



№ 3 (39)
жовтень 2017 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37632



Член-корреспондент
НАМН України
Борис Маньковский

Новости ежегодного
конгресса Европейской
ассоциации по изучению
диабета

Читайте на сторінці **14**



Доктор медичних наук,
професор
Сергій Черенько

Новини
ендокринної хірургії:
за матеріалами
симпозіуму Європейського
товариства ендокринних
хірургів

Читайте на сторінці **18**



Доктор медичних наук,
професор
Нонна Кравчук

Субклінічний гіпотиреоз

Читайте на сторінці **21**



Кандидат
медичних наук
Петр Зинич

Случай симультанного
хирургического лечения
фолликулярной карциномы
щитовидной железы
и ее метастазов в шейном
отделе позвоночника

Читайте на сторінці **30**



Доктор медичних наук,
професор
Михайло Кирилюк

Синдром
гіперпролактинемії:
етіологія, патогенез,
клініка, діагностика,
сучасне лікування

Читайте на сторінці **37**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Діабетологія

Тиреоїдологія

Метаболічні розлади



L-ТИРОКСИН

50/75/100/125/150

БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ
лактози¹

Широкий вибір дози таблеток левотироксину без лактози¹



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/ L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE)

Склад:
1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;
1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;
1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;
1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;
допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгіколат (тип А), гліцериди довголаногової парфаліни.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТС H03A A01.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Неповноцінний гіпертиреоз будь-якого походження (наприклад, непереносимість тиреотоксикозу). Неповноцінна недостатність кори надниркових залоз. Неповноцінна гіпофізарна недостатність. Гострий інфаркт міокарда, Гострий міокардит, Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане.

Побічні реакції. З боку нервової системи. Тремор, псевдопухлина головного мозку, відчуття внутрішнього неспокою, безсоння, головний біль. З боку серця. Тахікардія, прискорене серцевиття, аритмія, розвиток стенокардії, миготлива аритмія, екстрасистолія. З боку травного тракту. Блювання, понос. З боку шкіри та підшкірної клітковини. Шкірні висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк. З боку репродуктивної системи. Порушення менструального циклу. Загальні порушення. Гіпергідроз, відчуття жару, підвищення температури тіла, втрата маси тіла, слабкість і судороги м'язів. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування препарату.

Категорія відпуску. За рецептом.

Клінічні характеристики.
Показання¹.

Назва препарату	L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ
Показання					
Лікування доброякісних захворювань щитовидної залози	так	так	ні	ні	ні
Профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози	так	так	так	так	так
Гіпотиреоз	так	так	так	так	так
Допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного функціонального стану	так	так	так	ні	ні
Супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії	ні	так	так	так	так
Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії	ні	так	ні	ні	ні
Еутиреоїдний зоб	ні	ні	так	так	так

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 08.04.2013 № 276, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/05 від 09.04.2013 № 282.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ/BERLIN-CHEMIE AG, Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Пакування, контроль та випуск серій: Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Glenicker Weg 125, 12489 Berlin, Germany.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 08.04.2013 № 276, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 09.04.2013 № 282, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 09.04.2013 № 282, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 09.04.2013 № 282.

UA_L-Thyro_01-2017_V1_Print, Затверджено до друку 25.01.2017.

Інформація про рецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозіумах для медичних та фармацевтичних працівників.

Представництво в Україні — «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.:(044) 494-3388, факс:(044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



Берлітiон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА

- Лікування парастезій при діабетичній полінейропатії¹⁻⁵
- Широкий вибір доз та форм¹⁻⁵
- Вироблено в Німеччині¹⁻⁵



Інформація про рецептурний лікарський засіб.

Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 ОД, БЕРЛІТІОН® 300 ОРАЛЬ, БЕРЛІТІОН® 300 КАПСУЛИ/БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ^{1,2,3,4,5}. Склад: діюча речовина: 1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузій містять етилендіамінової солі тіоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тіоктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 мг тіоктової кислоти; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить тіоктової кислоти 300 мг; 1 капсула препарату Берлітiон® 300 капсули містить 300 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 600 капсули містить 600 мг тіоктової кислоти. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. Клінічні характеристики. Показання. Парестезії при діабетичній полінейропатії. Побічні реакції. Повний перелік побічних реакцій знаходяться в інструкціях для медичного застосування препаратів Берлітiон®. Категорія відпуску. За рецептом. Виробники. Виробництво «in bulk», пакування, контроль та випуск серій: Глінікер Вер 125, 12489, Берлін, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкціях для медичного застосування БЕРЛІТІОН® 300 ОД від 09.08.2017 № 921 РП № UA/6426/01/01, БЕРЛІТІОН® 600 ОД від 09.03.2017 № 247 РП № UA/6426/01/02, БЕРЛІТІОН® 300 ОРАЛЬ 12.03.2015 № 138 РП № UA/6426/03/01, БЕРЛІТІОН® 300 КАПСУЛИ від 20.09.2017 № 1117 РП № UA/ 6426/02/01, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ від 20.09.2017 № 1117 РП № UA/6426/02/02.

1. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 300 ОД.
2. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 600 ОД.
3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу БЕРЛІТІОН® 300 ОРАЛЬ.
4. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 300 КАПСУЛИ.
5. Інструкція для медичного застосування препарату Берлітiон® 600 КАПСУЛИ.



Представництво в Україні –
«Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Порівняльне дослідження альфа-ліпоєвої кислоти в комбінації з комплексом вітамінів групи В проти самого лише комплексу вітамінів групи В у лікуванні діабетичної полінейропатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Діабетична нейропатія (ДН) – одне з мікрovasкулярних ускладнень цукрового діабету (ЦД), яке має складний патогенез і проявляється синдромами різної анатомічної локалізації. Нейропатія може бути дифузною або локальною. Дифузні нейропатії, зокрема дистальна симетрична сенсомоторна полінейропатія (ДПН) і діабетична автономна нейропатія (ДАН), доволі часто трапляються в клінічній практиці та мають хронічний прогресуючий перебіг.

Діабетична полінейропатія викликає біль і втрату чутливості в дистальних відділах верхніх і нижніх кінцівок. Це ускладнення діабету становить велику проблему для національної системи охорони здоров'я і значно погіршує якість життя пацієнтів. Симптоми, які свідчать про розвиток ДПН, включають печіння, поколювання («шпильки та голки», парестезія), гострий раптовий біль, які пацієнти відчують у зонах «панчіх і рукавичок». Багато з цих симптомів пов'язані з нейропатією тонких волокон, яка часто передує розвитку дисфункції товстих волокон. До негативних симптомів захворювання належать втрата чутливості й зниження м'язової сили, що свідчить про пошкодження товстих волокон. ДПН асоціюється з тяжкими ускладненнями, як-от депресія, схильність до спонтанних переломів, виразкування та ампутація нижніх кінцівок.

Провідним патофізіологічним механізмом розвитку ДПН є окислювальний стрес. Підвищення внутрішньоклітинних рівнів глюкози призводить до продукування кінцевих продуктів глікозилювання й активації поліолового шляху з подальшим утворенням активних форм кисню. До заходів, що ефективно запобігають розвитку цього процесу, належить суворий контроль глікемії, проте у багатьох пацієнтів не завжди можна забезпечити підтримання нормоглікемії. При симптоматичній терапії ДПН признають трициклічні антидепресанти або антиконвульсанти. З огляду на важливу роль окислювального стресу в прогресуванні ДПН антиоксиданти, зокрема альфа-ліпоєва кислота (АЛК), здатні ефективно запобігати розвитку ДПН або ж сповільнювати її дію.

АЛК синтезується в печінці та інших тканинах; певна її кількість надходить в організм людини з їжею. У високих концентраціях АЛК міститься у тканинах тваринного походження з високою метаболічною активністю, зокрема

в серці, печінці та нирках. До рослинних продуктів, що містять АЛК, належать шпинат, броколі, помідори, зелений горошок, рисові висівки тощо. АЛК складається з двох тіолових (сірчаних) груп, які здатні окислюватись або відновлюватись до дигідроліпоєвої кислоти (ДГЛК). АЛК і ДГЛК – потужні антиоксиданти; крім того, ДГЛК сприяє підвищенню внутрішньоклітинних рівнів глутатіону й бере участь у синтезі вітамінів С і Е. Своєю чергою, АЛК стимулює спраутинг нейронів, підвищує кровотік, захоплення глюкози клітинами, метаболізм у периферичних нервах та швидкість нервової провідності (ШНП). АЛК є безпечним препаратом, а рідкісні побічні ефекти іноді проявляються у вигляді нудоти або дискомфорту в животі.

У ході багатьох рандомізованих контрольованих досліджень науковці оцінювали ефекти АЛК у лікуванні ДПН. Наприклад, результати метааналізу чотирьох досліджень (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II) продемонстрували, що АЛК (у дозі 600 мг/добу внутрішньовенно протягом 3 тиж) значно зменшує позитивні симптоми й нейропатичний дефіцит у пацієнтів із ДПН. Зокрема, у дослідженні T. Nap і співавт. (2012) лікування АЛК (у дозі 300-600 мг/добу внутрішньовенно впродовж 2-4 тиж) було безпечним і сприяло значному збільшенню ШНП.

Ефективність пероральної терапії АЛК вивчали в дослідженні SYDNEY II. Зокрема, після 5 тиж лікування було відзначено значне зменшення нейропатичних симптомів і дефіциту в пацієнтів із ДПН, причому оптимальною з погляду співвідношення «користь-ризик» виявилася доза АЛК 600 мг.

У лікуванні ДПН часто застосовують комплекси вітамінів групи В, які відомі своїми нейротрофічними властивостями. Перевагою цих препаратів є їхня економічна доступність, проте щодо ефективності досі не отримано надійної доказової бази.

Мета цього дослідження полягала у порівнянні ефектів АЛК у комбінації з комплексом вітамінів групи В проти самого лише комплексу вітамінів групи В у лікуванні ДПН у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Методи

У дослідження залучили пацієнтів віком від 18 до 70 років із ЦД 2 типу, що був діагностований за критеріями Американської діабетичної асоціації (ADA). У пацієнтів відзначалися клінічні ознаки ДПН (оцінка за опитувальником MNSI ≥ 7 балів) і порушена нервова провідність, що відповідала визначенню ДПН, запропонованому Американською академією неврології (AAN). Критеріями виключення були нейропатія іншої етіології, тяжкі неврологічні захворювання, злоякісні новоутворення, індекс маси тіла ≥ 40 кг/м², вагітність або лактація, хронічний вірусний гепатит В, ВІЛ-інфекція або прийом препаратів, здатних вплинути на результати лікування (антидепресанти, антиконвульсанти, нейролептики тощо).

Після скринінгу пацієнтів рандомізували на дві групи для прийому АЛК у дозі 600 мг 1 р/добу перорально +

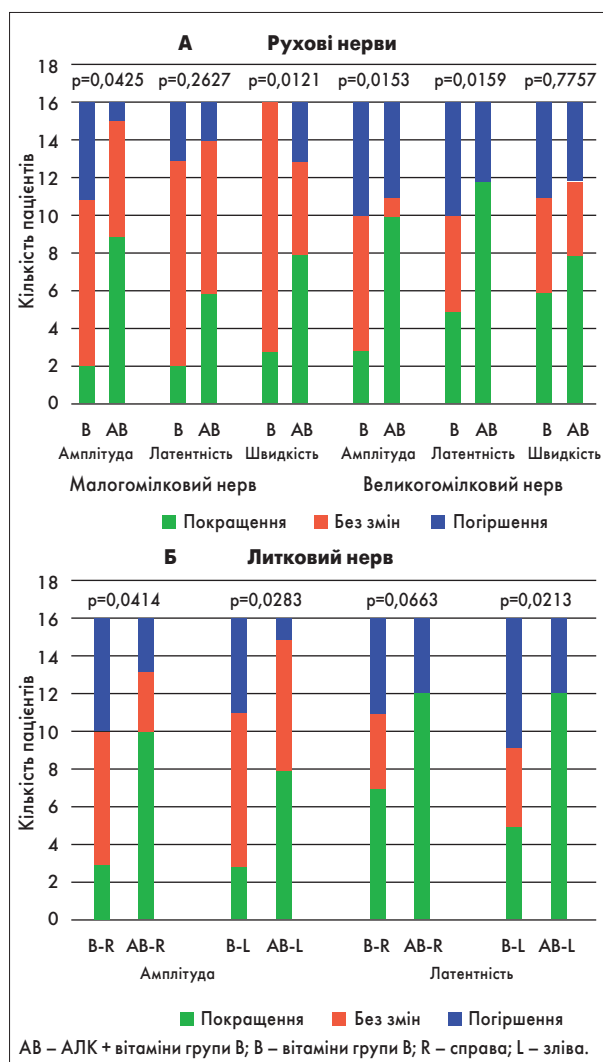


Рис. 1. Зміна електрофізіологічних параметрів рухових (А) і чутливих (Б) нервів після 12 тиж лікування

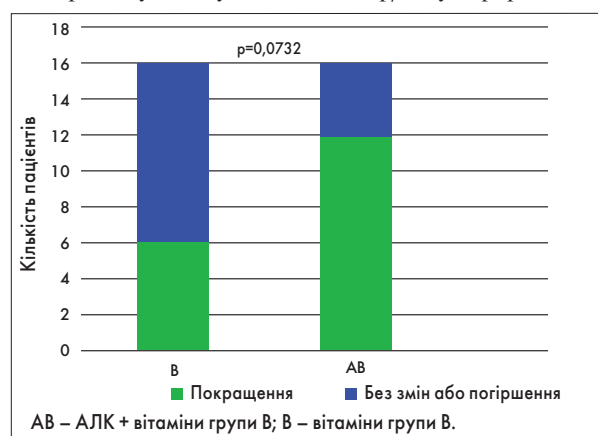


Рис. 2. Кількість пацієнтів із покращенням електрофізіологічних параметрів після 12 тиж лікування

Справка ЗУ

Берлітрон® («Берлін-Хемі», Німеччина) – перший препарат α -ліпоєвої (тіоктової) кислоти на фармацевтичному ринку України, якому віддають перевагу більшість українських лікарів і який застосовується з 1998 року. Наявність декількох лікарських форм Берлітрону (ампули 300 і 600 мг для приготування розчину для ін'єкцій, капсули 300 і 600 мг, таблетки 300 і 600 мг) роблять його зручним для проведення ступінчастої терапії: швидке досягнення й підтримання терапевтичної концентрації α -ліпоєвої кислоти забезпечується парентеральним введенням із подальшим переходом на пероральний прийом препарату. У дослідженні START, яке проводилось у 62 клінічних центрах України за участю 1511 пацієнтів із ЦД і ДПН, Берлітрон® добре переносився та зменшував симптоми нейропатії (показники за шкалами NSS і TSS) на 75% після 2 міс лікування (Б.М. Маньковський, 2010).

