors in treatment of patients with type 1 and type 2 DM complicated with diabetic arthropathy (15 and 25 persons respectively) are presented. Drug efficacy in reducing pain syndrome, improving functional capacity of patients was demonstrated. The increased levels of fasting glycemia was revealed at the early stages of treatment and during the day in some patients, substantiating the need to its control and use of more intensive hypoglycemic therapy in this period. In 6 weeks after of chondroprotector therapy, glycemic indices were returned to baseline. The results indicate a lack of sustainable hyperglycemic effect and high efficacy of combined chondroprotector use in the treatment of patients with diabetic osteoarthropathies.

Keywords: type 1 and type 2 diabetes mellitus, osteoarthritis, treatment, chondroprotectors.

Інсулін деглюдек — нові можливості та рішення в лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом

Л.К. Соколова¹
Г.В. Острроверхова²

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

²Представництво компанії «Ново Нордіск» (Данія) в Україні та Молдові

Резюме. Інсулін є найбільш ефективним для досягнення компенсації цукрового діабету. Аналоги інсуліну тривалої дії гларгін і детебір, на відміну від інсуліну НПХ, дозволяють поліпшити глікемічний контроль із нижчим ризиком гіпоглікемій. Натомість страх розвитку гіпоглікемії та складність режиму інсулінотерапії досі залишаються основними бар'єрами, що перешкоджають вчасній ініціації й інтенсифікації інсулінотерапії. Інсулін деглюдек (Тресіба) належить до нового покоління аналогів інсуліну з ультратривалою дією. Інноваційний механізм пролонгації дії інсуліну забезпечує тривалість його цукрознижувального ефекту понад 42 години з мінімальною варіативністю дії протягом доби. Постійний профіль дії інсуліну деглюдек забезпечує менший ризик розвитку гіпоглікемії порівняно з інсуліном гларгін і можливість застосування гнучкого режиму введення, що збільшує прихильність пацієнта до призначеного лікування. Отже, застосування інсуліну деглюдек у рутинній клінічній практиці надає додаткові переваги у лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом.

Ключові слова: цукровий діабет, інсулін деглюдек, інсулін гларгін.

Цукровий діабет (ЦД) є серйозною та розповсюдженою хворобою зі значними показниками захворюваності та смертності пацієнтів. Внаслідок збільшення поширеності в усьому світі ЦД стає величезним економічним тягарем для системи охорони здоров'я. Досягнення оптимального глікемічного контролю є важливим аспектом у запобіганні розвитку й уповільненні прогресування ускладнень, асоційованих із ЦД, а також у зниженні вартості їх лікування.

Серед великої кількості лікарських препаратів, схвалених для лікування ЦД, інсулінотерапія є єдиним патогенетично обґрунтованим і життєво необхідним методом лікування хворих на ЦД 1-го типу (ЦД1) і залишається найбільш ефективним варіантом терапії пацієнтів із ЦД 2-го типу (ЦД2) за недостатньої ефективності інших цукрознижувальних препаратів. До того ж останніми роками показання до інсулінотерапії за ЦД2 значно розширилися у зв'язку з тим, що її вчасний початок сприяє тривалому контролю діабету та запобігає розвитку та прогресуванню ускладнень захворювання [1].

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© Л.К. Соколова, Г.В. Острроверхова

Проте, незважаючи на нещодавні досягнення в царині інсулінотерапії та введення в рутинну клінічну практику аналогів інсуліну, значна кількість пацієнтів із ЦД1 і ЦД2 в усьому світі все ще мають незадовільний контроль глікемії [2, 3]. Серед бар'єрів на шляху досягнення оптимального контролю глікемії із застосуванням інсулінотерапії ідентифіковано такі: неоптимальне дозування інсуліну через ризик і страх розвитку гіпоглікемії та складність і негнучкість режиму дозування інсуліну, що заважають пацієнтам дотримувати рекомендацій лікаря [4, 5].

Гіпоглікемії, надто тяжкі, на жаль, все ще залишаються частим побічним ефектом інсулінотерапії та стають серйозною перешкодою інтенсифікації терапії. Страх гіпоглікемії часто призводить до затримки ініціювання та інтенсифікації інсулінотерапії в багатьох пацієнтів із ЦД2, що потенційно збільшує ризик судинних ускладнень [6]. У міжнародних керівництвах і протоколах із лікування ЦД1 і ЦД2 в Україні вказано рекомендовані рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c), після досягнення яких ризик розвитку ускладнень зменшується [1, 7-9]. Натомість, згідно з даними епідеміологічних досліджень у різних країнах світу, середній рівень HbA1c перевищує рекомендований як за ЦД1, так і за ЦД2 [10, 11]. Водночас інтенсифікація терапії з метою досягнення цих рекомендованих рівнів підвищує ризик розвитку гіпоглікемій. За результатами ретроспективного аналізу даних понад 800 000 пацієнтів із ЦД2 зі США, після перенесеної гіпоглікемії на 79% збільшується ризик гострих серцево-судинних ускладнень [12]. Особливої уваги вимагає зниження ризику нічних гіпоглікемій, частота яких становить 43% від усіх тяжких гіпоглікемій загалом [13]. Нічні гіпоглікемії значно підвищують захворюваність пацієнтів із ЦД2 і знижують продуктивність праці. Гіпоглікемія підвищує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень за рахунок збільшення частоти запальних процесів, ендотеліальної дисфункції, порушення симпато-адреналової відповіді та коагуляції крові [14, 15]. У пацієнтів із ЦД1 і ЦД2 на інсулінотерапії порушення симпато-адреналової відповіді на гіпоглікемію призводить до порушення розпізнавання або навіть відсутності симптомів легкої гіпоглікемії, що збільшує ризик розвитку тяжкої гіпоглікемії [16].

Як показали дослідження, додатковим ризиком, що заважає досягненню рекомендованих показників глікемії, є відсутність можливості гнучкого режиму введення інсуліну з метою пристосування лікування до способу життя пацієнтів [17]. У багатонаціональному опитуванні хворих на ЦД (GARR™) 33% пацієнтів повідомили, що інколи пропускають або вводять неповну дозу інсуліну, понад половину (57%) пацієнтів спеціально пропускають ін'єкцію інсуліну, а 20% — роблять це регулярно [17], тоді як відомо, що пропуск двох ін'єкцій базального інсуліну на тиждень протягом 3 місяців може призвести до підвищення рівня HbA1c на 0,2-0,3% [18].

Отже, для поліпшення контролю діабету та запобігання розвитку хронічних ускладнень існує необхідність застосування інсуліну з більшим безпечним профілем дії та можливістю введення в гнучкому режимі, який відповідає способу життя пацієнта. Такі можливості надає базальний інсулін нового покоління — інсулін деглюдек (Тресіба, Ново Нордиск А/С, Данія).

Інсулін деглюдек є рекомбінантним ацільованим DesB30 людським інсуліном, у молекулі якого в положенні LysB29 через L-γ-глютамінової кислоти приєднано гексадеканову жирну кислоту (рис. 1) [19].

Результати фармакодинамічних досліджень продемонстрували, що інсулін деглюдек зв'язується з рецептором до людського інсулі-

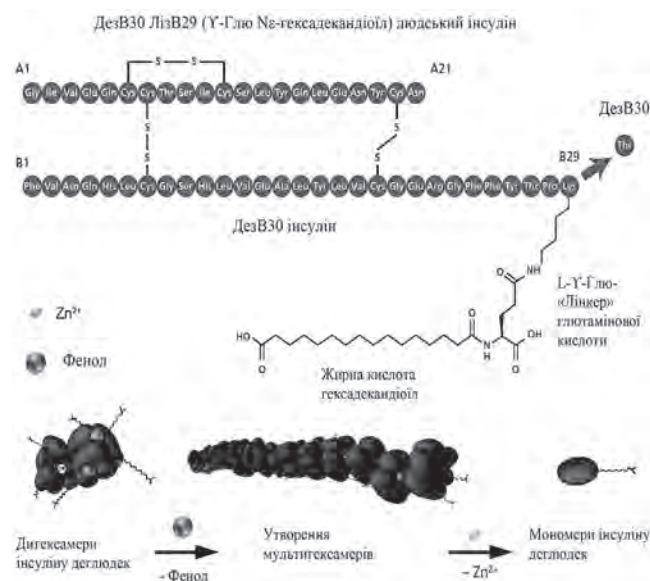


Рис. 1. Інсулін деглюдек. Структура молекули та механізм пролонгації дії [19].

ну, активує фосфорилування тирозину та забезпечує ті ж самі біологічні й фармакологічні ефекти, що й людський інсулін. У розчині для ін'єкцій інсулін деглюдек перебуває в дигексамерному стані. Після підшкірної ін'єкції внаслідок самоасоціації інсулін деглюдек утворює депо розчинних, але стабільних мультигексамерів, які поступово, повільно, з постійною швидкістю розпадаються до мономерів, всмоктуються в кров і забезпечують метаболічні ефекти [19]. За рахунок утворення мультигексамерів період напіввиведення ($t_{1/2}$) деглюдек з підшкірно-жирового депо збільшено до 25,4 години, що вдвічі більше, ніж в аналога базального інсуліну гларгін, і не залежить від введеної дози інсуліну (табл. 1) [20, 21]. За даними еуглікемічного клемпу, цукрознижувальний ефект інсуліну деглюдек у пацієнтів із ЦД1 триває понад 42 години.

За даними еуглікемічного дослідження, тривалість цукрознижувального ефекту інсуліну деглюдек у пацієнтів із ЦД1 перевищує 42 години для всіх трьох дозувань інсуліну (0,4 МО/кг, 0,6 МО/кг і 0,8 МО/кг). Закінчення дії інсуліну (глікемія > 8,3 ммоль/л) протягом 42 годин не зареєстровано в жодного пацієнта в групі, що отримувала інсулін деглюдек у дозах 0,6 МО/кг і 0,8 МО/кг, і лише в 3 із 21 пацієнта, які отримували дозу 0,4 МО/кг. Крім цього, профіль глікемії протягом усіх 42 годин залишався плоским, що свідчить про безпечний профіль дії інсуліну деглюдек [22].

Добре відомо, що інсулін із більш передбачуваним цукрознижувальним ефектом забезпечує більшу безпеку в процесі добору дози для досягнення максимально наближеного до нормального рівня глюкози в крові [23]. Передбачуваність цукрознижувальної дії інсулінів оцінюють за коефіцієнтом варіативності

(КВ) фармакодинаміки. У рандомізованому подвійному сліпому в паралельних групах дослідженні за участю пацієнтів із ЦД1 порівнювали КВ інсулінів деглюдек і гларгін. За даними 24-годинного еуглікемічного клемпу, КВ цукрознижувального ефекту інсуліну деглюдек був у чотири рази нижчим, ніж в інсуліну гларгін, — 20% проти 82%. Крім того, такий низький КВ інсуліну деглюдек зберігався протягом цілої доби, тоді як варіативність дії інсуліну гларгін була значно вищою починаючи з 6-8-ї години та досягала максимуму через 14-16 годин після введення (рис. 2) [23].

Поєднання ультратривалого, безпечного та постійного профілю дії з мінімальною варіативністю ефекту дозволяє досягати рекомендованих показників глікемії з мінімальним ризиком гіпоглікемій і можливістю гнучкого режиму введення інсуліну деглюдек.

Ефективність і безпеку інсуліну деглюдек було досліджено в програмі клінічних досліджень BEGIN® за участю понад 6000 пацієнтів із ЦД1 і ЦД2. Це дозволило оцінити ефективність і безпеку інсуліну деглюдек в усіх варіантах лікування діабету — ініціація інсулінотерапії базальним інсуліном за ЦД2, комбінація базального інсуліну з пероральними цукрознижувальними засобами за ЦД2 і застосування у складі базально-болюсного режиму інсулінотерапії за ЦД1 і ЦД2.

Необхідно відзначити, що згідно з вимогами Управління з контролю продуктів і ліків (FDA США) у процесі розробки нових препаратів інсуліну новий препарат необхідно порівнювати з інсуліном, який вже використовується для лікування хворих на ЦД. Причому обидва інсуліни в передреєстраційних дослідженнях мають застосовуватися в одному й тому ж режимі, а титрування дози обох інсулі-

Таблиця 1. Результати рандомізованого подвійного сліпого перехресного дослідження фармакокінетики інсулінів деглюдек і гларгін у пацієнтів із ЦД1 (еуглікемічний клемп) [20]

Показник	Інсулін деглюдек			Інсулін гларгін		
Доза інсуліну	0,4 МО/кг	0,6 МО/кг	0,8 МО/кг	0,4 МО/кг	0,6 МО/кг	0,8 МО/кг
Період напіввиведення (години)	25,9	27,0	23,6	11,5	12,9	11,9
Середній період напіввиведення (години)	25,4			12,1		

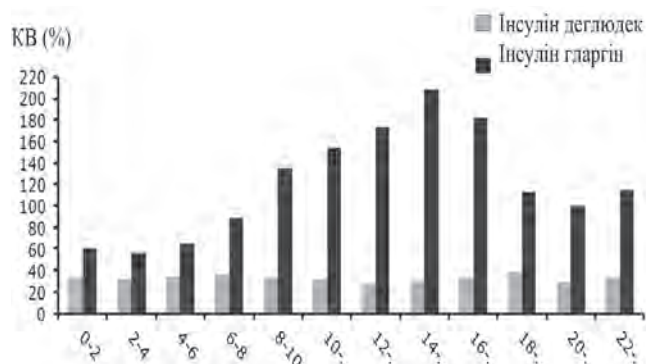


Рис. 2. Варіативність дії інсулінів деглюдек і гларгін [19].

нів має проводитися до однакових показників глікемії, які узгоджуються під час розробки протоколу дослідження. Дизайн таких досліджень отримав назву «лікування до досягнення мети» (treat to target trial). Усі дослідження інсуліну деглюдек проводилися згідно із цим дизайном, і як препарат порівняння в дослідженнях використовувався інсулін гларгін. Отже, пацієнти в дослідженнях рандомізовано отримували інсулін деглюдек та інсулін гларгін 1 раз на добу, титрування дози інсулінів проводилось для досягнення однакового рівня HbA1c. Це дозволило довести, що за ефективністю інсулін деглюдек не поступається інсуліну гларгін, і з'ясувати, що безпека застосування інсуліну деглюдек більша, тобто ризик розвитку гіпоглікемій — менший (табл. 2).

Метааналіз клінічних досліджень фази 3а, в яких порівнювалися інсуліни деглюдек і гларгін, показав, що на тлі застосування інсуліну деглюдек вірогідно знижується частота всіх підтверджених і нічних підтверджених гіпоглікемій (рис. 3) [33].

Серед пацієнтів із ЦД2 на тлі застосування інсуліну деглюдек частота всіх гіпоглікемій і частота нічних підтверджених гіпоглікемій

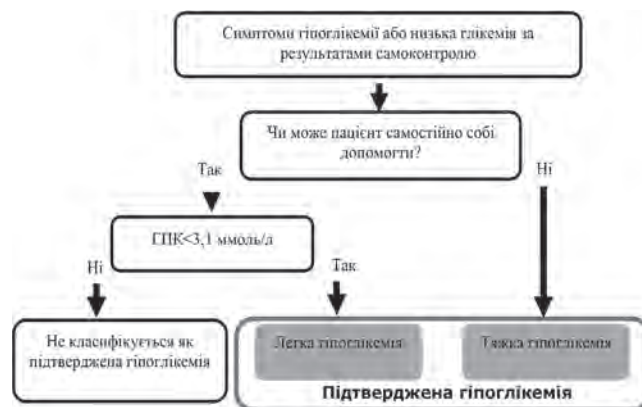


Рис. 3. Визначення підтвердженої гіпоглікемії в клінічних дослідженнях інсуліну деглюдек (фаза 3а) [33]: ГПК — рівень глюкози в плазмі крові.