комплекс вітамінів групи В (В₁ 150 мг, В₆ 100 мг, В₁₂ 1 мг) 2 таблетки на добу або самого лише комплексу вітамінів групи В протягом 12 тиж. Пацієнти обох груп отримали рекомендації щодо дієти та прийому пероральних протидіабетичних препаратів.

Ефективність терапії оцінювали за допомогою неврологічного дослідження Мічиганського інструменту скринінгу нейропатії (MNSI) та визначення електрографічних параметрів рухових і чутливих нервів нижніх кінцівок.

Дослідження проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації й було схвалено локальним комітетом з етики. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь.

Результати

У дослідженні взяли участь 32 пацієнти (по 16 у кожній групі терапії). Середній вік хворих становив $53,9 \pm 8,2$ року, середня тривалість діабету – $6,6 \pm 5,5$ року. За віхніми клініко-демографічними характеристиками групи не відрізнялися, за виключенням того, що пацієнти контрольної групи були трохи вищого зросту. Протягом усього періоду лікування жодних небажаних подій не спостерігалось.

Після 12 тиж терапії середня оцінка MNSI значно покращилася у групі АЛК (знизилися з 9 до 7 балів; $p=0,0001$) і не змінилась у контрольній групі ($p=0,0547$) із достовірною різницею між групами ($p=0,0023$). Крім того, зниження оцінки MNSI < 7 балів (тобто відсутність нейропатії) було досягнуто у 6 із 16 пацієнтів групи АЛК і в жодного хворого контрольної групи ($p=0,0177$).

Результати електрографічного дослідження продемонстрували значне покращення амплітуди ($p=0,0153$), латентності ($p=0,0159$) і швидкості проведення імпульсу ($p=0,0121$) у рухових нервах кінцівки в пацієнтів групи АЛК (рис. 1, А). Щодо чутливих нервів, спостерігалось значне покращення амплітуди ($p=0,0283$) і латентності ($p=0,0213$) у групі комбінованого лікування порівняно з групою вітамінів групи В (рис. 1, Б).

Загалом покращення найважливішого електрофізіологічного параметра (амплітуда, латентність, швидкість проведення імпульсу) малогомілкового, великогомілкового і/або литкового нерва було відзначено у 12 із 16 пацієнтів групи АЛК та в 6 із 16 хворих контрольної групи (рис. 2).

Висновки

У пацієнтів із ЦД 2 типу й ДПН 12-тижнева пероральна терапія АЛК у дозі 600 мг/добу в комбінації з комплексом вітамінів групи В значно зменшує суб'єктивні прояви нейропатії (опитувальник MNSI) та покращує нервову функцію (електрофізіологічні параметри рухових та чутливих нервів) порівняно із застосуванням самого лише комплексу вітамінів групи В. Лікування АЛК є безпечним і добре переноситься.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується в скороченні.

Boghdadi M.A., Afify H.E., Sabri N. et al. Comparative Study of Vitamin B Complex Combined with Alpha Lipoic Acid versus Vitamin B Complex in Treatment of Diabetic Polyneuropathy in Type 2 Diabetic Patients. Clin Exp Pharmacol 2017; 7: 4.

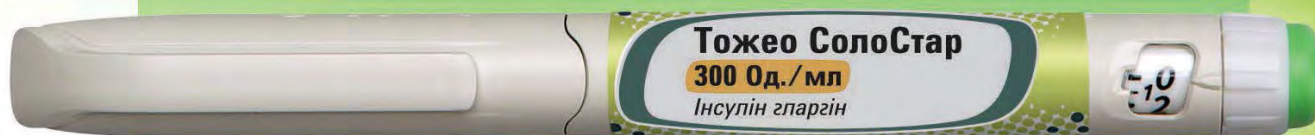
Переклад з англ. Олексій Терещенко

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 Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®).
** Лікування цукрового діабету у дорослих.
1. Тожео зареєстрований у США 25 лютого 2015. <http://www.fda.gov/>
2. Тожео зареєстрований у ЄС 28 квітня 2015. <http://www.ema.europa.eu/ema/>

3. Yki-Jarvinen H, et al. (Poster #946) presented at EASD, Vienna, September 15–19 2014.
Available from: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/19180>. Date accessed: April 2015.
4. Riddle MC, et al. Diabetes Obes Metab. DOI: 10.1111/dom.12472. epub 2015.
5. Bergenstal R, et al. (Poster #949) presented at EASD, Vienna, September 15–19 2014.
Available from: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/18574>. Date accessed: April 2015.

6. Yki-Jarvinen 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.easdvirtualmeeting.org/resources/18908>. 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 гларгіну 10,91 мг, що еквівалентно 300 ОД, інсуліну гларгіну; 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 450 ОД, інсуліну гларгіну. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ A10A E04. **Фармакологічні властивості***.** Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, що має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчинний у кислому середовищі (pH = 4) розчину препарату. Після введення у підшкірні тканини кислий розчин нейтралізується, що призводить до виникнення преципітату, з якого постійно вивільняється невелика кількість інсуліну гларгіну. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгіну, 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 пригнічення 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 інтервалі до 3 годин до або після їхнього звичайного часу введення препарату. **Побічні реакції***.** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введенного 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): ліпідіпертрофія; нечасто (1/1 000 — <1/100): ліпоатрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення — часто (1/100 — <1/10); реакції у місці ін'єкційного введення препарату: рідко (1/10 000 до <1/1 000): набряк. **Упаковка***.** № 1, № 3: по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку; по 1, 3 шприц-ручок у картонній коробці. Голки в упаковку не включені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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



Тожео*

інсулін гларгін 300 ОД/МЛ

ДОЛАЮЧИ БАР'ЄРИ КОНТРОЛЮ³⁻⁸

О.В. Зинич, д. мед. н., Н.Н. Кушнарева, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Менеджмент сахарного диабета у пациентов с хроническим заболеванием почек: в фокусе инсулины нового поколения

(обзор литературы и результаты собственных наблюдений)

В этой публикации изложены теоретические аспекты ведения пациентов с хроническим заболеванием почек (ХЗП), а также на основе клинических случаев рассмотрены практические подходы к применению современных аналогов инсулинов нового поколения, в частности гларгина 300 ЕД/мл.

Заболевание почек, возникающее вследствие сахарного диабета (СД), является тяжелым инвалидизирующим состоянием, а также недооцениваемым фактором глобального бремени болезней. С 1990 по 2012 г. количество смертей от диабетической болезни почек (ДБП) выросло на 94% (R. Lozano, 2012). Столь существенный рост — один из самых высоких среди отмеченных для всех зарегистрированных хронических заболеваний (V. Jha, 2013).

ДБП диагностируют у 30–40% лиц с СД 1 типа и у 8–10% — с СД 2 типа (A.J. Nahr, 2015; L.J. Hale, 2013; Kidney Disease... 2013). Пик ее развития наступает в среднем через 15 лет после манифестации СД (K.R. Tuttle, 2014). Если при СД 1 типа ДБП начинается примерно через 10–20 лет с момента обнаружения диабета, то при СД 2 типа точное время начала заболевания почек часто неизвестно, что, соответственно, требует проведения раннего скрининга (A.J. Nahr, 2015). О гендерных различиях в развитии ДБП в литературе нет достоверных данных. Имеются сообщения, что у афроамериканцев данное осложнение развивается в 3–5 раз чаще, чем у европейцев (V. Batuman, 2016).

Морфологические изменения при ДБП обнаруживаются во всех отделах нефрона — от капилляров почечных канальцев и клубочков до артериол и артерий всех калибров. Повреждения диффузно распространяются в клубочках, канальцах и интерстиции почек с постепенным формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, что со временем приводит к прогрессирующему снижению функции почек (A.C. Ефимов, 2012; B.B. Климонтов, 2014; Qi, 2017).

До определенного времени считалось, что ведущую роль в развитии ДБП играет недостаточно корректируемая гипергликемия, провоцирующая такие метаболические нарушения, как неферментативное гликозилирование белков и липопротеинов, активация полиолового пути окисления глюкозы (A.I. Таран, 2007). С глюкозотоксичностью непосредственно связано активирование протеинкиназы С, вызывающее повышение проницаемости сосудистых стенок, ускорение синтеза коллагена и развитие склеротических изменений сосудов. В почках гипергликемия активирует факторы роста, вазоактивные факторы, цитокины, способствуя пролиферации клеток эндотелия капилляров и мезангиального матрикса клубочков, приводя к гипертрофии последнего, что, в свою очередь, вызывает нарушения внутрисосудистой гемодинамики, повышение гидростатического давления в капиллярах клубочков и гиперфильтрацию (S. Maynard, 2008; A.J. Nahr, 2015). Под влиянием длительной гипергликемии в почечной интерстиции и в стенках сосудов накапливаются продукты гликирования белков, нарушается синтез гликозаминогликанов, составляющих основу базальной мембраны клубочков и обеспечивающих ее селективную проницаемость для белков (G. Jarad, 2009). Прогрессирование альбуминурии и снижение фильтрационной функции почек могут представлять собой два сравнительно независимых проявления ДБП. Показано, что изменения альбуминурии и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при СД не всегда происходят параллельно, поскольку динамика этих двух процессов зависит от различных факторов (B.B. Климонтов, 2014; B. Haraldsson, 2008). В рекомендациях Американской диабетической ассоциации (ADA) 2012–2014 гг. подчеркивается «непрерывный» постепенный характер повышения уровня экскреции альбумина. В связи с этим предложено взамен терминов «микро- и макроальбуминурия» использовать формулировку «стадии персистирующей альбуминурии с экскрецией альбумина 30–299 мг/сут и более 300 мг/сут» (Kidney Disease... 2013).

Исследования последних лет продемонстрировали, что не менее важную роль, чем гипергликемия, в патогенезе развития ДБП играет нарушение внутриклеточных путей инсулинового сигнала в эпителии почечных клубочков и канальцев.

Почки, в отличие от «классических» инсулиночувствительных тканей (мышечная, жировая) и органов (головной мозг, печень), не относятся к тканям-мишеням инсулина. Однако во всех почечных структурах обнаружено значительное количество рецепторов к инсулину и инсулиноподобному фактору роста (ИФР-1), а также гибридных рецепторов, что указывает на инсулиночувствительность почечных клеток.

Молекула инсулина в виде мономера имеет небольшой размер, что позволяет ей свободно проникать из кровеносного русла в просвет канальца через почечный фильтрационный барьер (R.J. Coward, 2005). В физиологических условиях инсулин оказывает непосредственное влияние на различные типы клеток, входящих в структуру почечных клубочков (подоциты, эпителиальные и мезангиальные клетки) и канальцев через взаимодействие с рецепторами инсулина и ИФР-1. В частности, инсулин снижает почечный глюконеогенез, локально расширяет почечные сосуды, повышая ренальный кровоток и СКФ, модифицирует функцию ионотранспортных каналов, влияя на реабсорбцию солей, а также оказывает антиапоптотическое действие на гломерулярные клетки.

Инсулин воздействует на главные патогенетические механизмы развития ДБП, оказывая, с одной стороны, выраженное гипогликемическое действие, с другой — специфические эффекты в отношении функции различных почечных клеток. В связи с этим представляются интересными результаты исследований, касающихся роли экзогенного инсулина при лечении пациентов с СД 1 и 2 типа на фоне ХЗП.

На сегодняшний день доказано, что своевременное назначение инсулинотерапии при СД 2 типа дает возможность уменьшить отрицательные последствия гипергликемии в отношении развития микрососудистых осложнений (A.B. Каминский, 2007; B.B. Корпачев, 2001). Также подтвержден целый ряд положительных плейотропных эффектов инсулина: противовоспалительный, кардиовасопротекторный и антиапоптотический (M. Hanefeld, 2012, 2016; P. Dandona, 2002).

Препараты инсулина, которые, как известно, не имеют, подобно прочим сахароснижающим препаратам, побочных эффектов (например, уменьшение СКФ), можно применять на всех этапах ХЗП. Однако острой проблемой инсулинотерапии является необходимость нивелирования риска развития гипогликемии. Данные клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют, что острая гипогликемия вызывает поражения микрососудистого русла, дисфункцию эндотелия, в частности, провоцирует развитие сердечно-сосудистых катастроф, нефропатии, нейропатии, ретинопатии, то есть выступает фактором прогрессирования основных осложнений СД (M. Emery, 2016; A. Patel, 2008; Л.М. Михальчук, 2009). В связи с этим периодически обсуждаются и пересматриваются целевые уровни гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}) для пациентов с СД, особенно при наличии ХЗП (M.E. Molitch, 2015). Рабочая группа KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative — Инициатива по улучшению качества исходов заболеваний почек) стратифицирует целевой уровень HbA_{1c} в зависимости от риска развития гипогликемии и сопутствующих заболеваний. Такой подход основан на результатах трех исследований (ADVANCE, ACCORD, VADT), демонстрирующих, что гликемический контроль у больных с уровнем HbA_{1c} ниже 7% может предотвратить или замедлить прогрессирование заболевания почек у пациентов с СД 2 типа (Kidney Disease... 2013; A. Patel, 2008; W. Duckworth, 2009; F. Ismail-Beigi, 2010). Вместе с тем ADA рекомендует пациентам с повышенным риском развития гипогликемии поддерживать уровень HbA_{1c} выше 7% (ADA-2017). KDOQI рекомендует пациентам с ХЗП IV и V стадии, имеющим ограниченную продолжительность жизни, также поддерживать показатель HbA_{1c} на уровне более 7% (National... 2012).

В ряде научных работ указано, что у некоторых пациентов с заболеванием почек показатель HbA_{1c} может быть неточным. К его искажению могут приводить такие сопутствующие факторы, как анемия (сокращение продолжительности жизни эритроцитов), гемолиз и дефицит железа; ложноповышенные уровни могут возникать при карбамилировании гемоглобина и наличии ацидоза. Альтернативными показателями для оценки гликемического контроля в таких случаях являются уровни фруктозамина и гликированного альбумина (K.R. Tuttle, 2014; A. Patel, 2008; W. Duckworth, 2009).

За счет чего же повышается риск возникновения гипогликемии у пациентов с СД и ХЗП? Известно, что в почках происходит деградация 30–80% циркулирующего в крови инсулина (P. Iglesias, 2008). При ХЗП это процесс замедляется, а также уменьшается почечный клиренс инсулина, снижаются скорость ренального глюконеогенеза и уровень катехоламинов,



О.В. Зинич

развивается гипопроотеинемия, что и обуславливает более частое возникновение гипогликемий и требует соответствующей редукции дозы введенного экзогенного инсулина (B.B. Корпачев, 2001; М.Д. Тронько, 2004; М.Е. Molitch, 2015; M.F. Moen, 2009). Так, в рандомизированном клиническом исследовании в условиях стационара показано, что у пациентов с СКФ <45 мл/мин/1,73 м² при базально-болюсном введении инсулинов гларгин и глюлизин в дозах 0,5 против 0,25 ЕД/кг массы тела были достигнуты сходные уровни гликемии, однако в группе больных, получавших более низкую дозу инсулина, наблюдалось значительно меньше эпизодов гипогликемии (D. Baldwin, 2012).

В большинстве современных исследований влияние экзогенного инсулина у пациентов с ХЗП является критерием исключения, в связи с чем лишь в немногих работах осуществлена оценка клинической эффективности и безопасности инсулинотерапии у таких больных, особенно на поздних стадиях развития заболевания (P. Iglesias, 2008; R. Jones, 2000; A. Ersoy, 2006; S. Pscherer, 2002; P. Home, 2006).

Аналоги инсулина ультракороткого действия (глюлизин, аспарт, лизпро) являются быстродействующими и идеально подходят для коррекции постпрандиальной гликемии, а также гипергликемии между приемами пищи в течение суток. Согласно данным литературы, при наличии почечной недостаточности потребность в глюлизине уменьшалась (Sanofi Apidra... 2015), а глюкинемическая реакция при введении инсулина лизпро не зависела от стадии почечной недостаточности (E. Lilly, 2014; D. Simpson, 2007). У пациентов с СД 1 типа почечная недостаточность (II–V стадии ХЗП) практически не влияла на фармакокинетику инсулина аспарт (Novo Nordisk... 2015).

Исходя из клинического опыта можно утверждать, что пациентам с IV–V стадией ХЗП, у которых нередко встречается задержка опорожнения желудка, целесообразным будет рекомендовать инъекции быстродействующего инсулина после еды для сопоставления пика концентрации инсулина в крови со временем пика постпрандиальной гликемии.

Особенности фармакокинетики инсулинов средней продолжительности действия (НПХ) у лиц с СД и ХЗП изучались в ограниченном количестве исследований. Установлено, что в большинстве случаев такие пациенты имеют более низкую потребность в инсулине, однако при СКФ >50 мл/мин коррекция дозы может не потребоваться (L.V. Jacobsen, 2002; P. Iglesias, 2008; G. Biesenbach, 2003). При СКФ 10–50 мл/мин некоторые авторы предлагают снизить дозу инсулина до 75% от общей суточной дозы независимо от типа используемого инсулина (R.W. Snyder, 2003).

В последние годы с успехом применяют аналоги инсулинов длительного действия, имеющие преимущества перед инсулинами НПХ за счет более физиологического профиля действия и стабильного периода полувыведения, что нивелирует риск возникновения гипогликемии. Так, в одной из работ продемонстрирована хорошая переносимость и безопасность применения инсулина гларгин в комбинации и инсулином короткого действия у 89 больных СД 2 типа и ДБП (СКФ 34,1±11,5 мл/мин). В исследовании были включены пациенты, не достигшие эффективного гликемического контроля или имевшие в анамнезе частые гипогликемические эпизоды, находясь на пероральных сахароснижающих средствах или инсулине НПХ. Через 4 мес с момента начала терапии инсулином гларгин уровень HbA_{1c} снизился на 0,7% (p<0,001), не было отмечено изменений индекса массы тела (ИМТ) (p=0,96), легкие симптоматические гипогликемии наблюдались лишь у 12,5% пациентов (M. Niafar, 2012). Аналогичные данные получены и в других исследованиях, в ходе которых оценивали безопасность и возможность улучшения гликемического контроля с помощью инсулина гларгин у пациентов с тяжелым течением СД 2 типа с почечной недостаточностью (A.V. Ciardullo, 2006). Ретроспективный анализ данных 20 пациентов с СД и хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе и переведенных на инсулин гларгин, продемонстрировал через 9 мес лечения снижение HbA_{1c}

Продолжение на стр. 6.

О.В. Зинич, д. мед. н., Н.Н. Кушнарева, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Менеджмент сахарного диабета у пациентов с хроническим заболеванием почек: в фокусе инсулины нового поколения

Продолжение. Начало на стр. 5.

на 0,9% и увеличение массы тела на 1,5 кг при отсутствии тяжелых гипогликемических эффектов (S. Pscherer, 2002).

В исследовании по изучению детемира — другого аналога инсулина продленного действия — установлено, что основные фармакокинетические показатели (максимальная концентрация препарата в крови, C_{max} ; изменение концентрации активного вещества в плазме/сыворотке крови во времени, AUC и время достижения максимальных концентраций препаратов, $t_{1/2}$) были сходными у здоровых лиц и у больных СД с различной стадией ХЗП (как тех, к кому применялась консервативная терапия, так и находившихся на диализе). Не обнаружено корреляции между клиренсом креатинина и фармакокинетическими переменными, при этом элиминация инсулина во время гемодиализа была незначительной (L.V. Jacobsen, 2002).

В работе F. Kulozik и соавт. (2013) проведена оценка потребности в инсулине у 346 пациентов с СД 1 типа в условиях повседневной клинической практики. После распределения пациентов на группы в зависимости от показателя СКФ установлено, что суточная доза инсулина при СКФ <60 мл/мин была на 29,7% ниже при лечении гларгином и на 27,3% — у пациентов, получавших детемир, по сравнению с лицами с показателем СКФ >90 мл/мин.

Введение в практику рекомбинантных аналогов человеческого инсулина ультрадлительного действия (гларгин 300 ЕД/мл, деглюдек, пеглизпро), позволяющих имитировать физиологический профиль секреции инсулина, открыло новые терапевтические возможности в лечении больных СД 1 и 2 типа. Преимуществами этих препаратов являются оптимальные показатели абсорбции, плоский и пролонгированный фармакокинетический профиль (В.В. Полторац, 2016; I. Kiss, 2014; M. Niafar, 2012). Клиническая эффективность и безопасность базальных аналогов человеческого инсулина Gla 300 ЕД/мл (Тожео СолоСтар) и Gla 100 ЕД/мл (Лантус) были продемонстрированы в серии многоцентровых рандомизированных открытых клинических исследований в параллельных группах EDITION (G.B. Bolli, 2015). С помощью метода зугликемического глемпа выяснено, что инсулин гларгин 300 ЕД/мл (Тожео СолоСтар) обладает более стабильным и пролонгированным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем, чем инсулин гларгин 100 ЕД/мл (Lantus®), отмечена более низкая внутрисуточная вариабельность уровня гликемии и высокая междневная воспроизводимость (R.H. Becker, 2015).

Установлено, что несмотря на то что различные концентрации инсулина гларгин (100 или 300 ЕД/мл) характеризуются неодинаковыми фармакокинетическими и фармакодинамическими профилями, применение их у пациентов с почечной недостаточностью в рамках клинических испытаний подтвердило их безопасность (Sanofi Toujeo... 2015; S. Goykhman, 2009; P. Iglesias, 2008).

Наличие почечной недостаточности и ее стадия не оказывали существенного влияния на фармакокинетические показатели при однократном введении инсулина деглюдек (I. Kiss, 2014).

В связи с недостаточным количеством работ, освещающих особенности применения аналогов инсулина ультрадлительного действия у пациентов с СД на фоне ХЗП в рутинной практике, очень важным, на наш взгляд, является изложение отдельных клинических наблюдений, демонстрирующих алгоритмы инициации и титрации таких препаратов, а также подтверждающих их эффективность и безопасность применения у конкретного пациента. Наблюдение, коррекция схемы инсулинотерапии и сопутствующее лечение пациентов в приведенных ниже клинических случаях проводились на базе отделения возрастной эндокринологии и клинической фармакологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины».

Клинический случай 1

Пациентка Е., 30 лет, болеет СД 1 типа с 2000 г. С 2008 г. получает терапию аналогами инсулина — гларгин (100 ЕД/мл) 24 ЕД/сут и лизпро 21 ЕД/сут. В анамнезе: дистальная полинейропатия нижних конечностей (2002 г.), гнойный паранефрит, абсцесс подпеченочного пространства, перитонит (2003 г.), негоспитальная двухсторонняя полисегментарная пневмония (2004 г.), инфекционно-токсический шок, клиническая смерть (2004 г.), экстракция катаракты и витректомиа (2005 г.), вирусный кератит, кератопатия (2014 г.). С 2014 г. отмечается снижение СКФ, которая во время последней госпитализации в 2017 г. составила 37 мл/мин/1,73 м². В течение последнего года у пациентки ежедневно возникают гипогликемии при незначительной физической нагрузке, практически всегда без каких-либо предвестников, из-за чего она не успевает самостоятельно оказать

себе помощь. Кроме того, гипогликемии возникают ночью, несмотря на инъекцию гларгина утром.

Объективно: ИМТ — 19,95 кг/м², HbA_{1c} — 8,6%, уровень гликемии (по данным самоконтроля) в течение суток — от 1,9 до 24,0 ммоль/л. Учитывая развитие тяжелых гипогликемий (ввиду прогрессирования нефропатии), пациентка переведена на прием гларгина 300 ЕД/мл (Тожео СолоСтар) в дозе, аналогичной гларгину 100 ЕД/мл, — 24 ЕД/сут. Уровень гликемии натошак через 3 дня после инициации терапии Тожео СолоСтар составил 10,5 ммоль/л, затем доза была увеличена до 28 ЕД/сут, на фоне чего достигнут уровень гликемии 8,3 ммоль/л. Учитывая пролонгированный механизм действия препарата и наличие нефропатии, следующее увеличение дозы — до 30 ЕД/сут — было проведено через 5 дней после предыдущей титрации. Несмотря на увеличение дозы инсулина на 25% от начальной, уровень гликемии в течение дня составил 5,5-8,0 ммоль/л. За 16-дневный период госпитализации у пациентки не зафиксировано ни одного случая гипогликемии. Через 3 мес уровень HbA_{1c} составил 7,4%, тяжелых гипогликемий не отмечалось, частота легких снизилась до одной в 10-14 дней.

Клинический случай 2

Пациентка Н., 36 лет, болеет СД 1 типа с 1992 г. С начала заболевания получает инсулинотерапию, с 2005 г. переведена на терапию аналогами инсулина гларгин (100 ЕД/мл) в дозе 26 ЕД/сут и глюлизин — 24 ЕД/сут. В анамнезе: в 2005 г. сформировались основные осложнения СД (ангиопатия, ретинопатия — неоваскулярно-геморрагическая форма на фоне проведенной лазерной коагуляции (2000 г.) с тракционным компонентом на левом глазу, автономная и дистальная полинейропатия). В 2008 г. впервые выявлено снижение СКФ до 50 мл/мин/1,73 м² после проведенной витректомии на правом глазу, сопровождавшееся вторичной артериальной гипертензией. В связи с прогрессированием почечной недостаточности в 2014 г. развилась вторичная анемия и гиперпролактинемия. С 2014 г. суточная доза инсулина постепенно снижалась и на момент госпитализации в 2017 г. составила 8 ЕД/сут гларгина (100 ЕД/мл) и 10 ЕД/сут глюлизина. За две недели до планируемой госпитализации у пациентки развилась гипогликемическая кома. В качестве сопутствующей терапии принимает индапамид 1,25 мг/сут, лерканидипин 20 мг/сут, доксазозин 8 мг/сут, моксонидин 0,4 мг/сут, биспролол 2,5 мг/сут, торасемид 10 мг/сут, эпозин бета (метоксиполиэтиленгликоль) 50 мкг 1 р/мес. Учитывая снижение СКФ до 15 мл/мин/1,73 м², проведена операция по формированию артериовенозной фистулы с целью подготовки для проведения заместительной почечной терапии.

Объективно: ИМТ — 20,3 кг/м², HbA_{1c} — 9,2%, уровень глюкозы в плазме (по данным самоконтроля) в течение суток — от 2,2 до 19,0 ммоль/л. К пациентке была применена следующая тактика: гларгин 100 ЕД/мл заменен гларгином 300 ЕД/мл (Тожео СолоСтар) в дозе 10 ЕД/сут с последующей удовлетворительной компенсацией углеводного обмена и отсутствием тяжелых гипогликемий. Учитывая СКФ, первая титрация дозы препарата проведена только через 7 дней. Однако к тому времени уровень гликемии снизился с 11,6 до 7,0 ммоль/л, соответственно, изменение дозы инсулина не проводилось.

В заключение следует отметить, что скрининг диабетической нефропатии наряду с ранним лечебным вмешательством имеет основополагающее значение для замедления ее прогрессирования в сочетании с обеспечением надлежащего контроля гликемии. Последний должен быть максимально индивидуализован, а применяемая лечебная тактика — отвечать критериям безопасности и комфортности для пациента с учетом ожидаемой продолжительности жизни.