(з 00:01 до 05:59) була вірогідно ($p < 0,05$) меншою на 17% і 32% відповідно порівняно з інсуліном гларгін. Ризик розвитку гіпоглікемії був ще нижчим у період стабільної дози інсуліну (по закінченні титрування) [33].

У пацієнтів із ЦД2, які вперше отримували інсулін, на тлі застосування інсуліну деглюдек вірогідно ($p < 0,05$) знижувалася частота всіх підтверджених гіпоглікемій (на 17%), нічних підтверджених (на 36%) і тяжких гіпоглікемій (на 86%) порівняно з інсуліном гларгін.

Таблиця 2. Клінічні дослідження інсуліну деглюдек (фаза 3а)

Назва дослідження	Тип діабету та режим лікування	Тривалість (тижні)	Препарат порівняння	Не нижче за зниження HbA1c	Нижчий рівень ГПН на тлі застосування деглюдек	Співвідношення ризику деглюдек / препарат порівняння	
						усі підтверджені гіпоглікемії	нічні гіпоглікемії****
ONCE LONG [25]	ЦД2 базальний	52	деглюдек vs. гларгін	так	так*	0,82	0,64*
LOW VOLUME [26]	ЦД2 базальний	26	деглюдек 200 МО vs. гларгін	так	так*	0,86	0,64
ONCE Asia [27]	ЦД2 базальний (Азія)	26	деглюдек vs. гларгін	так	так	0,82	0,62
EARLY [28]	ЦД2 базальний	26	деглюдек vs. сітагліптин	так*	так*	3,81**	1,93
FLEX [29]	ЦД2 базальний	26	деглюдек гнучкий vs. гларгін	так	так*	1,03	0,77
Basal-bolus (BB) [30]	ЦД2 базально-болюсний	52	деглюдек vs. гларгін	так	так	0,82*	0,75*
Basal-bolus (BB) T1 LONG [31]	ЦД1 базально-болюсний	52	деглюдек vs. гларгін	так	так	1,07	0,75*
FLEX T1 [32]	ЦД2 базально-болюсний	26	деглюдек гнучкий vs. гларгін	так	так	1,03	0,60*

Примітки: * — вірогідна різниця на користь інсуліну деглюдек ($p < 0,005$); ** — вірогідна різниця на користь препарату порівняння ($p < 0,005$); підтверджена гіпоглікемія — тяжка гіпоглікемія (пацієнт потребує допомоги третьої особи) та/або глікемія 3,1 ммоль/л незалежно від наявності симптомів гіпоглікемії; нічна гіпоглікемія — епізод гіпоглікемії вночі між 00:01 і 05:59 (включно); ГПН — рівень глюкози в плазмі крові натще; деглюдек гнучкий — гнучкий режим введення інсуліну деглюдек, коли пацієнти примусово мали вводити інсулін з інтервалами 8-40 годин між ін'єкціями.

Ризик розвитку гіпоглікемії був вірогідно ($p < 0,05$) ще нижчим у період стабільної дози інсуліну [33].

Серед пацієнтів із ЦД1 відносний ризик усіх підтверджених гіпоглікемій для порівняння «інсулін деглюдек / інсулін гларгін» становив 1,10 (невірогідно), а в період стабільної дози інсуліну — 1,02 (невірогідно). Відносний ризик розвитку підтвердженої нічної гіпоглікемії для інсуліну деглюдек був нижчим і становив 0,83 (невірогідно); у період стабільної дози інсуліну частота підтвердженої нічної гіпоглікемії для інсуліну деглюдек була вірогідно на 25% меншою [33].

На 76-му конгресі Американської діабетологічної асоціації (10-14 червня 2016 р., Новий Орлеан, США) було представлено результати двох рандомізованих подвійно-сліпих перехресних досліджень інсулінів деглюдек і гларгін у пацієнтів із ЦД1 (SWITCH 1) [34] і ЦД2 (SWITCH 2) [35]. Дослідження тривали 64 тижні, пацієнтів було рандомізовано на 2 групи, протягом 32 тижнів (16 тижнів — період добору дози, 16 тижнів — період стабільної дози) пацієнти однієї групи отримували інсулін деглюдек, пацієнти другої — інсулін гларгін, після чого інсуліни в групах змінювались. Первинною кінцевою точкою досліджень була частота тяжких гіпоглікемій або симптоматичних підтверджених гіпоглікемій (рівень глюкози в плазмі крові $< 3,1$ ммоль/л). Застосування інсуліну деглюдек порівняно з інсуліном гларгін у пацієнтів із ЦД1 забезпечило вірогідне зниження ($p < 0,05$) частоти тяжких і симптоматичних підтверджених гіпоглікемій на 11%, нічних тяжких і симптоматичних підтверджених гіпоглікемій — на 36% у період стабільної дози інсуліну та всіх тяжких гіпоглікемій — на 35% впродовж періоду стабільної дози та всього періоду застосування інсуліну деглюдек [34]. Серед хворих на ЦД2 застосування інсуліну деглюдек порівняно з інсуліном гларгін вірогідно ($p < 0,05$) знижує частоту тяжких і симптоматичних підтверджених гіпоглікемій на 30% у період стабільної дози та на 23% впродовж усього періоду застосування, нічних тяжких і симптоматичних підтверджених гіпоглікемій — на 42% у період стабільної дози та на 25% впродовж усього періоду застосування. Частота всіх тяжких гіпоглікемій вірогідно ($p < 0,05$) знижувалась

на тлі застосування інсуліну деглюдек на 46% впродовж періоду стабільної дози та на 51% впродовж усього періоду застосування [35].

З метою перевірки можливості застосування інсуліну деглюдек у зручнішому для пацієнта режимі у дослідженнях FLEX T1 і FLEX вивчали можливість застосування інсуліну деглюдек у режимі гнучкого введення: у дослідженні пацієнти мали примусово змінювати час введення інсуліну з інтервалами між ін'єкціями по 8-12 і 36-40 годин (табл. 3) [29, 32].

Таблиця 3. Гнучкий режим введення інсуліну деглюдек [29, 32]

День тижня	ПОН	ВІВ	СЕР	ЧЕТ	П'ЯТ	СУБ	НЕД	ПОН
Час введення інсуліну	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір	Вечір	Ранок
Інтервал між ін'єкціями	36-40	8-12	36-40	8-12	36-40	24	8-12	

Гнучкий режим введення інсуліну деглюдек забезпечує не меншу ефективність (зниження HbA1c) і безпеку (подібна частота підтверджених гіпоглікемій), ніж введення інсуліну гларгін 1 раз на день в один і той самий час доби. Додатково у хворих на ЦД2 гнучкий режим введення інсуліну деглюдек, на відміну від застосування інсуліну гларгін, сприяє більшому зниженню глікемії натще [29], а в пацієнтів із ЦД1 — вірогідно знижує ризик розвитку нічних гіпоглікемій [32].

Згідно з результатами досліджень фази 3а, в пацієнтів із ЦД1 добова доза базального інсуліну та загальна добова доза (МО/кг) у групі інсуліну деглюдек наприкінці дослідження були в середньому на 10% меншими, ніж у групі інсуліну гларгін [30, 32]. Тому пацієнтам із ЦД1 для переведення з інших інсулінів (надто тим, хто застосовує базальний інсулін у режимі два рази на добу або має рівень HbA1c $< 8,0\%$) для зниження ризику гіпоглікемії рекомендовано зменшувати початкову дозу інсуліну деглюдек, а потім індивідуально її титрувати.

Інсулін деглюдек дозволено для лікування дорослих, підлітків і дітей віком від 1 року із ЦД. У пацієнтів із ЦД1 інсулін деглюдек слід вводити один раз на день у поєднанні з прандіальним швидкодіючим інсуліном. У пацієнтів із ЦД2 інсулін деглюдек можна застосовувати в монотерапії, у комбінації з пероральними цукрознижувальними засобами, агоністами рецепторів ГПП-1 або болісним інсуліном.

Ефективність і безпеку всіх варіантів терапії перевірено в клінічних дослідженнях фаз 3а і 3б. Рекомендована початкова доза інсуліну деглюдек для пацієнтів із ЦД2, які раніше не застосовували інсуліну, становить 10 МО один раз на день із наступним індивідуальним титруванням дози. У пацієнтів із надмірною масою тіла або ожирінням або значною інсулінорезистентністю може виникнути потреба в більшій початковій дозі [36].

Пацієнтів із ЦД1 або ЦД2 можна переводити з інших базальних інсулінів на інсулін деглюдек. У цих випадках у хворих на ЦД1 доза інсуліну деглюдек визначається індивідуально. Можливо, необхідно буде знизити дозу базального інсуліну на 20%, якщо пацієнт отримував дві ін'єкції базального інсуліну на добу. Також рекомендується знизити початкову дозу інсуліну деглюдек у пацієнтів із ЦД1, які отримували базальний інсулін в одній ін'єкції на добу і мають наблизений до рекомендованого рівень HbA1c (<8%). Пацієнтів із ЦД2 можна переводити на інсулін деглюдек з іншого базального інсуліну, не змінюючи дозу. Якщо пацієнт отримував дві ін'єкції базального інсуліну на добу, для попередження розвитку гіпоглікемії також бажано знизити дозу базального інсуліну на 20%. Протягом декількох тижнів після переведення з іншого базального інсуліну необхідно ретельно контролювати стан пацієнтів і перевіряти глікемію натще. Необхідно враховувати, що рівноважна концентрація інсуліну деглюдек у крові (стан, коли кількість одиниць введеного інсуліну відповідає кількості одиниць, що абсорбувались з-під шкіри) спостерігається на 3-5-у добу після переходу пацієнта на новий інсулін. Впродовж цього періоду пацієнти можуть відзначати більший рівень глюкози в крові, але це не є приводом до збільшення дози, про що пацієнтам необхідно повідомляти. Водночас після досягнення стабільної добової дози інсуліну деглюдек може виникнути потреба в зменшенні дози прандіального інсуліну. Крім того, необхідно також буде знизити дози прандіального інсуліну, аби зменшити ризик гіпоглікемії протягом дня в тих випадках, коли пацієнт досягає максимально наблизеного до нормального показника глікемії натще (4,0-5,0 ммоль/л) [36]. Саме такі показники глікемії натще застосовувалися пацієнтами

в клінічних дослідженнях інсуліну деглюдек із дизайном «лікування до досягнення мети».

Титрування дози інсуліну деглюдек для досягнення індивідуальних цілей у хворих на ЦД1 і ЦД2 можна проводити один раз на тиждень за показником глікемії натще. Для цього розраховують середню глікемію натще за два попередні дні та дозу інсуліну деглюдек збільшують на 2 одиниці, якщо показники пацієнта перевищують рекомендовані, або зменшують на 2 одиниці, якщо показники пацієнта менші від рекомендованих. У разі, коли пацієнт досягає індивідуальної рекомендованої глікемії натще, дозу не змінюють [36].

Нерегулярне введення базального інсуліну пацієнтами із ЦД1 і ЦД2 призводить до зміни концентрації інсуліну в крові, проте за умов застосування базального інсуліну, такого як деглюдек, із тривалішим періодом напіввивидення та повільнішою абсорбцією з підшкірного депо, перепад концентрації інсуліну в крові буде не таким вираженим. Інсулін деглюдек рекомендовано вводити один раз на день, бажано в один і той самий час. Утім у деяких випадках, коли введення в той самий час доби є неможливим, інсулін деглюдек можна вводити в інший час за умови забезпечення інтервалу між ін'єкціями щонайменше 8 годин. Цю концепцію було перевірено в пацієнтів із ЦД1 і ЦД2, яких інструктували вводити інсулін деглюдек із різними інтервалами між ін'єкціями — від 8 до 40 годин, на відміну від інсуліну гларгін, який вводився в один і той самий час щодня [29, 32]. У дослідженнях було доведено, що навіть за нерегулярного введення інсуліну деглюдек забезпечує ефективний контроль глікемії та низький рівень гіпоглікемій — не гірший за інсулін гларгін. Тобто, у разі коли пацієнт забув або був змушений пропустити ін'єкцію інсуліну деглюдек, йому необхідно ввести інсулін одразу, що йно з'явиться така можливість, а потім повернутися до режиму введення один раз на добу за умови дотримання інтервалу між ін'єкціями щонайменше 8 годин [36].

Отже, інсулін деглюдек є аналогом базального інсуліну, який має відмінний від усіх інших базальних інсулінів новий механізм пролонгації дії. Завдяки повільній і постійній абсорбції з підшкірного депо інсулін деглюдек забезпечує ультратривалу цукрознижувальну

дію з пласким профілем і низькою варіативністю. Інсулін деглюдек слід вводити один раз на добу, але за потреби можна вводити в різний час доби з інтервалом між ін'єкціями щонайменше 8 годин — за таких умов ефективність і безпека режиму не порушуються.

Введення інсуліну деглюдек (Тресіба®) у клінічну практику розширює можливості досягнення більш жорсткого контролю глікемії за ЦД з істотним зниженням ризику усіх гіпоглікемій і надає можливості пацієнтам у виборі гнучкішого режиму інсулінотерапії порівняно з традиційними базальними аналогами інсуліну. У свою чергу, надійний контроль глікемії — запорука поліпшення тривалості та якості життя пацієнта й зменшення витрат на лікування хронічних ускладнень ЦД.