Литература

- Ефімов А.С., Скробонська Н.А., Соколова Л.К., Цимбал Т.С. Діагностика лікування ранніх стадій діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 1-го типу // Ліки України. — 2012. — № 3-4 (1). — С. 38-41.
- Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Хроническая болезнь почек при сахарном диабете. — Новосибирск: Издательство НГУ, 2014. — 44 с.
- Каминский А.В. Своевременная инсулинотерапия сахарного диабета 2-го типа // Новости медицины и фарм. — 2007. — С. 12-29.
- Корпачев В.В. Инсулин и инсулинотерапия. — Киев: РИА «Триумф», 2001. — 454 с.
- Михальчук (Феофанова) Л.М., Ефімов А.С. Діабетична нефропатія: погляд на проблему // Межд. эндокр. журн. — 2009. — № 3 (21).
- Полторац В.В., Кравчун Н.А., Горшунская М.Ю. Инсулин Тожео — новый базальный инсулин длительного действия. Часть 1. Фармакокинетический и фармакодинамический аспекты // Межд. эндокр. журнал. — 2016. — № 4 (76). — С. 59-72.
- Таран А.І. Діабетична нефропатія: невідомі проблеми лікування // Внутр. медицина. — 2007. — № 6 (6).
- Тронько М.Д., Корпачев В.В. Основи клінічної фармакології цукрового діабету та його ускладнень: Посіб. для лікарів. — Київ: Книга плюс, 2004. — 103 с.
- Корпачев В.В. Инсулин и инсулинотерапия. — Киев: РИА «Триумф», 2001. — 454 с.

- Baldwin D., Zander J., Munoz C., et al. A randomized trial of two weight-based doses of insulin glargine and glulisine in hospitalized subjects with type 2 diabetes and renal insufficiency // Diabetes Care. — 2012. — 35. — P. 1970-1974.
- Batuman V., Soman A.S., Schmidt R.J., Soman S.S. Diabetes nephropathy. Medscape Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/238946-overview>. Updated Sept. 30, 2016. Accessed Feb. 12, 2017.
- Becker R.H., Dahmen R., Bergmann K., et al. New insulin glargine 300 U/mL 1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 U/mL // Diabetes Care. 2015. — 38. — 637-643.
- Biesenbach G., Raml A., Schmekal B., Eichbauer-Sturm G. Decreased insulin requirement in relation to GFR in nephropathic Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetic patients // Diabet Med. — 2003. — 20 (8). — 642-645.
- Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstal R.M., et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100U/ml in insulin naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION3) // Diabetes Obes. Metab. — 2015. — 17. — 386-394.
- Ciardullo A.V., Bacchelli M., Daghighi M.M., Carapezzi C. Effectiveness and safety of insulin glargine in the therapy of complicated or secondary diabetes: clinical audit // Acta Diabetol. — 2006. — 43. — 57-60.
- Coward R.J., Welsh G.I., Yang J., et al. The human glomerular podocyte is a novel target for insulin action // Diabetes. — 2005. — 54. — 3095-3102.
- Dandona P., Aljada A., Mohanty P. The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm // Diabetologia. — 2002. — 45. — 924-930.
- Duckworth W., Abraira C., Moritz T., et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // N Engl J Med. — 2009. — 360. — 129-139.
- Eli Lilly and Company Limited Humalog (insulin lispro) Summary of Product Characteristics. 2014. [Accessed November 2015]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/30005>.
- Emery M., Nanchen N., Preitner F., Ibberson M., Roduit R. Biological Characterization of Gene Response to Insulin-Induced Hypoglycemia in Mouse Retina // PLoS One. — 2016. — 11 (2). — P. e0150266.
- Ersay A., Ersay C., Altinay T. Insulin analogue usage in a haemodialysis patient with type 2 diabetes mellitus // Nephrol Dial Transplant. — 2006. — 21. — 553-554.
- Goykhman S., Drincic A., Desmangles J.C., Rendell M. Insulin glargine: a review 8 years after its introduction // Expert Opin. Pharmacother. — 2009. — 10 (4). — P. 705-718.
- Hahr A.J., Molitch M.E. Management of diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease // Clin. Diab. Endocr. — 2015. — 1. — P. 2.
- Hale L.J., Coward R. Insulin signalling to the kidney in health and disease // Clinical Science. — 2013. — 124 (6). — 351-370.
- Hanefeld M., Fleischmann H., Landgraf W., Pistrosch F. EARLY study: early basal insulin therapy under real-life conditions in type 2 diabetes // Diabetes Stoffw Herz. — 2012. — V. 21. — P. 91-97.
- Hanefeld M., Monnier L., Schnell O., Owens D. Early Treatment with Basal Insulin Glargine in People with Type 2 Diabetes: Lessons from ORIGIN and Other Cardiovascular Trials // Diabetes Ther. — 2016. — V. 7. — P. 187-201.
- Haraldsson B., Nystrom J., Deen W.M. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria // Physiol Rev. — 2008. — 88. — P. 451-487.
- Home P., Kurtzhals P. Insulin detemir: from concept to clinical experience // Expert Opin Pharmacother. — 2006. — 7. — 325-343.
- Iglesias P., Díez J. Insulin therapy in renal disease // Diab. Obes. Metab. — 2008. — 10. — 811-823.
- Ismail-Beigi F., Craven T., Banerji M.A., et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: An analysis of the ACCORD randomised trial // Lancet. — 2010. — 376. — 419-430.
- Jacobsen L.V., Popescu G., Plum A. Pharmacokinetics of insulin detemir in subjects with renal or hepatic impairment // Diabetologia. — 2002. — 45 (Suppl. 1). — A259.
- Jarad G., Miner J.H. Update on the glomerular filtration barrier // Curr. Opin Nephrol. Hypertens. — 2009. — V. 18 (3). — P. 226-232.
- Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K., Li Z., Naicker S., Plattner B., Saran R., Wang A.Y.-M., Yang C.-W. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. Lancet. — 2013. — 382. — 260-272.
- Jones R. Insulin glargine (Aventis Pharma) // Drugs. — 2000. — 3. — 1081-1087.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney international, Suppl. — 2013. — 3. — 1-150.
- Kiss I., Arold G., Roepstorff C., Bottcher S.G., Klim S., Haahr H. Insulin degludec: pharmacokinetics in patients with renal impairment // Clin Pharmacokinet. — 2014. — 53 (2). — 175-183.
- Kulozik F., Hasslacher C. Insulin requirements in patients with diabetes and declining kidney function: differences between insulin analogues and human insulin // Ther Adv Endocrinol Metab. — 2013. — 4 (4). — 11.
- Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V., Abraham J., Adair T., Aggarwal R. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. — 2012. — 380. — 2095-2128.
- Maynard S., Epstein F.H., Karumanchi S.A. Preeclampsia and angiogenic imbalance // Annu. Rev. Med. — 2008. — 59. — 61-78.
- Moen M.F., Zhan M., Hsu V.D. et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease // Clin J Am Soc Nephrol. — 2009. — 4. — 1121.
- Molitch M.E., Adler A.I., Flyvbjerg A. et al. Diabetic kidney disease: a clinical update from Disease: Improving Global Outcomes // Kidney Int. — 2015. — 87 (1). — P. 20-30.
- National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update // Am J Kidney Dis. — 2012. — 60. — 850-886.
- Niafar M., Nakhjavani M. Efficacy and Safety of Insulin Glargine in Type 2 Diabetic Patients with Renal Failure // J Diabetes Metab. — 2012. — 03 (04). — 2-5.
- Novo Nordisk Limited NovoMix (insulin aspart) Summary of Product Characteristics. 2014. [Accessed November 2015]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/8591>.
- 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. — 358. — 2560-2572.
- Pscherer S., Schreyer-Zell G., Gottsmann M. Experience with insulin glargine in patients with end-stage renal disease // Diabetes. — 2002. — 216-OR. — A53.
- Sanofi Apidra (insulin glulisine) Summary of Product Characteristics. 2013. [Accessed November 2015]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/26476>.
- Sanofi Toujeo (insulin glargine) Summary of Product Characteristics. 2015. [Accessed November 2015]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/30586>.
- Simpson D., McCormack P.L., Keating G.M., Lyseng-Williamson K.A. Insulin lispro: a review of its use in the management of diabetes mellitus // Drugs. — 2007. — 67 (3). — 407-434.
- Snyder R.W., Berns J.S. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease // Semin Dial. — 2004. — 17 (5). — 365-370.
- Tuttle K.R., Bakris G.L., Bilous R.W., et al. Diabetic kidney disease: A report from an ADA Consensus Conference // Diabetes Care. — 2014. — 37. — 2864-2883.

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

Редакційна колегія

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

Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ШЕФ-РЕДАКТОР **Наталія Міщенко**

Адреса для листів:

вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція (044) 521-86-97

Відділ маркетингу (044) 521-86-91 (92, 93)

Відділ передплати та розповсюдження (044) 364-40-28

Газету віддруковано у ДВ «Преса України», м. Київ, просп. Перемоги, 50.

Підписано до друку 21.11.2017 р.

Замовлення № Наклад 15 000 прим.

Свідоцтво KB №14875-3846P від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37631

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

КРЕОМА-ФАРМ
ЕКОЛОГООХОРОННА ФІРМА

ЗАСТОСОВУЮТЬ ПРИ:

- ✓ *Отруєннях різної етіології;*
- ✓ *Діареї;*
- ✓ *Токсикозах вагітних першої половини вагітності;*
- ✓ *Для виведення токсинів з організму.*



Склад лікарського засобу: діюча речовина: 100 г пасти містить гідрогель метилкремнєвої кислоти 70 г; допоміжна речовина: вода очищена, Лікарська форма: Паста для перорального застосування. Одинарна пастообразна маса білого кольору, без запаху. Показання до застосування: У складі комплексної дезінтоксикаційної терапії при хронічній нирковій недостатності; при токсичному гепатиті, вірусних гепатитах А,В, широкій печінки та холестази різної етіології; при ентероколітах, колітах, діарей, гастритах зі зниженою кислотністю, при отруєннях алкоголем і наркотичними засобами; при алергічних і шкірних захворюваннях (діатези, нейродерміти); при опіковій інтоксикації; гнійно-септичних запальних процесах, які супроводжуються інтоксикацією; токсикозах вагітних першої половини вагітності, комплексній терапії дисбактеріозу кишечника. Протипоказання: Гостра кишкова непрохідність. Спосіб застосування та дози: Застосовувати внутрішньо 3 рази на добу за 15-2 години до або через 2 години після їди або прийому медикаментів. Запиваючи достатньою кількістю води. Для дорослих та дітей віком від 14 років разова доза препарату становить 15 г (столова ложка), добова доза – 45 г. Для дітей від народження до 5 років: разова доза препарату становить 5 г (чайна ложка), добова 15 г. від 5 до 14 років: разова доза 10 г (десертна ложка), добова 30 г. курс лікування – від 7 до 14 днів. При тяжких формах захворювань протягом перших трьох днів можна застосовувати подвійну разову дозу. Термін придатності 3 роки. Умови зберігання: Зберігати при температурі не більше 25°С, не допускати заморозування, зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка по 150 г, 270 г, 405 г у контейнерах по 15 г у паках №15 або №30. Категорія відпуску: Без рецепту. Повна інформація міститься у інструкції до лікарського засобу. Реєстраційне посвідчення № UA4415/02/01 від 26.11.2012 року. Реєстраційне посвідчення UA4415/03/01 від 06.08.2015 року. Виробник: ПрАТ «ЕОФ КРЕОМА-ФАРМ» Україна м. Київ вул. Радичева 3.

www.kreoma-pharm.com

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

За підтримки:
Президента України
Кабінету Міністрів України
Міністерства охорони здоров'я України
Київської міської державної адміністрації

Під патронатом:
Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
Національна академія медичних наук України

Організатори:
НМАПО імені П. Л. Шупика
ЛМТ Компанія ЛМТ

ІМФ IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

НСМ МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

25–27 квітня 2018 року

Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

КРАЇН « 35 90 » НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ « 400 950 » ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ « 15000 100 » ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

MEDICAEXPO Міжнародна виставка охорони здоров'я
PHARMAEXPO Міжнародна фармацевтична виставка

- ✓ **Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників**
- ✓ **Науково-практичні заходи**
- ✓ **Школи та майстер-класи на діючому обладнанні**

З питань участі у виставках:
☎ +380 (44) 206-10-16
@ med@imt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:
☎ +380 (44) 206-10-99
@ congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

№

ТОМУ
ЩО ДОВІРЯЮ



ІНСУЛІН № 1 у світі¹

ПОНАД 10 РОКІВ доведеної
ефективності та вивченої безпеки²⁻⁷

10 РОКІВ успішного застосування
В УКРАЇНІ⁸

КЛІНІЧНО ДОВЕДЕНО. ДЛЯ ВАС І ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ.

1. Дані IMS Q2 2014. 2. Gerstein H. C. et al. Diabet Med 2006; 23:736-42. 3. Rosenstock J. et al. Diabetes Care 2006; 29:554-9. 4. Aschner P. et al. Lancet 2012; 379:2262-9. 5. Yki-Jarvinen H. et al. Diabetologia 2006; 49:442-51. 6. Riddle M. C. et al. Diabetes Care 2003; 26:3080-6. 7. Schreiber S.A. et al. Diabetes Technol Ther 2008; 10:121-7. 8. Ларин А. С., Юзвенко Т. Ю., Клиническая эндокринология и эндокринная хирургия. — 2013, № 4. — С. 1-9.

Інструкція для медичного застосування препарату ЛАНТУС® СолоСтар® (LANTUS® SoloStar®). Наказ МОЗ України № 373 від 23.05.2012, зі змінами від 15.09.2016, наказ МОЗ України № 973 та змінами від 21.09.2016, наказ МОЗ України № 989. Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/8106/01/01. Зміни затверджені наказом МОЗ України № 396 від 18.05.2013. Вкладка до РП від 18.05.2013, наказ МОЗ України № 396. Вкладка до РП від 21.09.2016, наказ МОЗ України № 989.

Інформація про препарат Лантус® СолоСтар®.

Склад*. Активна речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину для ін'єкцій містить 3,6378 мг інсуліну гларгіну, що еквівалентно 100 Од. інсуліну гларгіну.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТС A10AE04.

Фармакологічні властивості*. Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну, у тому числі інсуліну людини, який має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгіну, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знижують рівень глюкози у крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами та жировою тканиною, а також підсилюючи пригнічення утворення глюкози у печінці. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та протеоліз, одночасно посилюючи синтез білка.

Показання. Цукровий діабет, що потребує лікування інсуліном, у дорослих, підлітків і дітей, старших за два роки.

Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату.

Спосіб застосування та дози*. Препарат вводять один раз на день у будь-який час доби, але щоразу в один і той самий час. Режим дозування препарату Лантус® СолоСтар® (доза та час введення) слід підбирати індивідуально. Лантус® СолоСтар® слід вводити підшкірно. Лантус® СолоСтар® не можна вводити внутрішньовенно. Сила дії виражається в одиницях, ці одиниці застосовуються винятково для препарату Лантус® СолоСтар® і відрізняються від МО чи одиниць, у яких виражається сила дії інших аналогів інсуліну.

Побічні реакції*. Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Метаболічні та аліментарні розлади. Дуже часто ($\geq 1/10$): гіпоглікемія. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин. Часто ($\geq 1/100$ — $< 1/10$): ліпогіпертрофія. Нечасто ($\geq 1/10\ 000$ — $< 1/1\ 000$): ліпоатрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення. Часто ($\geq 1/100$ — $< 1/10$): реакції у місці ін'єкційного введення препарату. Рідко ($\geq 1/10\ 000$ — $< 1/1\ 000$): набряк. Розлади з боку імунної системи. Рідко ($\geq 1/10\ 000$ — $< 1/1\ 000$): алергічні реакції. Розлади з боку органів зору. Рідко ($\geq 1/10\ 000$ — $< 1/1\ 000$): порушення зору. Ретинопатія.

Упаковка*. № 5: по 3 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку (без голок для ін'єкцій); по 5 шприц-ручок у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

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



* Інформація подана у скороченому вигляді.

Перед застосуванням ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату. 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 виключно для фахівців охорони здоров'я.

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Берлітiон®
ТІОКОВА КИСЛОТА

L-ТИРОКСИН
50/75/100/125/150
БЕРЛІН-ХЕМІ

**Широкий вибір дози
таблеток левотироксину
без лактози¹**

[illegible]

Які пацієнти отримують користь від переведення з премікс-інсуліну на інсулін гларгін: докладний аналіз дослідження Lantus Registry Study

Для ведення цукрового діабету (ЦД) 2 типу існує широкий вибір терапевтичних опцій, тому вибір належного лікування є непростим завданням. Відомо, що більшість пацієнтів із тривалим ЦД 2 типу рано чи пізно потребують призначення інсуліну з огляду на прогресуючий характер захворювання. Наразі з'являється дедалі більше доказів, що ранній початок інсулінотерапії дає змогу ефективніше досягати адекватного контролю глікемії. Чимало міжнародних керівництв містять рекомендації про необхідність призначення інсуліну, якщо на тлі модифікації способу життя та лікування метформіном або комбінацією 2-3 пероральних протидіабетичних препаратів (ППП) не досягаються і не підтримуються цільові рівні глікемії.

Деякі керівництва рекомендують розпочинати інсулінотерапію з базального інсуліну – аналога інсуліну тривалої дії, що підтримує базальні рівні глюкози протягом дня, тоді як інші вказують на можливість початкового призначення базального або попередньо змішаного інсуліну (премікс-інсуліну). Премікс-інсулін – комбінація швидкодіючого болюсного інсуліну й базального інсуліну середньої тривалості дії – був розроблений для імітації фізіологічної секреції ендогенного інсуліну. Важливим обмеженням премікс-інсулінів є фіксована комбінація дози, що унеможливає індивідуальний підбір доз базального і швидкодіючого інсуліну відповідно до потреб пацієнта. Крім того, порівняно з лікуванням базальним інсуліном премікс-інсулін асоціюється з неадекватним контролем глікемії та підвищеним ризиком розвитку гіпоглікемії.

У багатьох дослідженнях, зокрема нещодавньому дослідженні Lantus Registry Study, було продемонстровано, що переведення на терапію на основі інсуліну гларгін (Лантус®, Sanofi) сприяє покращенню контролю глікемії у пацієнтів із ЦД 2 типу, в яких захворювання погано контролювалося премікс-інсуліном. Інсулін гларгін, зокрема, значно знижував рівні глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) і покращував задоволеність пацієнтів лікуванням за низької частоти гіпоглікемічних подій. Схема лікування інсуліном гларгін (1 раз на добу) також вважається більш гнучкою та економічно вигідною порівняно з такою премікс-інсуліну, що є додатковим аргументом для переведення на інсулін гларгін.

Метою цієї роботи було проаналізувати дані дослідження Lantus Registry Study щодо виявлення незалежних факторів покращення контролю глікемії у пацієнтів із ЦД 2 типу, яких перевели з лікування премікс-інсуліном на інсулін гларгін.

Методи

У відкритому проспективному багатопроцентровому дослідженні Lantus Registry Study взяли участь пацієнти віком від 18 до 75 років із ЦД 2 типу, які отримували премікс-інсулін у монотерапії або з ППП протягом принаймні 3 міс і мали рівень HbA_{1c} ≤10%. Основними критеріями виключення були діагноз ЦД 1 типу; тимчасова інсулінотерапія з приводу гестаційного діабету або хірургічного

втручання; алергія на інсулін гларгін (100 МО/мл) або ППП; гострі діабетичні ускладнення, зокрема гіперосмолярний стан або діабетичний кетоацидоз. Протокол дослідження відповідав Гельсінській декларації і був схвалений локальними комітетами з етики. Всі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь.

Пацієнтів переводили з попередньої терапії премікс-інсуліном (± ППП) на інсулін гларгін + ППП за погодженим рішенням лікаря і пацієнта та згідно з інструкцією до застосування препаратів. Лікування інсуліном гларгін розпочинали з дози, еквівалентної 60% (у пацієнтів із вихідним рівнем HbA_{1c} ≤8%) або 80% (у пацієнтів із вихідним HbA_{1c} >8%) загальної дози інсуліну середньої тривалості дії у складі раніше застосованого премікс-інсуліну. Титрацію інсуліну гларгін здійснювали кожні 3 дні на 2, 4, 6 або 8 МО за рівня глюкози плазми натще (ГПН) 5,5-6,6; 6,7-7,7; 7,8-9,9 і ≥10 ммоль/л відповідно до досягнення ГПН ≤5,6 ммоль/л. Цей алгоритм титрації відомий як treat-to-target («лікування до досягнення цілі»). Тип і дозування ППП обирав лікар згідно з чинними стандартами.

Первинною кінцевою точкою була зміна HbA_{1c} після 16 тиж лікування порівняно з вихідним рівнем. Вторинні кінцеві точки включали зміни ГПН, післяпрандіальної глюкози, ППГ (через 2 год після їжі) і маси тіла, а також задоволеності лікуванням через 16 тиж (оцінювали за допомогою опитувальника DTSQ). Відповідно до мети цієї роботи за допомогою логістичного регресійного аналізу визначили характеристики пацієнтів, які успішно досягли або підтримували цільовий рівень HbA_{1c} <7,0%, а також пацієнтів із покращенням, погіршенням або відсутністю змін контролю після переведення з премікс-інсуліну на інсулін гларгін. Покращенням контролю глікемії вважали зниження HbA_{1c} на ≥0,3%, погіршенням – його підвищення на ≥0,3%. Характеристики пацієнтів, які не змогли досягти цільового HbA_{1c} <7,0%, додатково проаналізували шляхом стратифікації цих хворих на підгрупи залежно від кінцевого рівня ГПН (>6,1 або ≤6,1 ммоль/л).

Результати

У дослідженні Lantus Registry Study взяли участь 1847 пацієнтів із 53 клінічних центрів. Середня тривалість діабету

становила 8,4 року, середні рівні HbA_{1c} і ГПН – 7,8% і 8,1 ммоль/л відповідно. На момент включення 28,6% пацієнтів мали рівень HbA_{1c} <7,0%.

До переведення на інсулін гларгін найбільш застосовуваним терапевтичним режимом був премікс-інсулін + один ППП (41,4%); після нього – терапія без ППП (40,4%), із двома ППП (15,9%) або більш ніж із двома ППП (2,2%). Найчастіше використовували бігуаніди (35,5%) та інгібітори α-глюкозидази; рідше призначали глініди (6,7%), похідні сульфонілсечовини (6,7%), тiazолідиндіони (4,8%) і ППП інших класів (0,9%). Після переведення на інсулін гларгін структура застосування ППП залишалася подібною.

Вихідні характеристики пацієнтів залежно від кінцевого рівня HbA_{1c}

Пацієнти були стратифіковані відповідно до кінцевого рівня HbA_{1c} <7,0 або ≥7,0% (табл. 1). Цільового рівня HbA_{1c} <7,0% досягли 1019 (55,2%) пацієнтів, не досягли – 828 (44,8%) учасників дослідження. Пацієнти з цільовим кінцевим HbA_{1c} були молодшими (55,10±11,16 vs 57,90±10,61 року; p<0,001), мали нижчий вихідний індекс маси тіла (ІМТ) (24,94±2,94 vs 25,34±3,58 кг/м²; p<0,05), меншу тривалість діабету (6,05±5,60 vs 9,14±6,49 року; p<0,001) й нижчі вихідні рівні HbA_{1c} (7,34±1,16 vs 8,28±1,06%; p<0,001) і ГПН (7,60±1,87 vs 8,70±2,19 ммоль/л; p<0,001) порівняно з пацієнтами із кінцевим HbA_{1c} ≥7,0%. Крім того, у підгрупі з HbA_{1c} <7,0% було менше пацієнтів з ускладненнями діабету (36,2 vs 45,4%; p<0,001) та супутніми захворюваннями (57,2 vs 63,6%; p<0,01). Жінки рідше досягали цільового HbA_{1c} порівняно із загальною популяцією пацієнтів (41,3 vs 55,2% відповідно). Пацієнти з кінцевим HbA_{1c} <7,0% отримували значно

Таблиця 1. Демографічні та вихідні клінічні характеристики пацієнтів, стратифікованих залежно від кінцевого рівня HbA_{1c}

Характеристика	Кінцевий рівень HbA _{1c} <7,0%	Кінцевий рівень HbA _{1c} ≥7,0%
Кількість пацієнтів, n (%)	1019 (55,2)	828 (44,8)
Вік (роки)	55,10±11,16	57,90±10,61
Жінки, n (%)	421 (41,3)	395 (47,7)
ІМТ (кг/м²)	24,94±2,94	25,34±3,58
Вихідний рівень HbA _{1c} (%)	7,34±1,16	8,28±1,06
Вихідний рівень ГПН (ммоль/л)	7,60±1,87	8,70±2,19
Тривалість діабету (роки)	6,05±5,60	9,14±6,49
Наявність ускладнень діабету, n (%)	369 (36,2)	376 (45,4)
Наявність супутніх захворювань, n (%)	583 (57,2)	527 (63,6)
Вихідна доза премікс-інсуліну		
МО/добу	27,4±9,71	31,68±11,07
МО/кг/добу	0,41±0,14	0,46±0,16
Вихідна кількість ППП, n (%)		
1	646 (63,6)	408 (49,3)
2	311 (30,6)	328 (39,6)
≥3	59 (5,8)	92 (11,1)

Таблиця 2. Фактори, пов'язані з досягненням цільового рівня HbA_{1c} <7,0%

Фактор	Оцінка параметра	ВР (95% ДІ)	p
Вік (роки)	-0,02	0,981 (0,970-0,991)	0,0003
Вихідний рівень ГПН (ммоль/л)	-0,07	0,935 (0,882-0,992)	0,0251
Вихідний рівень HbA _{1c} (%)	-0,60	0,547 (0,492-0,607)	<0,0001
Кінцева доза інсуліну гларгін (МО/кг/добу)	-0,06	0,943 (0,926-0,960)	<0,0001
Кінцева кількість ППП (n)	-0,29	0,746 (0,638-0,872)	0,0002
Тривалість діабету (роки)	-0,05	0,949 (0,931-0,967)	<0,0001

Примітки. ВР – відносний ризик; ДІ – довірчий інтервал.

нижчу дозу премікс-інсуліну до переведення на інсулін гларгін ($0,41 \pm 0,14$ vs $0,46 \pm 0,16$ МО/кг/добу; $p < 0,001$) і частіше приймали лише один ППП ($63,6$ vs $49,3\%$).

Упродовж дослідження гіпоглікемічні події спостерігались у $16,4$ і $15,7\%$ пацієнтів із кінцевим $HbA_{1c} < 7$ і $\geq 7\%$ відповідно ($p = 0,6889$).

Фактори, пов'язані з досягненням цільового рівня $HbA_{1c} < 7,0\%$

Аналіз показав, що вік, вихідні рівні ГПН і HbA_{1c} , кінцева доза інсуліну гларгін, кінцева кількість застосованих ППП і тривалість діабету негативно асоціювалися з вірогідністю досягнення цільового рівня HbA_{1c} (для всіх факторів $p < 0,05$; табл. 2).

Характеристики пацієнтів із покращенням, погіршенням або відсутністю змін рівня HbA_{1c}

Кількість пацієнтів із покращенням, погіршенням та відсутністю змін HbA_{1c} становила 1168 ($63,2\%$), 412 ($22,3\%$) і 267 ($14,5\%$) відповідно (табл. 3). Вихідний HbA_{1c} був найнижчим у групі без змін ($6,90 \pm 0,91\%$), найвищим – у групі з покращенням ($8,25 \pm 1,04\%$; $p < 0,001$). Рівні ІМТ були однаковими в усіх групах ($p = 0,054$). Кількість пацієнтів із середньою тривалістю діабету ≤ 5 , $5-10$ і > 10 років значно відрізнялася між трьома групами. Зокрема, пацієнтів, які страждали на діабет ≤ 5 років, було найбільше в групі з покращенням порівняно з групами без змін і з погіршенням (507 vs 192 і 81 відповідно).