Список використаної літератури

- Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M., Peters L., Tsapas A., Wender R., Matthews D.R. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. — 2015. — 38. — p. 140-149.
- Devries J.H., Snoek F.J., Heine R.J. Persistent poor glycaemic control in adult type 1 diabetes: a closer look at the problem // *Diabet. Med.* — 2004. — 21 (12). — p. 1263-8.
- Kilpatrick E.S., Das A.K., Orskov C., Berntorp K. Good glycaemic control: an international perspective on bridging the gap between theory and practice in type 2 diabetes // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2008. — 24 (9). — p. 2651-61.
- Kunt T., Snoek F.J. Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* — 2009. — p. 6-10.
- Rakel R.E. Improving patient acceptance and adherence in diabetes management: a focus on insulin therapy // *Adv. Ther.* — 2009. — 26. — p. 838-46.
- Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 359. — p. 1577-89.
- Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Цукровий діабет 2 типу. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21.12.2012 № 1118.
- Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: Цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 29.12.2014 № 1021.
- Протокол надання медичної допомоги дітям хворим на цукровий діабет. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27.04.2006 № 254.
- Ford E.S., Li C., Little R.R. et al. Trends in A1C concentrations among U.S. adults with diagnosed diabetes from 1999 to 2004 // *Diabetes Care*. — 2008. — 31. — p. 102-04.
- Kilpatrick E.S., Das A.K., Orskov C. et al. Good glycaemic control: an international perspective on bridging the gap between theory and practice in type 2 diabetes // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2008. — 24. — p. 2651-61.
- Johnston S.S., Conner C., Aagren M. et al. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2011. — 34. — p. 1164-70.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group // *Am. J. Med.* — 1991. — 90. — p. 450-9.
- Desouza C.V., Bolli G.B., Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events // *Diabetes Care*. — 2010. — 33. — p. 1389-94.
- Adler G.K., Bonyhay I., Failing H. et al. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control // *Diabetes*. — 2009. — 58. — p. 360-6.
- Segel S.A., Paramore D.S., Cryer P.E. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes // *Diabetes*. — 2002. — 51. — p. 724-33.
- Peyrot M., Barnett A.H., Meneghini L.F. et al. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study // *Diabet. Med.* — 2012. — 29. — p. 682-9.
- Randluf J., Poulsen J.U. How much do forgotten insulin injections matter to hemoglobin A1c in people with diabetes? A simulation study // *J. Diabetes Sci Technol.* — 2008. — 2. — p. 229-35.
- Jonasson I., Havelund S., Hoeg-Jensen T., Steensgaard D.B., Wahlund P., Ribel U. Design of the Novel Protraction Mechanism of Insulin Degludec, an Ultra-long-Acting Basal Insulin // *Pharm. Res.* — 2012. — 29 (8). — p. 2104-2114.
- Heise T., Hövelmann U., Nosek L., Böttcher S.G., Granhall C., Haahr H. Insulin degludec has a two-fold longer half-life and a more consistent pharmacokinetic profile than insulin glargine. In: Abstracts of the 47th Annual Meeting of the EASD, Lisbon 2011 // *Diabetologia*. — 2011. — 54 (Suppl 1). — p. 425.
- Haahr H., Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance // *Clin. Pharmacokinet.* — 2014. — 53. — p. 787-800.
- Kurtzhals P., Heise T., Strauss H.M. et al. Multi-hexamer formation is the underlying mechanism behind the ultra-long glucoselowering effect of insulin degludec // *Diabetologia*. — 2011. — 54 (Suppl 1). — S426.
- Heise T., Hermanski L., Nosek L. et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* — 2012. — 14. — p. 859-64.
- US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention (Draft guidance), 2008. Available at www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071624.pdf. Last accessed 1 May 2012.
- Zinman B., Philis-Tsimikas A., Cariou B. et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: A 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long) // *Diabetes Care*. — 2012. — 35. — p. 2464-71.
- Gough S., Bhargava A., Jain R. et al. Low volume insulin degludec 200 U/ml once-daily improves glycemic control similar to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN™ LOW VOLUME trial // *Diabetes Care*. — 2013. — 36. — p. 2536-42.
- Onishi Y., Iwamoto Y., Yoo S.J. et al. Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, Pan-Asian, treat-to-target trial // *J. Diab. Invest.* — 2013. — 4. — p. 605-12.
- Philis-Tsimikas A., Del Prato S., Satman I. et al. Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents // *Diabetes Obes. Metab.* — 2013. — 15. — p. 760-6.
- Meneghini L., Atkin S., Gough S. et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallelgroup, treat-to-target trial in people with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2013. — 36. — p. 858-64.
- Garber A.J., King A.B., Del Prato S. et al., on behalf of the NN1250-3582 (BEGIN® BB T2D) Trial Investigators. The BEGIN® Basal-Bolus Type 2 Trial: Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine for basal-bolus therapy in type 2 diabetes: a 52-week, phase 3, randomised, parallelgroup, multinational, treat-to-target trial // *Lancet*. — 2012. — 379. — p. 1498-507.
- Heller S., Buse J., Fisher M. et al., on behalf of the NN1250-3583 (BEGIN® BB T1) Trial Investigators. The BEGIN® Basal-Bolus

- Type 1 Trial: Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus therapy with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 52 week, phase 3, randomised, open-label, multicentre, treat-to-target trial // *Lancet*. — 2012. — 379. — p. 1489-97.
32. Mathieu C., Hollander P., Miranda-Palmer B. et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen versus insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN®: Flex T1): a 26-week, randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — 98. — p. 1154-62.
 33. Ratner R., Gough S.C., Mathieu C. et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials // *Diabetes Obes. Metab.* — 2013. — 15. — p. 175-84.
 34. Lane W.S., et al. SWITCH 1: Reduced Hypoglycemia with Insulin Degludec (IDeg) vs. Insulin Glargine (IGlar), Both U100, in Patients with T1D at High Risk of Hypoglycemia: A Randomized, Double-Blind, Crossover Trial. ADA 76th Scientific Sessions, 2016, Abstract 87-LB35.
 35. Wysham C.H. SWITCH 2: Reduced Hypoglycemia with Insulin Degludec (IDeg) vs. Insulin Glargine (IGlar), Both U100, in Patients with T2D at High Risk of Hypoglycemia: A Randomized, Double-Blind, Crossover Trial. ADA 76th Scientific Sessions, 2016, Abstract 90-LB36.
 36. Vora J., Cariou B., Evans M. et al. Clinical use of insulin degludec // *Diabetes Research and Clinical Practice*. — 2015. — Vol. 109, Issue 1. — P. 19-31.

(Надійшла до редакції 12.10.2016 р.)

Инсулин деглюдек – новые возможности и решения в лечении пациентов с сахарным диабетом

Л.К. Соколова¹

Г.В. Островерхова²

¹ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

²Представительство компании «Ново Нордиск» (Дания) в Украине и Молдавии

Резюме. Инсулин является наиболее эффективным для достижения компенсации сахарного диабета. Аналоги инсулина длительного действия гларгин и детемир, в отличие от инсулина НПХ, позволяют улучшить гликемический контроль с меньшим риском гипогликемий. Однако страх развития гипогликемии и сложность режима инсулинотерапии до сих пор остаются основными барьерами на пути своевременной инициации и интенсификации инсулинотерапии. Инсулин деглюдек (Тресиб) относится к новому поколению аналогов инсулина с ультрадлительным действием.

Инновационный механизм пролонгации действия инсулина обеспечивает длительность его сахароснижающего эффекта более 42 часов с минимальной вариабельностью действия на протяжении суток. Постоянный профиль действия инсулина деглюдек обеспечивает меньший риск развития гипогликемии по сравнению с инсулином гларгин и предоставляет возможность применения гибкого режима введения, что увеличивает приверженность пациента назначенному лечению. Таким образом, применение инсулина деглюдек в рутинной клинической практике предоставляет дополнительные преимущества в лечении пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин деглюдек, инсулин гларгин.

Insulin degludec — new possibilities and solutions in Diabetes Mellitus patients treatment

L.K. Sokolova¹

G.V. Ostroverkhova²

¹GI «Institute of Endocrinology and Metabolism named after V.P. Komissarenko NAMS of Ukraine»

²Representative office of Novo Nordisk (Denmark) in Ukraine and Moldova

Abstract. Insulin is most effective treatment for compensation of Diabetes Mellitus. Long-acting insulin analogues glargine and detemir in comparison with NPH provide better glycaemic control in Diabetes Mellitus with lower risk of hypoglycaemia. However, the fear of hypoglycaemia and complexity of insulin treatment persist the main barriers of insulin initiation and intensification still now. Insulin degludec (Tresiba) is new generation of insulin analogues with ultra-long duration of action. Innovative mechanism of prolongation of insulin action ensures the duration of its hypoglycaemic action for more than 42 hours with minimum variability during twenty-four hours. Constant profile of insulin degludec action provides lower risk of hypoglycaemia in comparison with insulin glargine and allows the patient to follow flexible insulin injections regimen; this increases the compliance of the patient to the treatment. Thereby the use of insulin degludec in routine clinical practice provides an advantage in the treatment of Diabetes Mellitus.

Keywords: Diabetes Mellitus, insulin degludec, insulin glargine.

Клинические исследования по применению инсулинового инфузионного дозатора («инсулиновой помпы») для лечения сахарного диабета 1-го типа

И.П. Пастер,
Л.К. Соколова,
Н.Д. Тронько

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Представлена информация о клинических исследованиях по применению инсулинового инфузионного дозатора («инсулиновой помпы») для лечения сахарного диабета 1-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, инсулиновый инфузионный дозатор («инсулиновая помпа»), клинические исследования.

Актуальность проблемы сахарного диабета

Сахарный диабет (СД) представляет важную медицинскую и социальную проблему современного общества, что обусловлено значительным ростом распространенности этого заболевания [1]. СД занимает третье место в мире среди неинфекционных заболеваний после сердечно-сосудистых и онкологических.

Почти 100 лет основной терапевтический подход ограничивается лечением симптомов СД при помощи заместительной инсулинотерапии.

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: pasteur@ukr.net

© И.П. Пастер, Л.К. Соколова, Н.Д. Тронько

Результаты исследования «Diabetes Control and Complications Trial» показали, что жесткая регуляция уровня глюкозы в крови при интенсивной инсулинотерапии приводит к значительному повышению риска тяжелых гипогликемических реакций, таких как приступы и кома, и не исключает вероятности развития вторичных деструктивных осложнений (нефропатии, нейропатии, ретинопатии и сердечно-сосудистой патологии) [2].

Наиболее адекватным, близким к имитации физиологической секреции инсулина является режим интенсифицированной (интенсивной) инсулинотерапии, которая может проводиться

в виде многократных инъекций или с использованием специальных дозаторов [1].

Инсулиновый инфузионный дозатор, или «инсулиновая помпа» (ИП) — это электромеханическое устройство с базисно-болюсным принципом подкожного введения инсулина короткой (ультракороткой) продолжительности действия [1]. Интенсивная инсулинотерапия с помощью ИП позволяет значительно легче достичь целей лечения — индукции метаболических эффектов, сходных с секрецией эндогенного инсулина у здоровых людей. Оптимизация доз инсулина вместе с контролем гликемии, правильным подсчетом количества углеводов, оптимизацией образа жизни и физической активности обеспечивают достижение лучших показателей гликемии, поддержание более стойкой компенсации СД и расширение возможностей ведения более активного образа жизни.

Предметом данного обзора является информация о клинических исследованиях (КИ) по применению инсулинового инфузионного дозатора («инсулиновой помпы») для лечения сахарного диабета 1-го типа (СД1).

Клинические исследования по применению инсулинового инфузионного дозатора («инсулиновой помпы») для лечения сахарного диабета 1-го типа

Анализ КИ по применению ИП для лечения СД1 проведен по базе данных официального сайта ClinicalTrials.gov, который по состоянию на 12 октября 2015 года дал 254 записи под ключевую фразу «Type I Diabetes & Insulin Pump» [3]. Из этой выборки 135 КИ имели статус «завершено» (исследование завершено нормально, участников больше не обследуют

и не лечат, т.е. имел место последний визит последнего пациента), а в 30 из них были указаны публикации с номером NCT (уникальный идентификационный код, который дается каждому КИ, зарегистрированному на ClinicalTrials.gov., и который включает 8-значное число).

ClinicalTrials.gov — это веб-ресурс, который был разработан под эгидой Министерства здравоохранения и социальных служб США (U.S. Department of Health and Human Services) совместно с Национальным институтом здоровья (National Institute of Health) и Управлением по продовольствию и медикаментам (Food and Drug Administration) [3]. В настоящее время веб-сайт ClinicalTrials.gov поддерживает Национальная медицинская библиотека (National Library of Medicine) Национального института здоровья без привлечения средств от коммерческих организаций.

ClinicalTrials.gov предоставляет свободный доступ к информации о КИ по проверке эффективности экспериментальных препаратов для лечения широкого спектра серьезных или угрожающих жизни заболеваний и состояний [3]. Информация о КИ появляется на веб-сайте в момент их начала и постоянно обновляется спонсорами или главными исследователями на протяжении всего исследования. После регистрации на сайте информация о КИ не удаляется. В некоторых случаях результаты представляются после окончания КИ.

Для анализа нами были отобраны 30 КИ по применению ИП для лечения СД1, для которых по состоянию на 31 октября 2015 г. уже были опубликованы результаты на сайте www.ClinicalTrials.gov или в научных журналах (таблица).

Таблица. Клинические исследования по применению инсулинового инфузионного дозатора («инсулиновой помпы») для лечения сахарного диабета 1-го типа

NN	Характеристика клинического исследования
1	1. Safety and Efficacy of Insulin Aspart Versus Insulin Lispro in Insulin Pumps in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. 2. NCT00097071 (ANA-2181) // 10.2004-05.2006 // Завершено // 10.2014. 3. Novo Nordisk Clinical Trial Call Center (43 units), United States) // —. 4. Global Clinical Registry, 1452 (Novo Nordisk A/S) — study director // Novo Nordisk A/S . 5. Непрерывная подкожная инфузия инсулина Lispro (Humalog®) и инсулина Aspart (NovoLog®) (299 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое параллельное исследование безопасности/эффективности (фаза: III).
2	1. A Randomized Cross-Over Single Centre Study Comparing the Effects of Intraperitoneal Insulin Administration to Subcutaneous Insulin Administration in Type 1 Diabetes Mellitus Patients. 2. NCT00286962 (IC-06-01-SL, 04.0211p) // 02.2006-04.2008 // Завершено // 04.2008. 3. Isala Klinieken, Zwolle, Netherlands // Medtronic . 4. Henk J. Bilo, M.D., Ph.D. (Isala Clinics, Medical Research Foundation, Zwolle, Netherlands) // Medical Research Foundation, Zwolle, The Netherlands . 5. Внутривентрикулярная инфузия инсулина с помощью имплантируемого инсулинового инфузионного дозатора (24 субъекта) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование безопасности/эффективности (фаза: III).