Характеристика пацієнтів, які не досягли цільового рівня HbA_{1c} , стратифікованих за кінцевою ГПН

У таблиці 4 представлені результати аналізу даних пацієнтів, які не досягли цільового рівня $HbA_{1c} < 7,0\%$, залежно від того, чи мали вони кінцевий рівень ГПН $\leq 6,1$ ммоль/л. Більшість пацієнтів, що не досягли цільового HbA_{1c} , також не змогли досягти ГПН $\leq 6,1$ ммоль/л ($74,5$ vs $25,5\%$). Пацієнти з кінцевою ГПН $\leq 6,1$ ммоль/л мали значно нижчі кінцевий HbA_{1c} ($7,60 \pm 0,88$ vs $7,90 \pm 0,89\%$; $p < 0,0001$), вихідну ГПН ($8,01 \pm 1,82$ vs $8,97 \pm 2,25$ ммоль/л; $p < 0,0001$), кінцеву ГПН ($5,46 \pm 0,57$ vs $8,01 \pm 2,32$ ммоль/л; $p < 0,0001$), вихідну двогодинну ППГ ($11,67 \pm 3,09$ vs $12,81 \pm 3,86$ ммоль/л; $p < 0,0001$), кінцеву двогодинну ППГ ($9,24 \pm 2,66$ vs $10,89 \pm 2,68$ ммоль/л; $p < 0,0001$), ВМІ ($24,12 \pm 3,04$ vs $25,76 \pm 3,67$ кг/м²; $p < 0,0001$), кінцеву дозу інсуліну гларгін у МО/добу ($16,42 \pm 6,15$ vs $18,39 \pm 6,62$ МО/добу; $p = 0,0002$) та вихідну дозу премікс-інсуліну в МО/добу ($29,78 \pm 9,28$ vs $32,33 \pm 11,55$ МО/добу; $p = 0,0013$) порівняно з пацієнтами із кінцевою ГПН $> 6,1$ ммоль/л. Інші характеристики, зокрема вік, вихідний HbA_{1c} , тривалість діабету, кінцева доза інсуліну гларгін у МО/кг/добу та вихідна доза премікс-інсуліну в МО/кг/добу, були подібними в обох групах.

Обговорення

У дослідженні Lantus Registry Study після переведення із премікс-інсуліну на інсулін гларгін цільового $HbA_{1c} < 7,0\%$ досягли $55,2\%$ пацієнтів порівняно з вихідним показником $28,6\%$. Крім того, $63,2\%$ пацієнтів продемонстрували покращення рівня HbA_{1c} . Ці дані доводять значні переваги зміни лікування.

Проведений аналіз засвідчив, що на результати терапії впливають вік пацієнтів, тривалість діабету, вихідні рівні HbA_{1c} і ГПН – усі ці параметри негативно корелювали з вірогідністю досягнення цільового HbA_{1c} . Отже, щоб мати найбільші шанси досягти контролю глікемії, переведення на інсулін гларгін доцільно здійснювати якомога раніше, коли пацієнти ще перебувають у молодому віці, мають меншу тривалість захворювання та нижчі рівні HbA_{1c} /ГПН. З огляду на доведений факт, що функція β -клітин островків підшлункової залози у пацієнтів із ЦД 2 типу прогресивно знижується, раннє переведення на лікування інсуліном гларгін у пацієнтів із захворюванням, погано контрольованим премікс-інсуліном, є більш доцільним.

Вищенаведені результати також спостерігались у дослідженнях, які проводили в умовах реальної клінічної практики. Так, Zhang і співавт. (2014) продемонстрували, що тривалість діабету та вихідний рівень HbA_{1c} є достовірними предикторами покращення контролю глюкозії після переведення на інсулін гларгін. За даними Yang і співавт. (2012), вірогідність досягнення цільового $HbA_{1c} < 7,0\%$ зменшується зі збільшенням тривалості захворювання (відношення шансів, ВШ – $0,785$) і більш високим вихідним рівнем HbA_{1c} (ВШ $0,482$).

Дослідження Lantus Registry Study також показало, що на ефективність лікування здатний впливати ІМТ. Пацієнти з кінцевим $HbA_{1c} < 7,0\%$ мали нижчий вихідний ІМТ порівняно із хворими з кінцевим $HbA_{1c} \geq 7,0\%$. Попередні дослідження засвідчили, що підвищений ІМТ асоціюється зі зниженою чутливістю до інсуліну, що може пояснювати кращу відповідь на інсулін гларгін у хворих із нижчим ІМТ.

Іншим важливим фактором була кінцева доза інсуліну гларгін, яка негативно корелювала з досягненням $HbA_{1c} < 7,0\%$. Це можна пояснити субоптимальним вихідним контролем глікемії. Так, до переведення на інсулін гларгін середній рівень HbA_{1c} у пацієнтів становив $7,8\%$, середня ГПН – $8,1$ ммоль/л.

Близько $3/4$ пацієнтів ($74,5\%$), які не досягли цільового $HbA_{1c} < 7,0\%$, не змогли також досягти ГПН $\leq 6,1$ ммоль/л, що очікувано з огляду на взаємозв'язок цих показників.

Після переведення на інсулін гларгін частота гіпоглікемії у пацієнтів з кінцевим $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ не підвищувалася порівняно з такою у хворих із кінцевим $HbA_{1c} < 7,0\%$ ($p = 0,6889$), незважаючи на те що учасники групи з $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ були більш старшого віку, з більшою тривалістю діабету й мали більшу кількість діабетичних ускладнень та супутніх захворювань.

У пацієнтів, які не досягли цільових рівнів HbA_{1c} і ГПН, середня кінцева доза інсуліну гларгін становила $0,26 \pm 0,09$ МО/кг/добу, що приблизно на 40% нижче порівняно з дозами ($0,4-0,5$ МО/кг/добу), які були необхідні для досягнення адекватного контролю глікемії за збереження низького ризику розвитку гіпоглікемії в інших дослідженнях. Це свідчить про наявність потенціалу додаткового покращення контролю глікемії за умови належного титрування дози інсуліну гларгін. Отже, підвищення дози інсуліну гларгін у пацієнтів,

Таблиця 3. Характеристики пацієнтів із покращенням, без змін і погіршенням кінцевого рівня HbA_{1c}				
Параметри	Покращення	Без змін	Погіршення	p
Пацієнти, n (%)	1168 (63,2)	412 (22,3)	267 (14,5)	
Вихідний рівень HbA_{1c} (%)	$8,25 \pm 1,04$	$6,90 \pm 0,91$	$6,98 \pm 1,15$	$< 0,001$
Вік (роки)	$55,50 \pm 11,14$	$57,60 \pm 10,69$	$58,10 \pm 10,53$	$0,077$
ІМТ (кг/м ²)	$25,26 \pm 3,24$	$24,88 \pm 3,25$	$24,85 \pm 3,26$	$0,054$
Тривалість діабету (роки)	$7,24 \pm 6,15$	$7,00 \pm 6,08$	$8,98 \pm 6,45$	$< 0,001$
Кількість пацієнтів із тривалістю діабету				
≤ 5 років	507	192	81	
5-10 років	312	98	75	
> 10 років	349	122	111	

Таблиця 4. Вихідні та кінцеві характеристики пацієнтів, які не досягли цільового рівня HbA_{1c} , залежно від кінцевого рівня ГПН ($< \text{або} \geq 6,1$ ммоль/л)			
Параметри	ГПН $\leq 6,1$ ммоль/л	ГПН $> 6,1$ ммоль/л	p
Вік (роки), n	211	615	
m $\pm$ SD	$59,13$ (11,22)	$57,52$ (10,35)	$0,0564$
ІМТ(кг/м ²), n	211	615	
m $\pm$ SD	$24,12$ (3,04)	$25,76$ (3,67)	$< 0,0001$
Тривалість діабету (роки), n	211	615	
m $\pm$ SD	$9,32$ (6,95)	$9,08$ (6,34)	$0,6488$
Кінцева доза інсуліну гларгін (МО/добу), n	211	615	
m $\pm$ SD	$16,42$ (6,15)	$18,39$ (6,62)	$0,0002$
Кінцева доза інсуліну гларгін (МО/кг/добу), n	211	615	
m $\pm$ SD	$0,25$ (0,09)	$0,26$ (0,09)	$0,3275$
Вихідна доза премікс-інсуліну (МО/добу), n	211	615	
m $\pm$ SD	$29,78$ (9,28)	$32,33$ (11,55)	$0,0013$
Вихідна доза премікс-інсуліну (МО/кг/добу), n	211	615	
m $\pm$ SD	$0,46$ (0,14)	$0,46$ (0,16)	$0,7265$
Вихідний рівень ГПН (ммоль/л), n	211	614	
m $\pm$ SD	$8,01$ (1,82)	$8,97$ (2,25)	$< 0,0001$
Кінцевий рівень ГПН (ммоль/л), n	211	615	
m $\pm$ SD	$5,46$ (0,57)	$8,01$ (2,32)	$< 0,0001$
Вихідний рівень HbA_{1c} (%), n	211	615	
m $\pm$ SD	$8,24$ (1,05)	$8,29$ (1,06)	$0,5162$
Кінцевий рівень HbA_{1c} (%), n	211	615	
m $\pm$ SD	$7,60$ (0,88)	$7,90$ (0,89)	$< 0,0001$
Вихідний рівень двогодинної ППГ (ммоль/л), n	207	609	
m $\pm$ SD	$11,67$ (3,09)	$12,81$ (3,86)	$< 0,0001$
Кінцевий рівень двогодинної ППГ (ммоль/л), n	211	611	
m $\pm$ SD	$9,24$ (2,66)	$10,89$ (2,68)	$< 0,0001$

які не досягли цільових рівнів HbA_{1c} і ГПН, не збільшує ризик гіпоглікемії і здатне підвищувати вірогідність досягнення адекватного контролю ГПН і, відповідно, HbA_{1c} .

Висновки

Пацієнти із ЦД 2 типу – молодше за віком, з меншою тривалістю діабету, нижчими вихідними рівнями HbA_{1c} і ГПН, а також нижчою вихідною дозою премікс-інсуліну – мають значно більший потенціал досягти глікемічних цілей після переведення з премікс-інсуліну на інсулін гларгін. Група пацієнтів із покращенням HbA_{1c} мала найвищі вихідні рівні HbA_{1c} порівняно з пацієнтами із погіршенням або відсутністю змін цього показника. Отже, незважаючи на те що пацієнти з нижчим вихідним HbA_{1c} також можуть досягати глікемічних

цілей після переведення на інсулін гларгін, покращення контролю глікемії є найбільш вірогідним у хворих із погано контрольованим діабетом з вищим вихідним HbA_{1c} . Більшість пацієнтів, які не досягли цільового $HbA_{1c} < 7,0\%$, не змогли також досягти ГПН $< 6,1$ ммоль/л; це свідчить про важливість титрування дози інсуліну гларгін до адекватного рівня з метою досягнення контролю ГПН, що може сприяти досягненню цільового HbA_{1c} .

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується у скороченні.

Bu S., Zhang X., Zhu H. et al. Which Patients Will Benefit from a Switch in Therapy from Premixed Insulin to Insulin Glargine plus Oral Antidiabetic Drugs? Further Analysis of the Lantus Registry Study. Diabetes Ther. 2017 Aug; 8 (4): 887-898.

Переклав з англ. **Олексій Терещенко**

Перший інсулін для Вашого пацієнта²

Гарантія якості
Санофі⁵

Введення
точної дози³

Зручна та проста у вико-
ристанні шприц-ручка^{1, 4}

ІНСУМАН^{*}
інсулін людський

+

ALLSTAR[®]
ШПРИЦ-РУЧКА

Флакони



ІНСУМАН БАЗАЛ[®] ІНСУМАН КОМБ 25[®] ІНСУМАН РАПІД[®]

100 МО/мл флакон 5 мл № 5

Картриджі



ІНСУМАН БАЗАЛ[®] ІНСУМАН КОМБ 25[®] ІНСУМАН РАПІД[®]

100 МО/мл картридж 3 мл № 5

Шприц-ручки



ALLSTAR[®]

Шприц-ручки багаторазового використання¹

* В Україні зареєстровані лікарські форми: Інсуман Базал[®], суспензія для ін'єкцій (РП № UA/9529/01/01. Наказ МОЗ України № 989 від 21.09.2016), Інсуман Комб 25[®], суспензія для ін'єкцій (РП № UA/9530/01/01. Наказ МОЗ України № 989 від 21.09.2016), Інсуман Рапід[®], розчин для ін'єкцій (РП № UA/9531/01/01. Наказ МОЗ України № 989 від 21.09.2016).

** Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарати міститься в інструкціях з медичного застосування препаратів.

¹ Інструкція із застосування AllStar[®], шприц-ручка багаторазового використання. РП № 13679/2014. Наказ № 462 від 07.04.2014. Сертифікат відповідності № UA.TR.039.142-16 від 29.06.2016.

² Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 № 1118.

³ Kaiser P, et al. J Diabetes Sci Technol 2010;4(3):652-57.

⁴ B.Tschiadel, O. Almeida, J.Redfearn et al. Initial Experience and Evaluation of Reusable Insulin Pen Devices Among Patients with Diabetes in Emerging Countries. Diabetes Ther (2014) 5:545–555. DOI 10.1007/s13300-014-0081-z

⁵ ІНФОРМАЦІЯ ПРО ІНСУМАН БАЗАЛ[®], СУСПЕНЗІЯ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ.

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/9529/01/01 (Інсуман Базал[®]). Наказ МОЗ України № 989 від 21.09.2016. **Склад****. Активна речовина: інсулін людини; 1 мл суспензії містить 100 МО інсуліну людини. **Фармакотерапевтична група**. Протидіабетичні засоби. Інсуліни та аналоги середньої тривалості дії. Код A10AC01. **Показання**. Цукровий діабет, що потребує інсулінотерапії. **Протипоказання**. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату. Інсуман Базал[®] забороняється вводити внутрішньовенно, а також за допомогою інфузійних насосів. Гіпоглікемія. **Побічні реакції****. Гіпоглікемія, як правило, є найчастішим побічним ефектом, що спостерігається під час інсулінотерапії. Тяжкі напади гіпоглікемії, особливо якщо вони виникають неодноразово, можуть стати причиною ураження нервової системи. Тривала або тяжка гіпоглікемія може становити загрозу для життя хворого.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ІНСУМАН КОМБ 25[®], СУСПЕНЗІЯ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ.

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/9530/01/01 (Інсуман Комб 25[®]). Наказ МОЗ України № 989 від 21.09.2016. **Склад****. Активна речовина: інсулін людини; 1 мл суспензії містить 100 МО інсуліну людини. **Фармакотерапевтична група**. Протидіабетичні засоби. Комбінація інсулінів короткої та середньої тривалості дії. Код A10AD01. **Показання**. Цукровий діабет, що потребує інсулінотерапії. **Протипоказання**. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату. Інсуман Комб 25[®] забороняється вводити внутрішньовенно, а також за допомогою інфузійних насосів. Гіпоглікемія. **Побічні реакції****. Гіпоглікемія, як правило, є найчастішим побічним ефектом, що спостерігається під час інсулінотерапії. Тяжкі напади гіпоглікемії, особливо якщо вони виникають неодноразово, можуть стати причиною ураження нервової системи. Тривала або тяжка гіпоглікемія може становити загрозу для життя хворого.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ІНСУМАН РАПІД[®], РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ.

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/9531/01/01 (Інсуман Рапід[®]). Наказ МОЗ України № 989 від 21.09.2016. **Склад****. Активна речовина: інсулін людини; 1 мл суспензії містить 100 МО інсуліну людини. **Фармакотерапевтична група**. Протидіабетичні засоби. Інсуліни та аналоги короткої дії. Код A10AB01. **Показання**. Цукровий діабет, що потребує інсулінотерапії, гіперглікемічна кома та кетоацидоз, стабілізація стану хворого на цукровий діабет перед, під час та після проведення хірургічного втручання. **Протипоказання**. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату. Інсуман Рапід 25[®] забороняється вводити внутрішньовенно, а також за допомогою інфузійних насосів. Гіпоглікемія. **Побічні реакції****. Гіпоглікемія, як правило, є найчастішим побічним ефектом, що спостерігається під час інсулінотерапії. Тяжкі напади гіпоглікемії, особливо якщо вони виникають неодноразово, можуть стати причиною ураження нервової системи. Тривала або тяжка гіпоглікемія може становити загрозу для життя хворого.

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 ознайомтесь з повними інструкціями з медичного застосування препаратів.

ТОВ «Фарма Лайф». Львів, 79040, вул. Данила Апостола, 2,
тел.: +380 (32) 297 16 88, факс: +380 (32) 297 16 29, www.phlife.com.ua

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

PharmaLife[®]
ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ

SANOFI

З М І С Т

ТИРЕОІДОЛОГІЯ

Субклінічний гіпотиреоз

Термін «субклінічний» буквально означає відсутність клінічних проявів захворювання. Водночас виявлення симптомів субклінічного гіпотиреозу залежить від уважності лікаря, до якого звернувся пацієнт, а також від ставлення самого хворого до незначних змін у своєму самопочутті. Алгоритм ведення пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом представлено у цьому огляді.

Н.О. Кравчун 21-22

Лечение рака щитовидной железы: какова роль карбимазола?

Дайджест 27

Селен и заболевания щитовидной железы: от патофизиологии к лечению

Селен представляет собой важный для человеческого организма микроэлемент, необходимый для синтеза ряда белков (селенопротеинов). Щитовидная железа – орган с наибольшей концентрацией селена на 1 г ткани. Данный микроэлемент принимает участие в антиоксидантной защите щитовидной железы и метаболизме тиреоидных гормонов. Авторы провели систематический обзор литературы для выяснения роли этого микроэлемента в функционировании щитовидной железы, а также в патогенезе и лечении ее заболеваний.

M. Ventura, M. Melo, F. Carrilho 28-29

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Новости с XIX Европейского конгресса по эндокринологии

20-23 мая в г. Лиссабоне (Португалия) проходил ежегодный Европейский конгресс по эндокринологии. Мероприятие проводится под эгидой Европейского общества эндокринологии и является одним из важнейших событий для специалистов-эндокринологов. Предлагаем читателям краткий обзор некоторых наиболее интересных новостей с конгресса 23

У фокусі – порушення кісткового метаболізму.

Практичні алгоритми

13 жовтня у м. Києві відбулася ендокринологічна колегія «У фокусі – порушення кісткового метаболізму. Практичні алгоритми». Захід був організований Медичною лабораторією «ДІЛА» – експертом із питань лабораторної діагностики.

М.І. Бобрик, Ю.І. Комісаренко, І.В. Сідорова та ін. 33

Науково-освітній проект «Школа ендокринолога» успішно крокує Україною

Минулоріч для медичної спільноти було започатковано потужний захід – науково-освітній проект «Школа ендокринолога». Школа має низку особливостей, які відрізняють її від багатьох інших науково-практичних конференцій. Про інновації Школи читайте у нашому огляді.

М.В. Власенко, Л.К. Соколова та ін. 26-27

Синдром гіперпролактинемії: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, сучасне лікування

У вигляді лекції представлено рекомендації Міжнародного ендокринологічного товариства із доповненнями автора й обговоренням деяких положень Національного консенсусу щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією.

М.Л. Кирилюк 37-40

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Перекрестки нейроендокринологии

25-27 апреля в г. Трускавце прошла XIX Международная конференция «Возрастная стратегия профилактики, терапии и реабилитации в неврологии». В рамках мероприятия много внимания было уделено лечению пациентов с сочетанными заболеваниями. О когнитивных нарушениях, развивающихся при острых нарушениях мозгового кровообращения на фоне СД 2 типа, рассказала одна из ведущих неврологов нашей страны.

Е.Л. ТОВАЖНЯНСКАЯ 16-17

Гастроэнтерологические осложнения ожирения

Ожирение обычно связано с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Тем не менее существует множество заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени, при которых ожирение рассматривают как прямую причину или фактор риска. В том случае, если ожирение является фактором риска, оно может взаимодействовать с другими патогенетическими механизмами и приводит к более ранней манифестации заболевания или более сложному его течению.

С.М. Ткач, Л.О. Онищук, Т.В. Чеверда 34-36

Цукровий діабет та діабетична нефропатія у дітей: окремі питання

Захворюваність на ЦД та хронічну хворобу нирок щороку зростає в усьому світі. На жаль, ця тенденція поширюється й на дитячу практику. Метою цього огляду є аналіз сучасних публікацій, присвячених вищезначеній коморбідності у дітей.

С.П. Фоміна 41-45

Здоров'я України^{С R}
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
 - надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
 - повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28 (29)**; поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2, електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**
- «Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці – 330 грн
 - на 6 місяців – 660 грн
 - на 12 місяців – 1320 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 350 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

Журнал «Серцева недостатність»
Передплатний індекс – **49291**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати **+380 (44) 364-40-28 (29)**;
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:
Видавничий дім
«Здоров'я України»,
03035, м. Київ,
вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати:
тел.: **+ 380 (44) 364-40-28**,
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
www.health-ua.com

Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

www.health-ua.com



Новости ежегодного конгресса Европейской ассоциации по изучению диабета

В нынешнем году конгресс Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) проходил 12-15 сентября в г. Лиссабоне (Португалия). В рамках мероприятия обсуждали наиболее актуальные темы современной диабетологии, а также были представлены результаты более чем 10 масштабных исследований. Рассказать нашим читателям самые интересные новости конгресса мы традиционно попросили ведущего диабетолога нашей страны, члена-корреспондента НАМН Украины, заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.

Исследование EXSCEL с экзенатидом принесло две новости — хорошую и не очень

— Завершилось еще одно клиническое испытание, посвященное оценке сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающего препарата. Изначально (после фиаско розиглитазона) именно эту цель преследовали подобные исследования, однако за последние несколько лет специалисты с удивлением обнаружили, что некоторые сахароснижающие препараты демонстрируют не только безопасность, но и сердечно-сосудистые преимущества. Поэтому неудивительно, что клиницисты рассчитывают на то, что таких обнадеживающих исследований будет еще больше.



В этот раз в центре внимания оказался агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) экзенатид. Он изучался в исследовании EXSCEL, в котором приняли участие более 14 тыс. пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Хорошей новостью стало то, что экзенатид не повышает частоту развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и госпитализации по поводу сердечной недостаточности, а также не связан с риском развития рака поджелудочной железы и панкреатита. Но, к сожалению, этот агонист ГПП-1 пока не продемонстрировал преимуществ в отношении сокращения риска возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что ранее показал лираглутид.

Напомним, что до настоящего времени уже три представителя данного класса получили свою оценку в похожих исследованиях. Так, лираглутид в исследовании LEADER продемонстрировал значительное снижение риска сердечно-сосудистых событий и смертности по сравнению с плацебо; семаглутид в SUSTAIN6 — уменьшение риска возникновения только нефатальных кардиоваскулярных событий (но не сердечно-сосудистой смертности), а ликсисенатид в ELIXA — только кардиоваскулярную безопасность без преимуществ в отношении сердечно-сосудистых исходов. Почему же получены такие разные результаты?

Мнения экспертов по этому вопросу расходятся. Одни считают, что между разными представителями агонистов ГПП-1 действительно могут быть существенные различия, другие предлагают искать причину в разном дизайне исследований. Так, например, испытание EXSCEL имело некоторые существенные отличия от LEADER, в частности — более широкие критерии включения пациентов (с большим диапазоном степени кардиоваскулярного риска), меньшую продолжительность лечения (2,4 vs 3,5 года), более низкий исходный уровень HbA_{1c} (8,0 vs 8,7%).

Вот почему не стоит спешить списывать со счетов экзенатид, который как минимум более удобен для применения (1 раз в неделю), чем, например, лираглутид

(1 раз в день). В связи с этим необходимо проведение дальнейших исследований, результаты которых помогут объяснить или опровергнуть указанные различия между представителями данного класса.

В исследовании TOSCA IT оценили сердечно-сосудистую безопасность давно применяющихся сахароснижающих препаратов

Требование Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) по обязательной оценке сердечно-сосудистой безопасности препарата касается новых классов сахароснижающих средств. Однако у клиницистов остаются опасения и в отношении некоторых давно применяющихся препаратов. К ним относятся производные сульфонилмочевины и пиоглитазон — «брат» печально известного розиглитазона. Оценке кардиоваскулярной безопасности указанных средств было посвящено одно из представленных на конгрессе исследований — TOSCA IT.

Авторы этого клинического испытания с участием более 3 тыс. человек сравнивали эффекты добавления пиоглитазона и препаратов сульфонилмочевины пациентам с СД 2 типа, недостаточно контролируемым на фоне приема метформина. В группе производных сульфонилмочевины 50% больных получали гликлазид, 48% — глимеиприд и 2% участников — глибенкламид. Было установлено, что при использовании указанных препаратов должным образом (в адекватных дозах соответствующим пациентам) риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий является низким. Кроме того, частота других нежелательных явлений (прибавка веса, развитие гипогликемии др.) в этом клиническом испытании была меньше, чем ожидалось, — возможно, за счет использования более низких доз препаратов.

Таким образом, препараты сульфонилмочевины и пиоглитазон остаются не только эффективным и доступным, но и безопасным вариантом второй линии терапии СД 2 типа.



InTandem3 и DEPICT-1: новые горизонты в лечении СД 1 типа

В настоящее время инсулинотерапия остается безальтернативным методом лечения СД 1 типа, хотя и не всегда позволяет добиться хорошего контроля гликемии. Вот почему продолжается поиск новых препаратов, которые помогут улучшить контроль СД 1 типа. Сегодня существует только один вспомогательный метод лечения СД 1 типа — прамлинтид, а одним из наиболее перспективных вариантов для адъювантной терапии СД считаются ингибиторы натрийзависимых переносчиков глюкозы (SGLT).



Б.Н. Маньковский

Напомним, что SGLT1 отвечает за абсорбцию глюкозы в желудочно-кишечном тракте, а SGLT2 — за реабсорбцию глюкозы в почках. В настоящее время ингибиторы SGLT представлены как хорошо известными врачам ингибиторами SGLT2, так и двойными ингибиторами SGLT. Первый из двойных ингибиторов — сотаглифлозин был специально разработан для лечения СД 1 типа в дополнение к инсулину. На конгрессе EASD ученые представили результаты очередного исследования программы inTandem, в ходе которого изучалась эффективность сотаглифлозина.



inTandem3 — самое масштабное из трех исследований программы. В нем приняли участие 1405 взрослых пациентов с СД 1 типа, которые были рандомизированы в 2 группы: для приема сотаглифлозина 400 мг/сут и плацебо в течение 24 нед в дополнение к обычной терапии инсулином. inTandem3 отличается от двух других испытаний программы первичной конечной точкой (частота достижения уровня HbA_{1c} <7,0% без тяжелой гипогликемии или диабетического кетоацидоза), отсутствием периода оптимизации дозы инсулина, применением только одной дозы сотаглифлозина.

Результаты inTandem3 в целом оказались сходными с полученными данными двух других исследований программы и подтвердили, что сотаглифлозин позволяет разрешить неудовлетворенную клиническую потребность у пациентов с СД 1 типа в отношении контроля гликемии и массы тела. Авторы отметили, что в группе активного лечения намного больше пациентов достигли первичной конечной точки по сравнению с группой плацебо (28,6 vs 15,2; p<0,001). Частота документированной гипогликемии была сопоставимой в обеих группах (96,3 vs 95,3%), а частота тяжелой гипогликемии — ниже в группе сотаглифлозина (11,8 vs 15,4 эпизода на одного пациента в год соответственно). Сотаглифлозин также ассоциировался с более значительным снижением массы тела (разница -2,98 кг; p<0,001) и систолического артериального давления (АД) (разница — 3,5 мм рт. ст.; p=0,002).

Общая частота нежелательных явлений была сходной в группах сотаглифлозина и плацебо (55,1 vs 52,5%), однако во всех трех исследованиях, включая inTandem3, сотаглифлозин повышал риск развития диабетического



кетацидоза. Для минимизации риска этого осложнения в реальной клинической практике необходимы тщательный отбор пациентов для назначения препарата, осторожное титрование дозы, отмена препарата в случае рекуррентных заболеваний и операций, мониторинг уровня кетонов во время лечения. Кроме того, в группе сотаглифлозина чаще наблюдались диарея и генитальные грибковые инфекции.

Вопрос — перевешивают ли клинические преимущества этого препарата его недостатки — пока остается открытым. Сейчас актуален поиск маркеров повышенного риска кетацидоза на фоне терапии ингибиторами SGLT.