NN	Характеристика клинического исследования
3	1. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). 2. NCT00360815 (N01-DK-6-2204-A) // 08.1983-04.1993 // Завершено // 03.2010. 3. University of California, La Jolla, California, United States / Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, United States / University of South Florida College of Medicine, Tampa, Florida, United States / Northwestern University, Chicago, Illinois, United States / DCCT Central Autonomic Coding Unit, Springfield, Illinois, United States / University of Iowa, Iowa City, Iowa, United States / University of Maryland, Baltimore, Maryland, United States / George Washington University, Biostatistics Center, Rockville, Maryland, United States / Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, United States / Joslin Diabetes Center, Inc., Boston, Massachusetts, United States / University of Michigan, Sattelite-Henry Ford Hospital, Ann Arbor, Michigan, United States / Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan, United States / DCCT Central ECG Reading Unit, Minneapolis, Minnesota, United States / DCCT Central Biochemistry Laboratory, Minneapolis, Minnesota, United States / DCCT Central Nutrition Coding Unit, Minneapolis, Minnesota, United States / International Diabetes Center, Minnesota, United States / University of Minnesota, Minnesota, United States / Mayo Foundation, Minnesota, United States / Backup DCCT Central HbA1c Lab, Columbia, Missouri, United States / University of Missouri, Columbia, Missouri, United States / Washington University at St. Louis, Columbia, Missouri, United States / University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, New Mexico, United States / Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, United States / Cornell University Medical College, The New York Hospital, New York, New York, United States / Case Western Reserve University, Lakeside Hospital, Cleveland, Ohio, United States / University of Pennsylvania, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania, United States / DCCT Central Neurobehavioral Coding Unit, Pittsburgh, Pennsylvania, United States / University of Pittsburgh, Children's Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania, United States / Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina, United States / University of Tennessee, Memphis, Tennessee, United States / Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, United States / Vanderbilt University, Diabetes Research and Training Center, Nashville, Tennessee, United States / University of Texas, Dallas, Texas, United States / University of Washington, Seattle, Washington, United States / DCCT Central Ophthalmologic Reading Unit, Fundus Photo Reading Center, Madison, Wisconsin, United States / University of Washington (British Columbia Satellite), Vancouver, British Columbia, Canada / University of Western Ontario, London, Ontario, Canada / University of Toronto, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canada // –. 4. Patricia A. Cleary, M.S. (George Washington University, Washington, District Columbia, United States) // National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 5. Интенсивная инсулинотерапия с помощью внешнего инсулинового инфузионного дозатора (1441 субъект) // лечение // рандомизированное открытое параллельное исследование безопасности/эффективности (фаза: II).
4	1. The STAR 3 Study – A Prospective, Randomized, Two-Arm Study to Compare the Efficacy of the MiniMed Paradigm REAL-Time System Versus Multiple Daily Injections (MDI) in Subjects Naive to Insulin Pump Therapy. 2. NCT00417989 (CEP179/Z25) // 01.2007-06.2010 // Завершено // 04.2015. 3. Scripps Institute, La Jolla, California, United States / Children's Hospital of Orange County, Orange, California, United States / Barbara Davis Center, University of Colorado, Boulder, Colorado, United States / Yale University, New Haven, Connecticut, United States / Diabetes Research Institute, Miami, Florida, United States / Endocrine Research Solutions, Inc., Roswell, Georgia, United States / Rocky Mountain Diabetes and Osteoporosis Center, Idaho Falls, Idaho, United States / Mid-America Diabetes Associates, Wichita, Kansas, United States / Kentucky Diabetes Endocrinology Center, Lexington, Kentucky, United States / Joslin Clinic, Boston, Massachusetts, United States / DeVos Children's Hospital, Grand Rapids, Michigan, United States / Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, United States / Minnesota International Diabetes Center, St. Louis Park, Minnesota, United States / Children's Hospital of St. Paul, St. Paul, Minnesota, United States / Washington University, St. Louis, Missouri, United States / University of Rochester, Rochester, New York, United States / Mountain Diabetes & Endocrine Center, Asheville, North Carolina, United States / University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, United States / Duke University Medical Center Diabetes Research Clinic, Durham, North Carolina, United States / Diabetes and Obesity Center, East Carolina University, Greenville, North Carolina, United States / Ohio State University, Columbus, Ohio, United States / Oregon Health and Science University, Portland, Oregon, United States / Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania, United States / Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, United States / Utah Diabetes Center, Salt Lake City, Utah, United States / University of Wisconsin Health West, Madison, Wisconsin, United States / Endocrine Research, Inc., Vancouver, British Columbia, Canada / Health Science Center Memorial Hospital of Newfoundland, St. John's, Newfoundland and Labrador, Canada / Kingston General Hospital, Kingston, Ontario, Canada / Toronto General Hospital – UHN, Toronto, Ontario, Canada // –. 4. Stephen N. Davis, M.D. (University of Maryland, Maryland, United States) / William V. Tamborlane, M.D. (Yale University, New Haven, Connecticut, United States) // Medtronic Diabetes. 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с системой непрерывного мониторинга глюкозы в режиме реального времени (485 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое параллельное исследование эффективности (фаза: IV).
5	1. Use of a Real Time Continuous Glucose Monitoring System (RT-CGMS) in Type 1 Diabetes Patients on Continuous Intraperitoneal Insulin Infusion (CIPII). A Feasibility Study. 2. NCT00501072 (07.0644, NL12530.075.06) // 11.2007-04.2008 // Завершено // 04.2008. 3. Diabetes Outpatient Clinic, Isala clinics, Zwolle, Netherlands // –. 4. Henk J. Bilo, M.D., FRCP (Isala Clinics, Diabetes Centre and University Medical Center Groningen, Netherlands) // Medical Research Foundation, The Netherlands. 5. Использование имплантированного инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с системой непрерывного мониторинга глюкозы в режиме реального времени (12 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование безопасности/эффективности (фаза: –).

NN	Характеристика клинического исследования
6	1. Randomized, Cross Over, Controlled, Multi-centric Study to Assess Whether Type 1 Diabetic Patients in Sub-optimal Glycemic Control Can Improve Using the Continuous Glucose Values of the MiniMed Paradigm REAL-Time Insulin Pump System Versus the MiniMed Paradigm Insulin Pump. 2. NCT00598663 (EUR03, ISRCTN09806152) // 01.2008-07.2010 // Завершено // 09.2010. 3. Hospital Hietzing, Vienna, Austria / Steno Diabetes Center, Copenhagen, Denmark / Glostrup Hospital, Glostrup, Denmark / Clinica Pediatrica, Policlinico Umberto I, Rome, Italy / Center Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg, Luxembourg / Groene Hart Ziekenhuis, Gouda, Netherlands / University Children's Hospital, Ljubljana, Slovenia / Hospital Clinic i Universitari, Barcelona, Spain // –. 4. Dr. T. Battelino (University Children's Hospital, Ljubljana, Slovenia) // Medtronic. 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с системой непрерывного мониторинга глюкозы в режиме реального времени (154 субъекта) // – // рандомизированное открытое перекрестное исследование (фаза: IV).
7	1. Multicenter Assessment of the PDA-FIT System in Type 1 Diabetic Patients With Chronic Failure of Intensive Insulin Therapy and Conventional Care. The TELEDIAB-1 STUDY. 2. NCT00629304 (DCIC 07 08) // 09.2007-08.2009 // Завершено // 08.2009. 3. Centre Hospitalier de Belfort Montbéliard, Belfort, France / CHU Jean Minjoz, Besancon, France / CH SUD Francilien, Corbeil Essonnes, France / University Hospital Grenoble, Grenoble, France / CHRU Lille, Lille, France / Hopital Edouard Herriot, Lyon, France / CHU Marseille Hôpitaux Sud, Marseille, France / Chu Montpellier, Montpellier, France / CHU Hôpital Jeanne d'Arc, Nancy, France / CHU Nantes, Nantes, France / Hopital Hotel Dieu, Paris, France / Hopital Saint Louis, Paris, France / Hopital Cochin, Paris, France / Hopital Haut Leveque, Pessac, France / CHU Rennes, Rennes, France / Hopital Bellevue, Saint Etienne, France / Centre Hospitalier Strasbourg, Strasbourg, France / CHU Toulouse, Toulouse, France // University Hospital, Grenoble, Grenoble, France. 4. Pierre Yves Benhamou, M.D., Ph.D. (University Hospital, Grenoble, France) – study chair // Centre d'Etudes et de Recherche pour l'Intensification du Traitement du Diabète. 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с системой электронного журнала, телефонии и телемониторинга (180 субъектов) // профилактика // рандомизированное открытое перекрестное исследование безопасности/эффективности (фаза: III).
8	1. Effect of Closed Loop Glucose Control on Exercise-Associated Hypoglycemia. 2. NCT00831389 (ePID-03) // 01.2009-11.2010 // Завершено // 09.2012. 3. Yale Pediatrics Diabetes Research, New Haven, Connecticut, United States // Juvenile Diabetes Research Foundation. 4. Stuart Weinzierl, M.D. (Yale University, New Haven, Connecticut, United States) // Medtronic Diabetes, Northridge, California, United States. 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с замкнутым контуром (13 субъектов) // – // открытое перекрестное исследование безопасности (фаза: –).
9	1. A Randomised, 2-period Cross-over Study to Assess the Feasibility of Overnight Computer-based Glucose Control Based on Continuous Subcutaneous Glucose Monitoring, and Compare it With Conventional Pump Therapy in Adults With Type 1 Diabetes. 2. NCT00910767 (08/H0308/297) // 02.2009-07.2009 // Завершено // 12.2014. 3. Addenbrooke's Hospital, Cambridge, United Kingdom // Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, United Kingdom / Diabetes UK, London, United Kingdom. 4. Mark Evans, M.D., FRCP (University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom) // University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom. 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с замкнутым контуром (12 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование безопасности/эффективности (фаза: –).
10	1. Treatment Satisfaction of Using OmniPod System Compared With Conventional Insulin Pump in Adults With Type 1 Diabetes. 2. NCT00935129 (rmc005431ctil) // 08.2009-02.2011 // Завершено // 02.2011. 3. Schnider children's medical center, Petach-Tikva, Israel // –. 4. Moshe Phillip (Rabin Medical Center, Petach-Tikva, Israel) // Rabin Medical Center, Petach-Tikva, Israel. 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина (30 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование эффективности (фаза: –).
11	1. Randomised, Two-Period Crossover Study to Assess the Efficacy of Overnight Computer-based Glucose Control Compared With Conventional Pump Therapy Following the Consumption of Alcohol in Adults With Type 1 Diabetes. 2. NCT00944619 (09/H0306/44) // 09.2009-12.2009 // Завершено // 01.2010. 3. Addenbrooke's Hospital, Cambridge, United Kingdom // Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, United Kingdom. 4. Mark Evans, M.D., FRCP (University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom) // University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom. 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с замкнутым контуром (12 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование безопасности/эффективности (фаза: II).

NN	Характеристика клинического исследования
12	1. An Open-label, Single-centre, Randomised, 2-period Cross-over Study to Assess the Efficacy, Safety and Utility of Real-time Continuous Subcutaneous Glucose Monitoring Combined With Overnight Closed-loop Glucose Control in the Home Setting in Comparison With Real-time Continuous Subcutaneous Glucose Monitoring Alone in Adolescents With Type 1 Diabetes on Subcutaneous Insulin Infusion Pump Therapy. 2. NCT01221467 (APCam06) // 06.2012-03.2013 // Завершено // 09.2013. 3. Department of Paediatrics, Weston Paediatric Diabetes Centre, Cambridge, United Kingdom // <i>Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, United Kingdom.</i> 4. – // <i>University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom.</i> 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина на протяжении ночи с замкнутым контуром (17 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование безопасности/эффективности (фаза: II).
13	1. United Kingdom User Evaluation, MiniMed Paradigm® X54 System. 2. NCT01267175 (ETP08-2625) // 01.2009-02.2009 // Завершено // 02.2011. 3. Addenbrookes Hospital, Cambridge, Cambridgeshire, United Kingdom / Royal Bournemouth Hospital, Bournemouth, Dorset, United Kingdom / Kings College Hospital, Denmark Hill, London, United Kingdom / Harrogate District Hospital, Harrogate, N. Yorkshire, United Kingdom / Newcastle General Hospital, Newcastle Upon Tyne, Tyne and Wear, United Kingdom / Guy's Hospital, London, United Kingdom // –. 4. Scott W Lee, MD (Medtronic) – study director // <i>Medtronic Diabetes, Northridge, California, United States.</i> 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с датчиком автоматической остановки базальной подачи инсулина при гипогликемии (31 субъект) // лечение // нерандомизированное открытое одиночное исследование (фаза: IV).
14	1. Inpatient Evaluation of an Automated Closed-Loop Control-to-Range System. 2. NCT01271023 (CTR) // 03.2011-08.2012 // Завершено // 04.2014. 3. Sansum Diabetes Research Institute, Santa Barbara, California, United States / Stanford University, Stanford, California, United States / University of Colorado Health Sciences Center – Barbara Davis, Aurora, Colorado, United States / University of Virginia, Charlottesville, Virginia, United States / Montpellier University Hospital, Montpellier, France / Schneider Children's Medical Center of Israel, Petah Tikva, Israel / University of Padova, Padova, Italy // –. 4. Roy W. Beck, M.D., Ph.D. (Jaeb Center for Health Research) – study director / Howard Zisser, M.D. (William Sansum Diabetes Center) – study chair // <i>Juvenile Diabetes Research Foundation Artificial Pancreas Project Consortium.</i> 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с устройством непрерывного мониторинга глюкозы (57 субъектов) // лечение // открытое одиночное исследование безопасности/эффективности (фаза: I).
15	1. An Open-label, Randomized, Two-way, Cross-over Study to Assess the Efficacy of Dual-hormone Closed-loop Strategy as Compared to Conventional CSII Therapy in Regulating Glucose Levels in Adults With Type-1 Diabetes in the Context of Exercise. 2. NCT01297946 (CLASS-01) // 02.2011 – // Завершено // 01.2012. 3. Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada // <i>McGill University, Montreal, Quebec, Canada / Montreal Children's Hospital of the MUHC, Montreal, Quebec, Canada / Diabète Québec, Quebec, Canada / Medtronic Minimed.</i> 4. Rémi Rabasa-Lhoret, M.D., Ph.D. (Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada) // <i>Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada.</i> 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина и глюкагона с замкнутым контуром (15 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование безопасности/эффективности (фазы: I, II).
16	1. The PIZZA-Salami Trial: Monocentric Randomised Cross-over Study of Carb Counting vs. Carb Plus Fat/Protein Counting Based Insulin Bolus Used for Sensor-augmented Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) in Pediatric Patients. 2. NCT01400659 (PPS2008) // 03.2009-11.2009 // Завершено // 07.2011. 3. – // <i>Medtronic.</i> 4. Olga Kordonouri, M.D. (Kinderkrankenhaus auf der Bult, Gannover, Germany) // <i>Kinderkrankenhaus auf der Bult, Gannover, Germany.</i> 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина (42 субъекта) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование эффективности (фаза: IV).
17	1. Pilot Study 1 of Outpatient Control-to-Range – System and Monitoring Testing. 2. NCT01447979 (2011-A01096-35, JDRF 22-2011-649) // 03.2012-04.2012 // Завершено // 11.2012. 3. Centre d'Investigation Clinique CHU Montpellier, Montpellier, France // <i>University Hospital, Montpellier, France / University of Padova, Padova, Italy / University of California, Santa Barbara, California, United States.</i> 4. Eric Renard, M.D., Ph.D. (University of Montpellier Hospital, Montpellier, France) // <i>University of Virginia, Charlottesville, Virginia, United States.</i> 5. Использование носимого инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с контролем посредством смартфона (5 субъектов) // фундаментальные науки // открытое одиночное исследование безопасности (фаза: 0).

NN	Характеристика клинического исследования
18	1. Pilot Study 1 of Outpatient Control-to-Range - System and Monitoring Testing. 2. NCT01447992 (2433P, JDRF 22-2011-649) // 09.2011-04.2012 // Завершено // 06.2014. 3. Azienda Ospedaliera E Università Degli Study Di Padova, Padova, Veneto, Italy // <i>University of Padova, Padova, Veneto, Italy / University Hospital, Montpellier, France / University of California, Santa Barbara, California, United States.</i> 4. Angelo Avogaro, M.D. (University of Padova Hospital, Padova, Veneto, Italy) // <i>University of Virginia, Charlottesville, Virginia, United States.</i> 5. Использование носимого инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с контролем посредством смартфона (5 субъектов) // лечение // открытое одиночное исследование безопасности (фаза: 0).
19	1. ASPIRE (Automation to Simulate Pancreatic Insulin Response): Pivotal In Home Study to Determine Safety and Efficacy of the LGS Feature in Sensor-augmented Pumps. 2. NCT01497938 (CEP 237) // 12.2011-06.2013 // Завершено // 01.2014. 3. Arkansas Diabetes Clinic and Research Center, Little Rock, Arkansas, United States / AMCR Institute, Inc, Escondido, California, United States / Frank Diabetes Research Institute San Mateo, California, United States / Mills-Peninsula Health Center, San Mateo, California, United States / University of Colorado Denver, Aurora, Colorado, United States / Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, Aurora, Colorado, United States / Metabolic Research Institute, West Palm Beach, Florida, United States / Atlanta Diabetes Associates, Atlanta, Georgia, United States / Physicians Research Associates, Lawrenceville, Georgia, United States / Endocrine Research Solutions, Roswell, Georgia, United States / Rocky Mountains Diabetes and Osteoporosis Center, Idaho Falls, Idaho, United States / Iowa Diabetes and Endocrinology Research Center, Des Moines, Iowa, United States / International Diabetes Center, Minneapolis, Minnesota, United States / Naomie Barrie Diabetes Center, New York, New York, United States / Joslin Diabetes Center, Syracuse, New York, United States / Ohio University College of Osteopathic Medicine, Athens, Ohio, United States / Texas Diabetes, Austin, Texas, United States / Rainier Clinical Research Center, Renton, Washington, United States / University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, United States // –. 4. – // <i>Medtronic Diabetes, Northridge, California, United States.</i> 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с датчиком автоматической остановки базальной подачи инсулина при гипогликемии (247 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое параллельное исследование безопасности/эффективности (фаза: III).
20	1. An Open-label, Randomized Two-way, Cross-over Study to Compare Meal-and-carbohydrate-announcement Strategy Versus Meal-announcement Strategy During Closed-loop Regulation of Glucose Levels in a Morning Meal in Adults With Type-1 Diabetes. 2. NCT01519102 (CLASS-02) // 01.2012-11.2012 // Завершено // 12.2012. 3. Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada // <i>McGill University, Montreal, Quebec, Canada / Montreal Children's Hospital of the MUHC, Montreal, Quebec, Canada.</i> 4. – // <i>Institut de Recherches Cliniques de Montreal, Quebec, Canada.</i> 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора с замкнутым контуром для введения инсулина и глюкагона (12 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование эффективности (фаза: II).
21	1. Reduction of Nocturnal Hypoglycemia by Using Predictive Algorithms and Pump Suspension: An Outpatient Pilot Feasibility and Efficacy Study. 2. NCT01591681 (PSO3, 1R01DK085591-01) // 11.2012-07.2013 // Завершено // 06.2015. 3. Stanford University, Stanford, California, United States / Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, Aurora, Colorado, United States / St. Joseph's Health Care, London, Ontario, Canada // <i>National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.</i> 4. Roy Beck, M.D., Ph.D. (Jaeb Center for Health Research, Tampa, Florida, United States) // <i>In Home Closed Loop Study Group.</i> 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с замкнутым контуром и датчиком автоматической остановки базальной подачи инсулина при гипогликемии (49 субъектов) // профилактика // рандомизированное открытое параллельное исследование безопасности/эффективности (фаза: II).
22	1. Rule-Based Closed Loop System for Type 1 Diabetes Control (<i>brief title</i>). 2. NCT01614496 (PS09/01255) // 06.2012- – // Завершено // 06.2013. 3. Endocrinology and Nutrition Department. Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, Spain // –. 4. – // <i>Corporacion Parc Tauli, Sabadell, Barcelona, Spain.</i> 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для подкожного введения инсулина с замкнутым контуром (–) // – // исследование (фаза: –).
23	1. An Open-label, Three-centre, Randomised, Two-period Crossover Study to Assess the Safety, Efficacy and Utility of Automated Closed-loop Glucose Control in Comparison With Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Combined With Continuous Glucose Monitoring in Adults With Type 1 Diabetes – A Combined Clinical Research Facility and Home Study. 2. NCT01666028 (AP@home02) // 11.2012-11.2013 // Завершено // 12.2014. 3. Medical University of Graz, Graz, Austria / Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss, Germany / Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, United Kingdom // <i>Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, United Kingdom / Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss, Germany / Medical University of Graz, Graz, Austria.</i> 4. Mark Evans, FRCP (UK), M.D. (University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom) / Sabine Arnolds, M.D. (Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss, Germany) / Thomas Pieber, M.D. (Medical University of Graz, Graz, Austria) / Roman Hovorka, Ph.D. (University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom) // <i>University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom.</i> 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для подкожного введения инсулина с замкнутым контуром (18 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование безопасности/эффективности (фаза: II).

NN	Характеристика клинического исследования
24	1. The Impact of Insulin Pump Bolus Calculator and Wireless Communication With Blood Glucose Meter on Metabolic Control in Children With Type 1 Diabetes Mellitus – Randomised Control Trial. 2. NCT01677546 (Bolus-calculator) // 01.2011-07.2012 // Завершено // 08.2012. 3. Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland // –. 4. Agnieszka Szypowska, A. Professor (Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland) // <i>Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland.</i> 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина, болюсного калькулятора и глюкометра (156 субъектов) // – // рандомизированное открытое параллельное исследование эффективности (фаза: –).
25	1. Early Feasibility Study 2 of Outpatient Control-to-Range – Testing System Efficacy. 2. NCT01714505 (16457, JDRF 22-2011-649) // 10.2012-01.2013 // Завершено // 08.2014. 3. Sansum Diabetes Research Institute, Santa Barbara, California, United States / University of Virginia, Charlottesville, Virginia, United States // <i>Juvenile Diabetes Research Foundation / William Sansum Diabetes Center, Santa Barbara, California, United States / University of Padova, Padova, Italy / University Hospital, Montpellier, France.</i> 4. Boris p. Kovatchev, Ph.D. (University of Virginia, Charlottesville, Virginia, United States) // <i>University of Virginia, Charlottesville, Virginia, United States.</i> 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для подкожного введения инсулина с замкнутым контуром и контролем посредством смартфона (20 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование безопасности/эффективности (фаза: –).
26	1. Early Feasibility Study 2 of Outpatient Control-to-Range – Testing System Efficacy. 2. NCT01727817 (0052904, JDRF 22-2011-649) // 01.2013-05.2013 // Завершено // 09.2014. 3. University of Padova, Padova, Italy // <i>Juvenile Diabetes Research Foundation / William Sansum Diabetes Center, Santa Barbara, California, United States / University Hospital, Montpellier, France.</i> 4. Claudio Cobelli, Ph.D. (University of Padova, Padova, Italy) // <i>University of Virginia, Charlottesville, Virginia, United States.</i> 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для подкожного введения инсулина с замкнутым контуром и контролем посредством смартфона (5 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование безопасности/эффективности (фаза: –).
27	1. Early Feasibility Study 2 of Outpatient Control-to-Range – Testing System Efficacy (France). 2. NCT01742741 (France, JDRF 22-2011-649) // 05.2013-05.2013 // Завершено // 09.2013. 3. Centre d'Investigation Clinique CHU Montpellier, Montpellier, France // <i>Juvenile Diabetes Research Foundation / University of Padova, Padova, Italy / University of California, Santa Barbara, California, United States.</i> 4. Eric Renard, M.D., Ph.D. (University of Montpellier Hospital, Montpellier, France) // <i>University of Virginia, Charlottesville, Virginia, United States.</i> 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для подкожного введения инсулина с замкнутым контуром и контролем посредством смартфона (5 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование безопасности/эффективности (фаза: –).
28	1. An Open-label, Randomized, Three-way, Cross-over Study to Assess the Efficacy of Single-hormone Closed-loop Strategy, Dual-hormone Closed-loop Strategy and Conventional Pump Therapy in Regulating Glucose Levels During 24 Hours in Adults and Adolescents With Type 1 Diabetes. 2. NCT01754337 (CLASS-03) // 12.2012-06.2014 // Завершено // 07.2014. 3. Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada // <i>McGill University, Montreal, Quebec, Canada / Montreal Children's Hospital of the MUHC, Montreal, Quebec, Canada.</i> 4. Rémi Rabasa-Lhoret, M.D., Ph.D. (Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada) // <i>Institut de Recherches Cliniques de Montreal, Montreal, Quebec, Canada.</i> 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина и глюкагона с замкнутым контуром (30 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование эффективности (фаза: II).
29	1. An Open-label, Multi-centre, Randomised, Two-period, Crossover Study to Assess the Efficacy, Safety and Utility of 12 Week Day and Night Automated Closed-loop Glucose Control Under Free Living Conditions Compared to Conventional Insulin Pump Therapy Combined With Continuous Glucose Monitoring in Adults With Type 1 Diabetes With Sub-optimal Glucose Control. 2. NCT01961622 (AP@home04) // 04.2014-05.2015 // Завершено // 06.2015. 3. Medical University of Graz, Graz, Austria / Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss, Germany / University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom // <i>Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss, Germany / Medical University of Graz, Graz, Austria.</i> 4. Roman Hovorka, Ph.D. (University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom) // <i>University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom.</i> 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с замкнутым контуром (33 субъекта) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование эффективности (фаза: –).

NN	Характеристика клинического исследования
30	1. An Open-label, Randomized, Three-way, Cross-over Study to Assess the Efficacy of Single-hormone Closed-loop Strategy, Dual-hormone Closed-loop Strategy and Conventional Pump Therapy in Regulating Overnight Glucose Levels in Children With Type 1 Diabetes in a Diabetes Camp. 2. NCT02189694 (CLASS-08) // 06.2014-08.2014 // Завершено // 09.2014. 3. Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada // <i>Montreal Children's Hospital of the McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada.</i> 4. Rémi Rabasa-Lhoret, M.D., Ph.D. (Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada) // <i>Institut de recherches cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada.</i> 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина и глюкагона с замкнутым контуром (33 субъекта) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование эффективности (фаза: II).

Пояснения к таблице:

1 – официальное название клинического исследования;

2 – идентификатор исследования в системе ClinicalTrials.gov (идентификационные номера в других системах) // дата начала и дата завершения исследования // статус исследования // дата последней верификации медицинской документации исследования;

3 – базовая организация исследования // соисполнители выполнения исследования;

4 – главный исследователь исследования // спонсоры исследования;

5 – вид вмешательства исследования (количество субъектов исследования) // первичная задача исследования // дизайн исследования (фаза исследования).

Все данные в таблице приведены по состоянию на 31.10.2015.

Анализ дат начала КИ (даты приведены согласно заявкам на проведение КИ) показал, что в 1983, 2004, 2006 и 2008 гг. было зарегистрировано по 1 исследованию, в 2013 и 2014 гг. — по 2, в 2007 г. — 3, в 2011 г. — 5, в 2009 г. — 6 и в 2012 г. — 8 исследований.

Средняя продолжительность 30 КИ составляет около 1 года и 5 месяцев (от 1 месяца до 9 лет и 8 месяцев), а даты их завершения (конечная дата предполагаемого или фактического окончания сбора данных) были указаны следующие: в 1993, 2006, 2011 и 2015 гг. — по 1 исследованию ежегодно, в 2008 и 2014 гг. — по 2 исследования ежегодно, в 2010 г. — 3 исследования, 2009 г. — 5, 2012 г. — 6 и в 2013 г. — 8 исследований.

Текущий статус выполнения всех 30 КИ составляет «завершено». В целом последние верификации медицинской документации исследований были выполнены в 2008 и 2009 гг. — для 2 исследований ежегодно, в 2010, 2011, 2013 и 2015 гг. — для 3 исследований ежегодно, в 2012 г. — для 5 исследований и в 2014 г. — для 9.

Базовые учреждения КИ расположены в США (9 исследований), Канаде (7), Великобритании (6), Франции (4), Австрии, Италии и Нидерландах (по 3), Германии, Израиле и Испании (по 2), Дании, Люксембурге, Польше и Словении (по 1). 17 КИ проводились в одном специализированном учреждении, от 2 до 10 исследований — в 7, от 11 до 30 исследований — в 3, а исследование NCT00097071 выполнялось в 43 учреждениях США, исследование NCT00360815 — в 34 учреждениях Канады и США (данные отсутствуют для одного исследования).

В 8 КИ были указаны по 1 организации-соисполнителе (другая организация, оказывающая поддержку исследованиям, включая финансирование, дизайн, внедрение, анализ данных и отчетности), в 4 исследованиях — по 2, в 5 исследованиях — по 3 и в 2 исследованиях — по 4 организации (в 11 исследованиях отсутствовали организации-соисполнители).

Во всех КИ в качестве спонсора исследования (инициатора исследования, который контролирует его выполнение и является ответственным за анализ данных исследования) были указаны организации, корпорации или агентства.

Все КИ были интервенционными, т.е. согласно протоколу исследователь назначал участникам исследования диагностические, терапевтические или другие виды вмешательств с последующим наблюдением и проведением оценки медико-биологических результатов и/или последствий для здоровья.

Среднее количество участников в КИ составило около 119 субъектов (минимальное — 5, максимальное — 1441). Максимальное количество участников зафиксировано в КИ NCT00360815 «Diabetes Control and Complications Trial».

Распределение для 24 КИ (80,02% от общего количества) было рандомизированное (случайное распределение участников по группам) и для 1 (3,33%) — нерандомизированное (распределение участников по группам по решению врача); для 5 (16,65%) исследований способ распределения не был указан.

Согласно классификации, 16 КИ (53,38% от общего количества) были предназначены для оценки безопасности препарата в условиях предпола-

гаемого использования и оценки эффективности влияния вмешательства на заболевание или состояние здоровья, 8 (26,64%) исследований — для оценки эффективности и 3 (9,99%) исследования для оценки безопасности; для 3 (9,99%) исследований информация отсутствовала.

В 18 КИ (60,04% от общего количества) интервенционной моделью вмешательства было перекрестное исследование, в котором участников подвергали одному из двух альтернативных вмешательств на начальной фазе исследования и другому вмешательству во второй фазе исследования, в 7 (23,31%) исследованиях — параллельная группа, когда участники отнесены к одной из двух или более групп параллельно в течение всего исследования, и в 4 (13,32%) исследованиях — одиночная группа с однонаправленным исследованием; для 1 (3,33%) исследования информация отсутствовала.

В 29 КИ (96,67% от общего количества) маскировка не использовалась (все участники исследования знали о сути назначенного вмешательства), а для 1 (3,33%) исследования информация отсутствовала.

Основной целью 22 КИ (73,36% от общего количества) было лечение (оценка одного или нескольких вмешательств для лечения конкретного заболевания, синдрома или состояния), 2 (6,66%) исследований — профилактика (оценка одного или нескольких вмешательств для предупреждения развития конкретного заболевания, синдрома или состояния) и 1 (3,33%) исследования — фундаментальные науки (рассмотрение фундаментальных механизмов действия вмешательства (например, физиологии и биомеханики); для 5 (16,65%) исследований информация отсутствовала.

Для КИ были указаны следующие фазы исследований. 0 фаза (поисковые исследования, связанные с очень ограниченным воздействием на человека, без терапевтических или диагностических целей, например скрининговые исследования и исследования микродоз) — для 2 исследований (6,66% от общего количества). I фаза (включает первоначальные исследования для определения метаболизма и фармакологических эффектов препаратов на человеческий организм, побочных эффектов, связанных с увеличением дозы, и для получения в ранние сроки данных об эффективности; может включать здоровых участников и/или пациентов) — для 1 (3,33%) исследования. I/II фаза (представляет собой сочетание I и II фаз) — для

1 (3,33%) исследования. II фаза (включает контролируемые клинические исследования, проводимые для оценки эффективности препарата для конкретного показания или показаний у пациентов с исследуемым заболеванием или состоянием и для определения общих ближайших побочных эффектов и риска) — для 6 (19,98%) исследований. III фаза (включает расширенные контролируемые и неконтролируемые испытания после получения предварительных данных, свидетельствующих об эффективности препарата, предназначенные для сбора дополнительной информации для оценки соотношения общей пользы и риска препарата и обеспечения адекватной базы для врачебной оценки) — для 4 (13,32%) исследований. IV фаза (включает исследование лекарств для сбора дополнительной информации, в частности риск, пользу и оптимальные условия использования препарата) — для 4 (13,32%) исследований. Для 12 (40,06%) исследований информация отсутствовала.

Хотя среднее время на публикацию результатов КИ, которые приведены на сайте ClinicalTrials.gov, составляет около 2 лет [4, 5], во всех клинических исследованиях по применению ИП для лечения СД1 указаны 67 статей, которые автоматически идентифицируются по номеру NCT и содержат результаты клинических исследований.

В обзоре приведены результаты научных публикаций, которые имеют непосредственное отношение к применению ИП для лечения СД1.

Клиническое исследование NCT00097071

Открытое рандомизированное многоцентровое КИ показало большую безопасность и эффективность инсулина Аспарт (n=198) по сравнению с инсулином Лизпро (n=100) при непрерывной подкожной инфузии у детей и подростков с СД1 за счет большего числа пациентов, которые достигли целевых показателей HbA1c, рекомендуемых Американской диабетической ассоциацией (<8,5% для детей в возрасте <6 лет; <8% для детей и подростков в возрасте 6-18 лет; p=0,040), а также значительно более низкой суточной дозы инсулина (p=0,018) [6].

Список использованной литературы

1. Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Ковзун Е.И., Пастер И.П. Инсулинотерапия: вчера, сегодня, завтра. — К.: Медкнига, 2014. — 192 с. (Tronko N.D., Sokolova L.K., Kovzun E.I., Pasteur I.P. Insulinotherapy: yesterday, today, tomorrow. — K.: Medbook, 2014. — 192 p.).
2. [No authors listed] The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329, № 14. — p. 977-986.
3. ClinicalTrials.gov // <http://www.clinicaltrials.gov>.

4. Ross J.S., Tse T., Zarin D.A., Xu H., Zhou L., Krumholz H.M. Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross-sectional analysis // *BMJ*. — 2012. — Vol. 344. — p. d7292.
5. Ross J.S., Mocanu M., Lampropoulos J.F., Tse T., Krumholz H.M. Time to publication among completed clinical trials // *JAMA Intern. Med.* — 2013. — Vol. 173, № 9. — p. 825-828.
6. Weinzimer S.A., Ternand C., Howard C., Chang C.T., Becker D.J., Laffel L.M.; Insulin Aspart Pediatric Pump Study Group. A randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion of insulin aspart versus insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2008. — Vol. 31, № 2. — p. 210-215.
7. Logtenberg S.J., Kleefstra N., Houweling S.T., Groenier K.H., Gans R.O., Bilo H.J. Health-related quality of life, treatment satisfaction, and costs associated with intraperitoneal versus subcutaneous insulin administration in type 1 diabetes: a randomized controlled trial // *Diabetes Care*. — 2010. — Vol. 33, № 6. — p. 1169-1172.
8. Nathan D.M., Zinman B., Cleary P.A., Backlund J.Y., Genuth S., Miller R., Orchard T.J. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: The Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005) // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 169, № 14. — p. 1307-1316.
9. Lipska K.J., Montori V.M. ACP Journal Club. In type 1 diabetes, intensive insulin therapy for 6.5 y reduced mortality at 27 y compared with usual care // *Ann. Intern. Med.* — 2015. — 162 (10): JC12. doi: 10.7326/ACPJC-2015-162-10-012.
10. Bharucha A.E., Batey-Schaefer B., Cleary P.A., Murray J.A., Cowie C., Lorenzi G., Driscoll M., Harth J., Larkin M., Christofi M., Bayless M., Wimmergren N., Herman W., Whitehouse F., Jones K., Kruger D., Martin C., Ziegler G., Zinsmeister A.R., Nathan D.M.; Diabetes Control and Complications Trial — Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Delayed Gastric Emptying Is Associated With Early and Long-term Hyperglycemia in Type 1 Diabetes Mellitus // *Gastroenterology*. — 2015. — Vol. 149, № 2. — p. 330-339.
11. Aiello L.P., Sun W., Das A., Gangaputra S., Kiss S., Klein R., Cleary P.A., Lachin J.M., Nathan D.M. Intensive diabetes therapy and ocular surgery in type 1 diabetes // *Engl. J. Med.* — 2015. — Vol. 372, № 18. — p. 1722-1733.
12. Pop-Busui R., Hotelling J., Braffett B.H., Cleary P.A., Dunn R.L., Martin C.L., Jacobson A.M., Wessells H., Sarma A.V.; DCCT/EDIC Research Group. Cardiovascular autonomic neuropathy, erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms in men with type 1 diabetes: findings from the DCCT/EDIC // *J. Urol.* — 2015. — Vol. 193, № 6. — p. 2045-2051.
13. Orchard T.J., Nathan D.M., Zinman B., Cleary P., Brillon D., Backlund J.Y., Lachin J.M. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality // *JAMA*. — 2015. — Vol. 313, № 1. — p. 45-53.
14. Sarma A.V., Hotelling J., Dunn R.L., Cleary P.A., Braffett B.H., Kim C., Martin C., Herman W., Gatcomb P., Jacobson A.M., Holt S.K., Wessells H.; DCCT/EDIC Research Group. Poor glycemic control is associated with reduced prostate specific antigen concentrations in men with type 1 diabetes // *Urol.* — 2015. — Vol. 193, № 3. — p. 786-793.
15. Lachin J.M., White N.H., Hainsworth D.P., Sun W., Cleary P.A., Nathan D.M. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC // *Diabetes*. — 2015. — Vol. 64, № 2. — p. 631-642.
16. McGee P., Steffes M., Nowicki M., Bayless M., Gubitosi-Klug R., Cleary P., Lachin J., Palmer J.; DCCT/EDIC Research Group. Insulin secretion measured by stimulated C-peptide in long-established Type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) cohort: a pilot study // *Diabet Med.* — 2014. — Vol. 31, № 10. — p. 1264-1268.
17. Kim C., Cleary P.A., Cowie C.C., Braffett B.H., Dunn R.L., Larkin M.E., Gatcomb P.M., Wessells H.B., Nathan D.M., Sarma A.V.; DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic treatment and microvascular complications on menopause in women with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort // *Diabetes Care*. — 2014. — Vol. 37, № 3. — p. 701-708.
18. Genuth S.M., Backlund J.Y., Bayless M., Blumke D.A., Cleary P.A., Crandall J., Lachin J.M., Lima J.A., Miao C., Turkbey E.B.; DCCT/EDIC Research Group. Effects of prior intensive versus conventional therapy and history of glycemia on cardiac function in type 1 diabetes in the DCCT/EDIC // *Diabetes*. — 2013. — Vol. 62, № 10. — p. 3561-3569.
19. Turkbey E.B., Redheuil A., Backlund J.Y., Small A.C., Cleary P.A., Lachin J.M., Lima J.A., Blumke D.A.; Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Aortic distensibility in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2013. — Vol. 36, № 8. — p. 2380-2387.
20. Purnell J.Q., Zinman B., Brunzell J.D.; DCCT/EDIC Research Group. The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus: results from the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) study // *Circulation*. — 2013. — Vol. 127, № 2. — p. 180-187.
21. de Boer I.H., Sachs M.C., Cleary P.A., Hoofnagle A.N., Lachin J.M., Molitch M.E., Steffes M.W., Sun W., Zinman B., Brunzell J.D.; Diabetes Control and Complication Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Circulating vitamin D metabolites and kidney disease in type 1 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97, № 12. — p. 4780-4788.
22. de Boer I.H., Sun W., Cleary P.A., Lachin J.M., Molitch M.E., Steffes M.W., Zinman B. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 365, № 25. — p. 2366-2376.
23. Turkbey E.B., Backlund J.Y., Genuth S., Jain A., Miao C., Cleary P.A., Lachin J.M., Nathan D.M., van der Geest R.J., Soliman E.Z., Liu C.Y., Lima J.A., Blumke D.A.; DCCT/EDIC Research Group. Myocardial structure, function, and scar in patients with type 1 diabetes mellitus // *Circulation*. — 2011. — Vol. 124, № 16. — p. 1737-1746.
24. Polak J.F., Backlund J.Y., Cleary P.A., Harrington A.P., O'Leary D.H., Lachin J.M., Nathan D.M.; DCCT/EDIC Research Group. Progression of carotid artery intima-media thickness during 12 years in the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study // *Diabetes*. — 2011. — Vol. 60, № 2. — p. 607-613.
25. Larkin M.E., Backlund J.Y., Cleary P., Bayless M., Schaefer B., Canady J., Nathan D.M.; Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Disparity in management of diabetes and coronary heart disease risk factors by sex in DCCT/EDIC // *Diabet Med.* — 2010. — Vol. 27, № 4. — p. 451-458.
26. White N.H., Sun W., Cleary P.A., Tamborlane W.V., Danis R.P., Hainsworth D.P., Davis M.D.; DCCT-EDIC Research Group. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents // *Diabetes*. — 2010. — Vol. 59, № 5. — p. 1244-1253.
27. White N.H., Sun W., Cleary P.A., Danis R.P., Davis M.D., Hainsworth D.P., Hubbard L.D., Lachin J.M., Nathan D.M. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial // *Arch. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 126, № 12. — p. 1707-1715.
28. Perkins B.A., Halpern E.M., Orszag A., Weisman A., Houlden R.L., Bergenstal R.M., Joyce C. Sensor-augmented pump and multiple daily injection therapy in the United States and Canada: post-hoc analysis of a randomized controlled trial // *Can. J. Diabetes*. — 2015. — Vol. 39, № 1. — p. 50-54.
29. Bergenstal R.M., Tamborlane W.V., Ahmann A., Buse J.B., Dailey G., Davis S.N., Joyce C., Peoples T., Perkins B.A., Welsh J.B., Willi S.M., Wood M.A.; STAR3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363, № 4. — p. 311-320.
30. Logtenberg S.J., Kleefstra N., Groenier K.H., Gans R.O., Bilo H.J. Use of short-term real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes patients on continuous intraperitoneal insulin infusion: a feasibility study // *Diabetes Technol. Ther.* — 2009. — Vol. 11, № 5. — p. 293-299.
31. Battelino T., Conget I., Olsen B., Schütz-Fuhrmann I., Hommel E., Hoogma R., Schierloh U., Sulli N., Bolinder J.; SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial // *Diabetologia*. — 2012. — Vol. 55, № 12. — p. 3155-3162.
32. Charpentier G., Benhamou P.Y., Dardari D., Clergeot A., Franc S., Schaepeynck-Belcar p., Catargi B., Melki V., Chaillous L., Farret A., Bosson J.L., Penfornis A.; TeleDiab Study Group. The Diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves HbA1c in poorly controlled type 1 diabetic patients: a 6-month, randomized, open-label, parallel-group, multicenter trial (TeleDiab 1 Study) // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34, № 3. — p. 533-539.

33. Sherr J.L., Cengiz E., Palerm C.C., Clark B., Kurtz N., Roy A., Carria L., Cantwell M., Tamborlane W.V., Weinzimer S.A. Reduced hypoglycemia and increased time in target using closed-loop insulin delivery during nights with or without antecedent afternoon exercise in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2013. — Vol. 36, № 10. — p. 2909-2914.
34. Hovorka R., Kumareswaran K., Harris J., Allen J.M., Elleri D., Xing D., Kollman C., Nodale M., Murphy H.R., Dunger D.B., Amiel S.A., Heller S.R., Wilinska M.E., Evans M.L. Overnight closed loop insulin delivery (artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: crossover randomised controlled studies // *BMJ*. — 2011 Apr 13; 342: d1855. doi: 10.1136/bmj.d1855.
35. Haidar A., Legault L., Matteau-Pelletier L., Messier V., Dallaire M., Ladouceur M., Rabasa-Lhoret R. Outpatient overnight glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or conventional insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: an open-label, randomised controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2015. — Vol. 3, № 8. — p. 595-604.
36. Hovorka R., Elleri D., Thabit H., Allen J.M., Leelarathna L., El-Khairi R., Kumareswaran K., Caldwell K., Calhoun P., Kollman C., Murphy H.R., Accerini C.L., Wilinska M.E., Nodale M., Dunger D.B. Overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial // *Diabetes Care*. — 2014. — Vol. 37, № 5. — p. 1204-1211.
37. Choudhary P., Shin J., Wang Y., Evans M.L., Hammond P.J., Kerr D., Shaw J.A., Pickup J.C., Amiel S.A. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34, № 9. — p. 2023-2025.
38. Chase H.P., Doyle F.J., Zisser H., Renard E., Nimri R., Cobelli C., Buckingham B.A., Maahs D.M., Anderson S., Magni L., Lum J., Calhoun P., Kollman C., Beck R.W.; Control to Range Study Group. Multicenter closed-loop/hybrid meal bolus insulin delivery with type 1 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.* — 2014. — Vol. 16, № 10. — p. 623-632.
39. Zisser H., Renard E., Kovatchev B., Cobelli C., Avogaro A., Nimri R., Magni L., Buckingham B.A., Chase H.P., Doyle F.J., Lum J., Calhoun P., Kollman C., Dassau E., Farret A., Place J., Breton M., Anderson S.M., Dalla Man C., Del Favero S., Bruttomesso D., Filippi A., Scotton R., Phillip M., Atlas E., Muller I., Miller S., Toffanin C., Raimondo D.M., De Nicolao G., Beck R.W.; Control to Range Study Group. Multicenter closed-loop insulin delivery study points to challenges for keeping blood glucose in a safe range by a control algorithm in adults and adolescents with type 1 diabetes from various sites // *Diabetes Technol. Ther.* — 2014. — Vol. 16, № 10. — p. 613-622.
40. Haidar A., Legault L., Dallaire M., Alkhateeb A., Coriati A., Messier V., Cheng P., Millette M., Boulet B., Rabasa-Lhoret R. Glucose-responsive insulin and glucagon delivery (dual-hormone artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover controlled trial // *CMAJ*. — 2013. — Vol. 185, № 4. — p. 297-305.
41. Kordonouri O., Hartmann R., Remus K., Bläsing S., Sadeghian E., Danne T. Benefit of supplementary fat plus protein counting as compared with conventional carbohydrate counting for insulin bolus calculation in children with pump therapy // *Pediatr. Diabetes*. — 2012. — Vol. 13, № 7. — p. 540-544.
42. Kovatchev B.P., Renard E., Cobelli C., Zisser H.C., Keith-Hynes P., Anderson S.M., Brown S.A., Chernavsky D.R., Breton M.D., Farret A., Pelletier M.J., Place J., Bruttomesso D., Del Favero S., Visentin R., Filippi A., Scotton R., Avogaro A., Doyle F.J. Feasibility of outpatient fully integrated closed-loop control: first studies of wearable artificial pancreas // *Diabetes Care*. — 2013. — Vol. 36, № 7. — p. 1851-1858.
43. Bergenstal R.M., Klonoff D.C., Garg S.K., Bode B.W., Meredith M., Slover R.H., Ahmann A.J., Welsh J.B., Lee S.W., Kaufman F.R.; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 369, № 3. — p. 224-232.
44. Weiss R., Garg S.K., Bode B.W., Bailey T.S., Ahmann A.J., Schultz K.A., Welsh J.B., Shin J.J. Hypoglycemia Reduction and Changes in Hemoglobin A1c in the ASPIRE In-Home Study // *Diabetes Technol. Ther.* — 2015. — Vol. 17, № 8. — p. 542-547.
45. Klonoff D.C., Bergenstal R.M., Garg S.K., Bode B.W., Meredith M., Slover R.H., Ahmann A., Welsh J.B., Lee S.W. ASPIRE In-Home: rationale, design, and methods of a study to evaluate the safety and efficacy of automatic insulin suspension for nocturnal hypoglycemia // *J. Diabetes Sci. Technol.* — 2013. — Vol. 7, № 4. — p. 1005-1010.
46. Haidar A., Farid D., St-Yves A., Messier V., Chen V., Xing D., Brazeau A.S., Duval C., Boulet B., Legault L., Rabasa-Lhoret R. Post-breakfast closed-loop glucose control is improved when accompanied with carbohydrate-matching bolus compared to weight-dependent bolus // *Diabetes Metab.* — 2014, Vol. 40, № 3. — p. 211-214.
47. Wilson D.M., Calhoun P.M., Maahs D.M., Chase H.P., Messer L., Buckingham B.A., Aye T., Clinton P.K., Hramiak I., Kollman C., Beck R.W.; In Home Closed Loop Study Group. Factors associated with nocturnal hypoglycemia in at-risk adolescents and young adults with type 1 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.* — 2015. — Vol. 17, № 6. — p. 385-391.
48. Capel I., Rigla M., García-Sáez G., Rodríguez-Herrero A., Pons B., Subías D., García-García F., Gallach M., Aguilar M., Pérez-Gandía C., Gómez E.J., Caixàs A., Hernando M.E. Artificial pancreas using a personalized rule-based controller achieves overnight normoglycemia in patients with type 1 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.* — 2014. — Vol. 16, № 3. — p. 172-179.
49. Leelarathna L., Dellweg S., Mader J.K., Allen J.M., Benesch C., Doll W., Ellmerer M., Hartnell S., Heinemann L., Kojzar H., Michalewski L., Nodale M., Thabit H., Wilinska M.E., Pieber T.R., Arnolds S., Evans M.L., Hovorka R.; AP@home Consortium. Day and night home closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: three-center randomized crossover study // *Diabetes Care*. — 2014. — Vol. 37, № 7. — p. 1931-1937.
50. Ramotowska A., Szypowska A. Bolus calculator and wirelessly communicated blood glucose measurement effectively reduce hypoglycaemia in type 1 diabetic children — randomized controlled trial // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2014. — Vol. 30, № 2. — p. 146-153.
51. Kovatchev B.P., Renard E., Cobelli C., Zisser H.C., Keith-Hynes P., Anderson S.M., Brown S.A., Chernavsky D.R., Breton M.D., Mize L.B., Farret A., Place J., Bruttomesso D., Del Favero S., Boscarri F., Galasso S., Avogaro A., Magni L., Di Palma F., Toffanin C., Messori M., Dassau E., Doyle F.J. Safety of outpatient closed-loop control: first randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas // *Diabetes Care*. — 2014. — Vol. 37, № 7. — p. 1789-1796.
52. Haidar A., Legault L., Messier V., Mitre T.M., Leroux C., Rabasa-Lhoret R. Comparison of dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, and conventional insulin pump therapy for glycaemic control in patients with type 1 diabetes: an open-label randomised controlled crossover trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2015. — Vol. 3, № 1. — p. 17-26.

Продовження в журналі «Ендокринологія» №1-2017

(Надійшла до редакції 29.07.2016 р.)

Клінічні дослідження щодо застосування інсулінового інфузійного дозатора («інсулінової помпи») для лікування цукрового діабету 1-го типу

І.П. Пастер, Л.К. Соколова, М.Д. Тронько

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Представлена інформація про клінічні дослідження щодо застосування інсулінового інфузійного дозатора («інсулінової помпи») для лікування цукрового діабету 1-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, інсуліновий інфузійний дозатор («інсулінова помпа»), клінічні дослідження.

Clinical trials of insulin infusion dispenser («insulin pump») use for the therapy of type 1 diabetes mellitus

I.P. Pasteur, L.K. Sokolova, M.D. Tronko

State institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Abstract. Information are presented, on the clinical trials of insulin infusion dispenser («insulin pump») use for the therapy of type 1 diabetes mellitus.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, insulin infusion dispenser («insulin pump»), clinical trials.

Пам'яті видатних ендокринологів

9 вересня 2016 року на 76-му році життя після тривалої тяжкої хвороби пішов із життя видатний лікар-ендокринолог — доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України Валерій Анатолійович Олійник.



Олійник В.А. народився 3 березня 1941 року у селі Надточаєвка Шполянського району Черкаської області у сім'ї військовослужбовця. Після закінчення з відзнакою школи він вступає до Чернівецького державного медичного інституту, який також із відзнакою закінчив 1965 року за фахом «лікувальна справа», працював лікарем-терапевтом у Глибоцькій райлікарні Чернівецької області. У подальшому був призваний на службу до лав Армії (1965-1966 рр.), після демобілізації Валерій Анатолійович працював виїзним лікарем Київської станції швидкої допомоги (1966-1967 рр.). З 1968 року продовжив вдосконалення набутих медичних знань, проходив післядипломну спеціалізацію за фахом «неврологія» на кафедрі неврології Київської медичної академії післядипломної освіти. Того же року був зарахований до клінічної ординатури за фахом «нейроендокринологія» до Київського науково-дослідного інституту ендокринології та обміну речовин. Подальший лікарський і творчий шлях Валерія Анатолійовича був нерозривно пов'язаний саме з Інститутом ендокринології, де від обіймав посади лаборанта із вищою освітою, клінічного ординатора, молодшого та старшого наукового співробітника, а з 1981 року очолив відділ загальної ендокринної патології. 1972 року він захистив кандидатську, 1988 — докторську дисертації. Ним опубліковано понад 250 наукових праць, 9 монографій, 12 методичних рекомендацій і 2 винаходи, під його керівництвом підготовлено та захищено 12 кандидатських і докторську дисертації. Валерій Анатолійович щиро ділився набутим до-

свідом і знаннями з широкими верствами практичних ендокринологів, був активним лектором і доповідачем на конференціях і школах ендокринологів на теренах нашої держави та за її межами, членом редколегій журналів «Лікарська справа», «Ендокринологія», «Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія», «Міжнародний ендокринологічний журнал». З 1981 по 2001 рік як головний ендокринолог МОЗ України очолював ендокринологічну службу.

Наукову роботу В.А. Олійник вдало поєднував із практичною — крім основного місця роботи, був штатним консультантом усіх медичних установ Державного управління справами, часто консультував інші медичні установи країни. Протягом останніх десятиліть — заступник директора з клінічних питань спільного Українсько-Американського проекту «Дослідження раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на ЧАЕС». Брав участь в обстеженні та лікуванні понад 13-тисячного контингенту пацієнтів із найбільш постраждалих під час катастрофи на ЧАЕС регіонів як у клініці Інституту, так і за місцем мешкання пацієнтів у складі виїзних бригад.

Нагороджений орденами «Знак пошани» та «За заслуги» III ступеня. За значний внесок у розвиток сучасної ендокринології удостоєний звання «Заслужений діяч науки і техніки України».

Світла пам'ять про Валерія Анатолійовича Олійника назавжди залишиться у серцях і душах друзів і колег, лікарів-ендокринологів України та пролікованих ним хворих.

12 листопада 2016 року пішов із життя Сигенобу Нагатакі – доктор медичних наук, доктор філософії, педагог, видатний лікар, вихователь широкого кола науковців, адміністратор японського наукового фонду Shigenobu Nagataki.



С. Нагатакі почав свій шлях як науковий співробітник Медичної школи Гарварда, потому працював в Університеті Токіо. Лікар і вчений, викладач вищої школи, С. Нагатакі велику увагу приділяв розвитку радіаційної медицини. Він був головою Фонду досліджень радіаційних ефектів Хіросіми та Нагасакі (1997-2001),

головою Ради з радіаційного захисту (2001-2003), виконавчим директором Японської асоціації радіологів із 2002 року. Підґрунтя його наукової діяльності становили фундаментальні та клінічні дослідження проблем йододефіциту, патогенезу, діагностики та лікування ти-

реоїдиту Хашімото, відмінностей спонтанних і радіаційно індукованих форм тиреоїдного раку тощо. З 1994 року очолював Міжнародний координаційний комітет досліджень наслідків Чорнобильської катастрофи, зробивши суттєвий внесок у мінімізацію медичних наслідків аварії на ЧАЕС. З 2001 року – спеціальний радник Комісії з атомної енергії Японії та голова Спеціального комітету з ядерної безпеки Японії. Дослідження з радіаційної медицини вчений вдало поєднував із творчістю ендокринолога-клініциста. Був активним почесним членом Американського ендокринологічного товариства, Американської тиреоїдної асоціації, Американської діабетичної асоціації, Американського товариства ядерної медицини, з 1985 року був діючим, а з 2000 року – почесним президентом Товариства ядерної медицини Азії та Океанії, Європейської тиреоїдної асоціації, Європейської асоціації ядерної медицини, Європейської асоціації з вивчення діабету та численних медичних асоціацій Японії. У творчому доробку вченого – сотні наукових публікацій, лекцій, виступів на наукових форумах, його праці з клінічної медицини неодноразово відзначено почесними преміями японської та світової медичної спільноти, але головним результатом життєвого та творчого шляху Лікаря і Вченого є суттєвий внесок у поліпшення якості життя людини.

Резолюція науково-практичної конференції «Епідеміологія, профілактика, діагностика та лікування ускладнень цукрового діабету» Цукровий діабет і серце (21 жовтня 2016 р., м. Київ)

Учасники науково-практичної конференції, заслухавши доповіді провідних вітчизняних вчених, відзначили серед нагальних потреб вітчизняної діабетології:

- вирішення першочергової проблеми забезпечення хворих на цукровий діабет (ЦД) препаратами інсуліну;
- оновлення з урахуванням останніх досягнень протоколів надання медичної допомоги хворим із ЦД і його ускладненнями. Водночас було обговорено низку невирішених питань:
- відсутність належної державної фінансової підтримки та адміністративного супроводу Державного реєстру хворих на ЦД;
- надто повільне вирішення питань раннього виявлення ускладнень ЦД, необхідного для ефективної їх профілактики;
- уніфікація класифікації та лікування ускладнень ЦД, надто у частині взаємодії з лікарями інших фахів (кардіологами, нефрологами, офтальмологами, хірургами тощо);
- критерії інвалідності хворих на ЦД.

Учасники конференції та члени Асоціації ендокринологів України запланували звернутися з проханням до НАМН України та відповідних владних структур взяти до уваги РЕЗОЛЮЦІЮ науково-практичної конференції «Епідеміологія, профілактика, діагностика та лікування ускладнень цукрового діабету», Цукровий діабет і серце, що визначає такі перспективні напрями розвитку фундаментальної та клінічної діабетології для поліпшення організації медичної допомоги хворим на ЦД:

Організація допомоги хворим на цукровий діабет:

- вимагати реального фінансового забезпечення реалізації розроблених Асоціацією ендокринологів протоколів надання медичної допомоги хворим на ЦД;
- посилити співробітництво Асоціації ендокринологів із громадськими організаціями хворих на ЦД і виробниками фармацевтичних препаратів, виробів медичного призначення для координації та ефективнішого інвестування коштів у профілактику розвитку, скринінг і поліпшення допомоги хворим на ЦД в Україні.

Реєстр хворих на цукровий діабет

- узаконення реєстру хворих на ЦД як статистичної звітності;
- впровадження єдиної тактики обліку ускладнень ЦД. У рамках реєстру хворих на ЦД вести статистику ускладнень ЦД;
- здійснення моніторингу захворюваності на ЦД, стану компенсації за середнім рівнем HbA1c і частотою розвитку ускладнень із подальшим інформуванням владних структур і громадськості;
- визначення глікованого гемоглобіну для хворих, які отримують інсулінотерапію, має бути обов'язковим критерієм для вирішення питання переведення з одного виду інсуліну на інший;
- вирішення питання технічного забезпечення ведення реєстру хворих на ЦД, у тому числі й оперативного реєстру хворих, які потребують інсулінотерапії.

Забезпечення ефективного лікування хворих на цукровий діабет:

- у діагностиці та лікуванні хворих на ЦД виконувати уніфікований протокол надання медичної допомоги хворим на цукровий діабет 2-го типу (Наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012) та уніфікований протокол надання медичної допомоги хворим на ЦД 1-го типу;

- з метою подальшого вдосконалення системи забезпечення препаратами інсуліну впровадити рецептурну систему безкоштовного забезпечення хворих на ЦД препаратами інсуліну з гарантованим фінансуванням і визначеним Законом відшкодуванням коштів уповноваженим аптечним установам за видані хворим інсуліни. Перехід на рецептурно-компенсаційну систему забезпечення доцільно буде розповсюдити і на засоби самоконтролю;
- активізувати роботу з органами центральної та місцевої влади із забезпечення хворих на ЦД 2-го типу пероральними цукрознижувальними препаратами;
- впроваджувати сучасні методи ангіопластики, стентування та шунтування в лікуванні атеросклерозу вінцевих судин, судин головного мозку та нижніх кінцівок;
- сприяти розвитку мережі та створення юридичної бази для штатного забезпечення функціонування кабінетів із навчання самоконтролю та психологічної підтримки хворих на ЦД;
- подати в МОЗ України пропозиції щодо табелів шкіл «Кабінетів самоконтролю» відповідно до наказу МОЗ із табелю оснащення.

Профілактика розвитку цукрового діабету та раннє його виявлення:

- впровадити обов'язкове вимірювання глюкози в крові в осіб віком понад 45 років під час госпіталізації в медичні заклади;
- розробити протоколи обстеження осіб із чинниками ризику з метою раннього виявлення порушень вуглеводного обміну;
- активізувати роботу з виявлення порушень вуглеводного обміну серед осіб із наявними чинниками ризику серцево-судинних захворювань;
- організувати та впроваджувати спільні освітні програми за участю ендокринологів, кардіологів, терапевтів, сімейних лікарів із метою роз'яснення зв'язку порушень вуглеводного обміну та інших чинників ризику із серцево-судинними захворюваннями;
- орієнтувати лікарів-ендокринологів, кардіологів і лікарів інших фахів на досягнення у хворих цільових рівнів глікованого гемоглобіну, артеріального тиску, загального холестерину та його фракцій, на активне переконання хворих у необхідності модифікації способу їхнього життя як невід'ємного компоненту первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань;
- співпрацювати з громадськими організаціями в проведенні Днів діабету та розповсюдженні серед населення інформації з питань захворюваності на ЦД, методів профілактики цього захворювання та його ускладнень.

Раннє виявлення ускладнень, профілактика розвитку ускладнень цукрового діабету:

- забезпечити щорічні скринінгові обстеження хворих на ЦД із метою вчасного виявлення серцево-судинних ускладнень;
- проводити комплексні фундаментально-клінічні дослідження у галузі діабетології, зокрема застосування генної терапії та стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів із ЦД і його ускладненнями;
- активно проводити навчання та підвищення кваліфікації ендокринологів, кардіологів і лікарів інших фахів, а також медичних сестер і психологів з актуальних питань діагностики та лікування ЦД.

IV наукова сесія «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»

16-17 червня 2016 р. у м. Дніпрі за сприяння ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» відбулась IV наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології». Незмінним науковим керівником конференції є Степанов Ю.М., д.мед.н., професор, заслужений лікар України, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», завідувач кафедри гастроентерології та терапії ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія», голова спілки «Асоціація з вивчення та лікування хвороб органів травлення в Україні».

У рамках конференції відбулося урочисте вручення грамот співробітникам Інституту за плідну багаторічну працю і вагомий внесок у досягнення закладу, а також були нагороджені переможці Національного етапу європейського конкурсу Bares Award'2015 за кращі наукові роботи — Ю. Бреславець (Дніпро), В. Бойчук (Івано-Франківськ) та Т. Кутлер (Донецьк). Було проведено 4 пленарних засідання, панель дискусії «Ключові питання діагностики та лікування хронічних запальних захворювань товстої кишки та колоректального раку», телеміст зі Швецією за участю всесвітньо відомого науковця проф. Mathias Lohr, секційні засідання «Молоді вчені» та «Захворювання шлунково-кишкового тракту в дітей».

Серед доповідачів були провідні вітчизняні та світові науковці в галузі гастроентерології та суміжних спеціальностей — Ю.М. Степанов (Дніпро), О.Я. Бабак (Харків), В.І. Медведь (Київ), Н.Г. Вірстюк (Івано-Франківськ), Н.Б. Губергріц (Одеса), М.П. Захараш, Г.А. Анохіна (Київ), А.Е. Дорофеев, Б.Ф. Шевченко, О.Є. Абатуров (Дніпро), О.Ю. Білоусова, Л.С. Овчаренко (Запоріжжя), Г.О. Леженко (Запоріжжя), О.І. Сергієнко, Є.М. Дитятковська (Дніпро), І.М. Скрипник (Полтава), Г.Д. Фадеєнко, О.В. Колесникова, Є.С. Сірчак (Ужгород), О.В. Зеленюк (Дніпро), Н.В. Драгомирецька (Одеса), Г.В. Осьодло (Київ), Н.М. Силівончик (Мінськ, Білорусь), В.П. Шипулін (Київ), В.І. Діденко (Дніпро), А.М. Бабій (Дніпро), С.В. Косинська (Дніпро), Ю.С. Лозинський (Львів), О.Ю. Філіпова (Дні-



про), Н.Ю. Завгородня, В.О. Дитятковський, О.В. Симонова, В.В. Чернявський (Київ), О.І. Коруля (Київ), С.О. Тарабаров, Н.Ю. Ошмянська (Дніпро), Л.В. Демешкіна, О.М. Сердюченко.

Доповіді вчених України та співробітників Інституту гастроентерології були присвячені патології підшлункової залози, гепатобіліарної системи, кишківника, їх профілактиці, діагностиці та лікуванню. Було проведено окреме секційне засідання, присвячене питанням захворювань органів травлення в дітей.

У рамках конференції відбулась відкрита дискусія з проблеми діагностики та лікування хронічних запальних захворювань кишківника та колоректального раку. Даний формат знайшов широкий відгук та отримав високу оцінку провідних учених і всіх присутніх.

Під час конференції був здійснений телеміст зі Швецією. Професор Mathias Lohr провів майстер-клас на тему «Замісна терапія препаратами ферментів підшлункової залози» і поділився своїм досвідом із застосування та ефективності різних форм ферментативних препаратів.

Загалом ученими інституту було представлено 17 усних доповідей, присвячених останнім науковим досягненням, і 6 стендових доповідей молодих учених, в яких були висвітлені результати власних досліджень у гастроентерології на сучасному рівні.

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

+IMF VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
Інновації в медицині – здоров'я нації

VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України

МІЖНАРОДНИЙ СТОМАТОЛОГІЧНИЙ КОНГРЕС

За підтримки:
Президента України

Під патронатом:
Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Кабінету Міністрів України

Національна академія медичних наук України

Офіційна підтримка:
Міністерства охорони здоров'я України

Київської міської державної адміністрації

Організатори:
НМАПО імені П. Л. Шупика

Компанія LMT

MEDICAEXPO
МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

DENTALEXPO
МІЖНАРОДНА СТОМАТОЛОГІЧНА ВИСТАВКА

PHARMAEXPO
МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

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

КРАЇН 30

ЕКСПОНЕНТІВ 400

ВІДВІДУВАЧІВ 15000

25–27 КВІТНЯ 2017
Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

70

800

100

НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ДОПОВІДАЧІВ

ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

Генеральний стратегічний партнер:

Генеральний інформаційний партнер:

Генеральний інформаційний партнер виставки PHARMAEXPO:

Офіційні інформаційні партнери:

Генеральний інтернет-партнер:

З питань участі у Форумі:
+380 (44) 206-10-16
@med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі:
+380 (44) 206-10-99
@congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Асоціація
Ендокринологів
України

www.iem.net.ua/association
www.medkniga.kiev.ua
facebook.com/EndoSchool

Освітній Проект Школа ендокринолога 2017

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Асоціація ендокринологів України
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л. Шупика
Головні позаштатні лікарі-ендокринологи обласних УОЗ

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМНУ»,
Президент Асоціації ендокринологів України,
д.мед.н., Віце-президент НАМН України, академік М.Д. Тронько

КАЛЕНДАР

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2017:

- | | |
|------------|--------------|
| • лютий | м. Київ |
| • квітень | м. Запоріжжя |
| • червень | м. Львів |
| • вересень | м. Полтава |
| • листопад | м. Одеса |

ШКОЛА ЩОРАЗУ ПРИЙМАЄ 120-150 УЧАСНИКІВ З УСІЄЇ УКРАЇНИ

Деталі щодо реєстрації:

044-33-77-951, 067-773-25-42, 050-515-19-10, e-mail: endoschool@ukr.net

ОСВІТНІЙ ПРОЕКТ «Школа ендокринолога»

EndSchool



У 2016 році ендокринологічна практика України отримала додатковий ресурс для підвищення кваліфікації фахівців у вигляді надсучасного наукового заходу освітній Проект «Школа ендокринолога».

Основними завданнями цього проекту є:

- підтримка наукового розвитку і поглибленого вивчення першочергових питань діагностики, лікування та профілактики в українській ендокринологічній службі;
- налагодження тісної співпраці між фахівцями різних суміжних спеціальностей у рамках «Школи ендокринолога» і наступне впровадження комунікації між лікарями в клінічну практику;
- підвищення рівня знань та вмінь за новітніми методами лікування, діагностики та профілактики патології ендокринної системи та супутніх захворювань.

Освітній Проект «Школа ендокринолога» відбувається за сприяння Міністерства охорони здоров'я України, Національної академії медичних наук України, Департаментів охорони здоров'я обласних державних адміністрацій, Асоціації ендокринологів України, ДУ

«Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», кафедри ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, а також головних позаштатних спеціалістів обласних управлінь охорони здоров'я за спеціальністю «Ендокринологія». Науковим керівником Школи є директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», президент Асоціації ендокринологів України, віцепрезидент НАМН України, доктор медичних наук, академік М.Д. Тронько.

Для наукового супроводу «Школи ендокринолога» згуртовані найкращі науковці та лектори сфери ендокринології й суміжних спеціальностей, зокрема д.мед.н. Л.К. Соколова (тьютор Проекту), д.мед.н. М.В. Власенко, д.мед.н. Є.В. Лучицький, д.мед.н. А.М. Кваченюк, д.мед.н. О.В. Корпачева-Зінич, к.мед.н. Н.А. Спринчук, к.мед.н. В.Г. Науменко, к.мед.н. В.Л. Орленко, к.мед.н. С.В. Болгарська, к.мед.н. В.Є. Лучицький, к.мед.н. К.М. Тронько, к.мед.н. Ю.Б. Бельчина.

Завдячуючи тому, що Програма кожної Школи включає мультидисциплінарний підхід до обговорення пріоритетних напрямів та іннова-



цій у різних галузях сучасної ендокринології: інноваційні технології в діабетології; ожиріння, метаболічний синдром і інсулінорезистентність у дорослих і дітей; сучасні методики і нові досягнення в діагностиці, лікуванні та профілактиці захворювань щитоподібної і парашитоподібних залоз; проблеми репродуктивного здоров'я чоловіків і жінок, питання організації і перспективи розвитку ендокринологічної служби, за 2016 рік курс освітньої Школи мали змогу пройти понад 500 лікарів багатьох областей України та різних спеціальностей, зокрема ендокринологів, неврологів, лікарів загальної практики — сімейної медицини. А містами-першопрохідцями, на наукових базах яких відбулися перші освітні Школи, стали Ужгород, Львів та Вінниця, де організації «Школи ендокринолога» сприяли головні ендокринологи Департаментів охорони здоров'я Закарпатської ОДА — Олексик О.Т., Львівської ОДА — Вендзилович Ю.М., Вінницької ОДА — Прудіус П.Г.

Навчальний процес у рамках «Школи ендокринолога» відбувається в кілька етапів. На першому етапі лікарі-учасники прослуховують лекцію спікера. На наступному етапі учасники за допомогою новітніх інтерактивних систем разом із лектором опрацьовують практичні кейси (клінічні випадки) за щойно прослуханим матеріалом. Далі інтерактивна система наочно демонструє результати відповідей лікарів по практичних кейсах, і на останньому етапі слухачі мають змогу в реальному режимі обговорити з лектором найкращу тактику ведення пацієнта. Крім цього, є цікава частина з дискусією між одночасно всіма доповідачами та учасниками.

Окремою частиною навчального процесу в «Школі ендокринолога» є так звані воркшопи (практичні семінари), на яких учасники мають змогу отримати практичні навички, а також провести власноруч обстеження пацієнта з ендокринними захворюваннями.

Після закінчення навчання в «Школі ендокринолога» кожен лікар-учасник отримує Сертифікат.

На підставі безлічі позитивних відгуків лікарів вже визначено основні міста, в яких відбудеться «Школа ендокринолога — 2017»: Київ, Запоріжжя, Львів, Полтава, Одеса.

Тож стежте за анонсами на шпальтах нашого журналу та на сторінці «Школи ендокринолога» у Facebook — fb.com/EndoSchool



ЩО ОБ'ЄДНУЄ ВСІХ ЦИХ ЛЮДЕЙ?

ПОМПА
MiniMed™ Veo™
для безперервного
введення інсуліну



Як і тисячі
людей із ЦД1 вони
успішно користуються
помпою **MiniMed™ Veo™**
з надійним захистом
від гіпоглікемії

Нове покоління сенсора
Enlite™, який забезпечує

**ПОСТІЙНИЙ
МОНІТОРИНГ ГЛЮКОЗИ**

надає повну картину
коливань рівня глюкози
на підставі 288 вимірювань
за день і дозволяє оптимізувати
терапію і контроль діабету

УПРАВЛІННЯ ТЕРАПІЄЮ

за допомогою Програмного Забезпечення **CareLink®**, яке надає звіти
на підставі даних, отриманих з pomp **MiniMed™** і широкого асортименту
глюкометрів і може допомогти знизити рівень HbA1c.



Офіційний представник «Медтронік» в Україні: компанія «МЕД ЕК СЕРБІС».
Свідоцтво про державну реєстрацію № 9347/2100 від 01.03.2010 р, вид. МОЗ України.
З питань придбання звертайтеся за телефонами: (044) 585-38-42, (044) 235-95-33.
www.pump-ukraine.com, www.mes.kiev.ua



Medtronic

Чи знаєте ви?

*Що катетери I-Port можуть знизити рівень цукру в крові у Вашої дитини?
Проведене дослідження серед дітей з цукровим діабетом 1 типу, які
використовували для своїх інсулінових ін'єкцій катетери I-Port, довело, що
рівень HbA1c крові може знизитись майже на 1% всього за 6 місяців!"*



КАТЕТЕР I-PORT ДЛЯ УКОЛІВ БЕЗ БОЛЮ:

➤ *Максимальний комфорт при багаторазових ін'єкціях інсуліну та будь-яких підшкірних ін'єкціях:*

- ▶ Невеликий розмір округлої форми, він ледь помітний на тілі;
- ▶ Один катетер i-Port використовується 3 дні, на протязі яких інсулін вводиться в катетер, а не безпосередньо в шкіру – всього один прокол в три дні, замість 5-6 проколів кожен день!
- ▶ Зменшує частоту утворення синців, болісності та ліподистрофічних змін на шкірі у місцях ін'єкцій.

➤ *Кожен катетер i-Port забезпечений одноразовим пристроєм для введення (Serter), що забезпечує безболісну установку.*

➤ *Потребує мінімального навчання*

➤ *Катетер i-Port – для пацієнта будь-якого віку та будови тіла, особливо зручний для дітей.*

➤ *Катетер i-Port призначений для використання з будь-якими інсуліновими шприц-ручками, а також з інсуліновими шприцями.*

Значення рівню HbA1c в цьому дослідженні знизилось з 9,4 до 8,5 на протязі 6 місяців, що на 0,9% нижче. Burdick P, Cooper S, Horner B, Cobry E, McFann K, Chase HP. Використання катетера I-Port поліпшило глікемічний контроль у дітей з цукровим діабетом 1 типу. *Pediatric Diabetes*. 2009;10:116–119

**ВАШ ВИБІР – І БІЛЬШЕ НЕМАЄ
БОЛІСНИХ УКОЛІВ**

ВІДТЕПЕР В УКРАЇНІ

Для людей, які живуть з цукровим діабетом**

Ультра сучасний ІНСУЛІН^{1,2}

Для впевненості
у майбутньому вже сьогодні³⁻⁵



БАЗАЛЬНИЙ ІНСУЛІН
НОВОГО ПОКОЛІННЯ

ВІД ТВОРЦІВ
ІНСУЛІНУ ЛАНТУС®

ІНСУЛІН ГЛАРГІН 100 ОД/МЛ



Стабільний контроль глікемії
24 години на добу і довше⁷⁻⁸



Більш низький ризик гіпоглікемії
порівняно з інсуліном
гларгін 100 ОД/мл^{6, 8, 9}



Впевненість у тривалій
кардіоваскулярній безпеці^{8, 9}

* В Україні зареєстрований як Toujeo SoloStar (Toujeo® SoloStar®).

** Лікування цукрового діабету у дорослих.

1. Toujeo зареєстрований у США 25 лютого 2015. <http://www.fda.gov/>

2. Toujeo зареєстрований у ЄС 28 квітня 2015. <http://www.ema.europa.eu/ema/>

3. Ye J, Jovanovic H, et al. (Poster #946) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.

Available from <http://www.easdiabetesmeeting.org/resources/> 19100. Date accessed: April 2015.

4. Riddle MC, et al. Diabetes Care 2015;38(4): 637-643.

5. Bergsland R, et al. (Poster #949) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.

Available from <http://www.easdiabetesmeeting.org/resources/> 10574. Date accessed: April 2015.

6. Ye J, Jovanovic H, et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235-3243.

7. Becker RH, et al. Diabetes Care 2015;38(4): 637-643.

8. Ritzel R, et al. (Poster #963) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.

Available from <http://www.easdiabetesmeeting.org/resources/> 10528. Date accessed: April 2015.

9. Gerstein HC, et al. New Eng J Med 2012; 367: 319-328.

Інформація про препарат Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®). Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/14720/01/01 (Тожео СолоСтар), наказ МОЗ України № 724 від 04.11.2015.
Склад*.** Діюча речовина: інсулін гларгін: 1 мл розчину містить інсуліну гларгін 10,91 мг, що еквівалентно 300 ОД. Інсулін гларгін: 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкції, що еквівалентно 450 ОД. Інсулін гларгін. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкції. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкції. Код АТХ А10А Е04. **Фармакологічні властивості***.** Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, що має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчиняється в кислому середовищі (pH = 4) розчину препарату. Після введення у підшкірні тканини кислий розчин нейтралізується, що призводить до виокремлення преципітату, з якого постійно вивільняється невелика кількість інсуліну гларгін. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгін, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знижують рівень глюкози в крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами і жировою тканиною, а також притримання утворення глюкози у печінці. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та протеоліз, одночасно посилюючи синтез білка. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози***.** Препарат Тожео СолоСтар є базальним препаратом інсуліну для введення один раз на добу у будь-який час доби, але бажано кожен день в один і той самий час. Схему введення препарату (дозу і час введення) слід підбирати згідно з індивідуальною відповіддю хворого на лікування. За необхідності пацієнти можуть вводити препарат Тожео СолоСтар в ін'єкції до 3 годин до або після ївчого звичайного часу введення препарату. **Побічні реакції***.** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона викикає тоді, коли доза введення інсуліну перевищує в ньому потребу. Метаболічні та аліментарні розлади — дуже часто (<1/10); гіпоглікемія. Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини — часто (<1/100 — <1/10); лінійна гіпертрофія; нечасто (<1/1000 — <1/100); лінійна атрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення — часто (<1/100 — <1/10); реакції у місці ін'єкційного введення препарату; рідко (<1/1000 до <1/10000); набряк. **Упаковка***.** № 1. № 3: по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку; по 1, 3 шприц-ручки у картонній коробці. Голи в упаковку не включені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

*** Інформація подана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції з медичного застосування лікарського засобу, затвердженій наказом МОЗ України № 724 від 04.11.2015. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений тільки для фахівців охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією з медичного застосування препарату.

ТОВ «Ісанофі Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Житківська, 48-50А, тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01, www.isanofi.ua



Тожео
інсулін гларгін 300 ОД/МЛ

ДОЛАЮЧИ БАР'ЄРИ КОНТРОЛЮ³⁻⁸