Ранее предполагалось, что подавление SGLT и в почках, и в кишечнике будет ассоциироваться с меньшим риском диабетического кетацидоза, в связи с чем разрабатывались двойные ингибиторы. Однако полученные в исследовании DEPICT-1 результаты показывают, что селективный ингибитор SGLT2 дапаглифлозин характеризуется достаточно низким риском кетацидоза.

В 24-недельном испытании DEPICT-1 (n=833 из 17 стран мира) изучалась эффективность дапаглифлозина (5 и 10 мг) как перорального дополнения к инсулину у пациентов с неадекватно контролируемым СД 1 типа. В результате было установлено, что обе дозы дапаглифлозина в значительной степени снижают уровень HbA_{1c} по сравнению с плацебо: -0,42% для дозы 5 мг (p<0,0001) и -0,45% для дозы 10 мг (p<0,0001). Изменение индекса массы тела составило -2,96% (p<0,0001) и -3,72% (p<0,0001), снижение дозы инсулина достигло -8,8% (p<0,0001) и -13,2% (p<0,0001) соответственно.

Интересно, что частота гипогликемии и диабетического кетацидоза в группах дапаглифлозина и плацебо была сопоставимой. Вероятно, это было обусловлено тем, что исследователи при назначении ингибитора SGLT сразу же снижали дозу инсулина на 20% с последующим ее титрованием до эффективной. Как видим, такое простое правило позволило улучшить безопасность терапии и, несмотря на это, достичь значительного усиления гликемического контроля.

Исследование ACE вновь акцентировало внимание на профилактике СД 2 типа

Исследование ACE было посвящено оценке эффективности ингибитора α -глюкозидазы акарбозы в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и СД 2 типа у лиц с предиабетом. Напомним, что акарбоза подавляет всасывание углеводов в кишечнике и, следовательно, уменьшает постпрандиальные подъемы уровня глюкозы в крови.

В исследовании участвовало примерно 6,5 тыс. пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, которых рандомизировали в 2 группы — для приема акарбозы или плацебо в течение 5 лет. Было установлено, что

препарат не показал достоверного снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, но в то же время на 18% способствовал сокращению риска развития СД 2 типа. Впечатляющий ли это результат?

Показатель NNT (количество больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение некоторого времени для достижения благоприятного результата или предотвращения одного неблагоприятного исхода) для акарбозы в отношении профилактики СД 2 типа составил 41, что сравнимо с показателем NNT у статинов для предотвращения 1 случая инфаркта миокарда. Ученые считают, что снижение риска СД, наблюдавшееся в исследовании ACE, позволит снизить также и сердечно-сосудистый риск в более долгосрочной перспективе. Однако нужно обратить внимание на то, что эффективность модификации образа жизни в профилактике СД 2 типа значительно выше (NNT равно примерно 6-7). Метформин также превосходит в этом плане акарбозу.

J-DOIT3: не забывайте о других факторах сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 типа

Врачам, которые занимаются лечением пациентов с СД 2 типа, всегда следует помнить о необходимости контроля всех основных факторов сердечно-сосудистого риска, то есть не только гипергликемии, но и артериальной гипертензии и дислипидемии. Это было подтверждено результатами исследования STENO-2. Несмотря на небольшой масштаб этого клинического испытания, оно имеет очень высокий индекс цитирования, что свидетельствует о его чрезвычайной актуальности.

Однако насколько интенсивным должен быть такой контроль? Ответить на этот вопрос было призвано исследование J-DOIT3, которое по своему масштабу значительно превосходило STENO-2. В этом клиническом испытании сравнивались стандартный и жесткий контроль трех основных кардиометаболических параметров у более чем 2,5 тыс. больных СД 2 типа. Целевые показатели у групп стандартного и интенсивного контроля составляли: HbA_{1c} — <6,9 и <6,2%, систолическое АД — <130 и <120 мм рт. ст., диастолическое АД — <80 и <75 мм рт. ст., уровень холестерина липопротеинов низкой плотности — <120 и <80 мг/дл, триглицериды — <150 и <120 мг/дл.

Через 8,5 года у пациентов интенсивной группы, у которых ставилась задача достижения близких к нормальным показателям гликемии, АД и липидов, не было отмечено достоверного снижения риска первичной комбинированной конечной точки (инфаркта миокарда, инсульта, реваскуляризации или смерти). Хотя после внесения поправок на другие факторы риска (прежде всего курение) эффект оказался все же статистически значимым (OR 0,76; p=0,042). Кроме того, частота инсульта (OR 0,42; p=0,002), диабетической нефропатии (OR 0,68; p<0,001) и ретинопатии (OR 0,86; p=0,046) была значительно ниже в группе интенсивной терапии без увеличения риска тяжелой гипогликемии.

Так стоит ли стремиться к достижению близких к физиологическим показателей? Однозначного ответа на этот вопрос не существует. С одной стороны, определенная польза от такого подхода есть. Но с другой — такой интенсивный контроль требует значительных усилий от врача и пациента. Поэтому решение о более жестком контроле кардиометаболических параметров, чем это рекомендовано на сегодняшний день, должно приниматься индивидуально.

CONCEPTT: непрерывный мониторинг уровня глюкозы в крови во время беременности улучшает перинатальные исходы

Традиционный подход к ведению беременных пациенток с СД подразумевает регулярный самоконтроль женщинами уровня глюкозы крови с помощью глюкометра. Более современным методом, позволяющим быстрее реагировать на изменения уровня глюкозы в крови (CGM), является его непрерывный мониторинг. Оценке эффективности такого контроля во время беременности и на этапе прегравидарной подготовки было посвящено исследование CONCEPTT.

В ходе его проведения оказалось, что беременные женщины, использовавшие CGM, достигли более низкого уровня HbA_{1c} (разница составила 0,19%; p=0,02), также у них улучшились ежедневные показатели гликемии и уменьшилась ее вариабельность. Преимущества CGM были отмечены как при использовании инсулиновых помп, так и при режиме многократных инъекций. Что касается акушерских и неонатальных исходов, то в группе CGM практически вдвое снизился риск макросомии, сократились

частота неонатальной гипогликемии, вероятность госпитализации женщин и младенцев в отделения интенсивной терапии, продолжительность пребывания в стационаре. При этом справедливо будет сказать, что первичная конечная точка исследования (межгрупповая разница в уровне HbA_{1c} 0,5%) достигнута не была. Не отмечалось и снижения частоты тяжелой гипогликемии, преэклампсии, кесарева сечения. При этом пациенткам из группы CGM чаще приходилось посещать врача.

Стоит ли рекомендовать беременным CGM? Да, если есть финансовая возможность.

Что же касается женщин, планирующих беременность, то преимуществ CGM у них зафиксировано не было.

Регулярное потребление искусственных подсластителей изменяет ответ кишечника на глюкозу

R. Young и соавт. (Австралия) провели исследование с участием здоровых добровольцев и установили, что регулярное потребление искусственных подсластителей изменяет реакцию кишечника на глюкозу. Было установлено, что 2-недельный ежедневный прием сукралозы или ацесульфамы в дозе, эквивалентной употреблению 1,2-1,5 л диетического напитка в день, увеличивает абсорбцию углеводов и в то же время ослабляет секрецию ГПП-1, что отрицательно влияло на постпрандиальный гликемический контроль.

Результаты предыдущей работы этой исследовательской группы показали, что переключение с сахара на некалорийные искусственные подсластители не способствовало снижению риска развития СД 2 типа. Сегодня авторы высказывают предположение, что высокие уровни потребления искусственных подсластителей могут даже предрасполагать к развитию СД 2 типа.



POWER: групповая когнитивно-бихевиоральная терапия не помогает поддерживать снижение веса у пациентов с СД и ожирением

Вред ожирения для здоровья человека сегодня не вызывает сомнений, однако снижение массы тела, особенно удержание достигнутого результата, по-прежнему для многих остается трудновыполнимой задачей. Kirsten Berk и соавт. (Нидерланды) провели исследование, посвященное оценке эффективности когнитивно-бихевиоральной терапии (КБТ) для сохранения результата после снижения веса у пациентов с СД и ожирением. Участники в течение 8 нед придерживались низкокалорийной диеты (750 ккал/сут), потеряв в итоге около 10% своего веса. Далее они были рандомизированы в 2 группы — применения КБТ и контроля. К сожалению, назначенная терапия не помогла удержать полученный результат и даже не улучшила показатели психологического благополучия пациентов.

Таким образом, до сих пор не получено научного обоснования для рекомендации КБТ пациентам с СД и ожирением. Имеющиеся результаты отличаются от исследований с участием относительно здоровых лиц с ожирением, получивших заметный эффект от назначения такой терапии. Пациентам с СД сложнее снижать вес и поддерживать достигнутый результат, что может быть связано как с меньшей физической активностью вследствие наличия диабетических осложнений, так и с приемом ряда сахароснижающих препаратов, способствующих прибавке веса. Безусловно, необходимо продолжать поиск средств и методов, которые помогут пациентам с СД контролировать свой вес.

Подготовила Наталья Мищенко



Перекрестки нейроендокринології

25-27 апреля в г. Трускавце прошла XIX Международная конференция «Возрастная стратегия профилактики, терапии и реабилитации в неврологии». В рамках мероприятия много внимания было уделено лечению пациентов с сочетанными заболеваниями. О когнитивных нарушениях, развивающихся при острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК) на фоне сахарного диабета (СД) 2 типа, рассказала заведующая кафедрой неврологии № 2 Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Елена Леонидовна Товажнянская.

В начале своего доклада профессор обратила внимание, что под термином «нейроэндокринный перекресток» следует понимать взаимоотношающее влияние трех весомых и социально значимых патологий — СД 2 типа, инсульта и когнитивного дефицита. Какое же действие оказывают данные заболевания друг на друга?

На сегодняшний день хорошо известно, что СД является независимым фактором риска развития как инсульта, так и когнитивного дефицита, повышая риск развития и той, и другой патологии более чем в 2 раза. Кроме того, инсульт также является самостоятельным и независимым фактором риска развития постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН), увеличивая риск возникновения когнитивной дисфункции, включая деменцию, более чем в 2 раза. В свою очередь, когнитивная дисфункция очень негативно влияет на течение постинсультного периода и СД. Действительно, пациент с когнитивным нарушением не в состоянии четко, адекватно и правильно выполнять все рекомендации невролога, эндокринолога, а также других смежных специалистов. Несомненно, к лечению пациентов с СД необходимо подключать и кардиолога, поскольку артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца встречаются у большинства таких больных.

Статистические взаимосвязи СД 2 типа, инсульта и когнитивного дефицита имеют и свои патогенетические предпосылки. Прежде всего следует обратить внимание на определенные особенности типов инсульта при диабете. Как уже было сказано выше, распространенность инсульта у лиц с диабетом существенно возрастает. Однако это касается в первую очередь ишемического инсульта, заболеваемость которым среди больных СД 2 типа составляет 44,9 случая на 1 тыс. человек, тогда как в общей популяции данный показатель составляет 22,7 случая на 1 тыс. человек. В то же время риск развития геморрагического инсульта практически не отличается от общепопуляционного риска. Таким образом, у лиц с СД наблюдается смещение соотношения распространенности ишемического и геморрагического инсульта в сторону первого — 11:1.

Среди подтипов клинически значимого инсульта у пациентов с диабетом чаще встречается атеротромботический инсульт, обусловленный диабетической макроангиопатией мозговых сосудов. При этом его распространенность в каротидном бассейне существенно выше (в 2,5 раза), чем в вертебробазилярном.

Церебральные инфаркты при СД (по данным магнитно-резонансной томографии) встречаются в 3,5 раза чаще, чем регистрируются клинически значимые ишемические инсульты. При этом более чем в 50% случаев это лакунарные инфаркты, в 25% — кортикальные или субкортикальные (>20 мм в диаметре), в 20% — сочетание лакунарных и других инфарктов.

Повышение уровня глюкозы в крови может быть реактивной транзиторной реакцией в ответ на выраженный стресс у лиц без СД, быть проявлением ранее диагностированного СД, манифестацией

СД у лиц с ранее не выявленным заболеванием. Связь между гипергликемией и неблагоприятным исходом после инсульта в первую очередь касается инфарктов крупных сосудов, однако она менее очевидна при лакунарном инсульте.

Не следует забывать, что течение инсульта у лиц с СД характеризуется более тяжелым течением, более длительным и неполным восстановлением неврологических функций. Большинство исследователей сходятся во мнении, что основной причиной данных нарушений является гипергликемия, которая в остром периоде инсульта может протекать в трех вариантах:

- реактивная, транзиторная реакция у лиц без СД в ответ на выраженный стресс;
- проявление ранее диагностированного СД;
- манифестация СД у лиц с ранее не выявленным заболеванием.

Гипергликемия оказывает отрицательное влияние на метаболические процессы в пениумбре — зоне ишемии, которая потенциально может восстановиться. Этот эффект реализуется за счет нескольких механизмов:

- нарушение восстановления проходности сосуда вследствие активации тканевых факторов, дисбаланса системы тромбин-анти тромбин, повышения коагуляции;
- снижение реперфузии (снижение уровня оксида азота и повышение простагландинов с последующей вазоконстрикцией);
- углубление реперфузионного повреждения (усиление выраженности оксидативного стресса и воспалительного ответа, рост уровня цитокинов, что приводит к повреждению нейронов, отеку ткани мозга и нарушению проходимости гематоэнцефалического барьера);
- прямое повреждение, обусловленное дисфункцией митохондрий, активацией анаэробного гликолиза и развитием лактатацидоза, энергодифицитом.

Для выявления как гипо-, так и гипергликемий у больных с ОНМК необходим тщательный мониторинг и контроль уровня глюкозы крови, поскольку от данных мероприятий может существенно зависеть дальнейшее течение заболевания. Коррекцию гипергликемии рекомендуется проводить при уровне глюкозы в крови >10 ммоль/л в первые сутки ОНМК, а по истечении 48 ч — >8,2 ммоль/л.

Согласно статистическим данным, пик гипергликемических состояний приходится на вторые сутки от начала инсульта. Дальнейшая динамика гликемии имеет определенное прогностическое значение. Гипергликемия в первые сутки ОНМК, которая самостоятельно нормализуется в течение 48 ч, считается предиктором последующего благоприятного исхода. Стабильная или прогрессирующая гипергликемия часто является предвестником летального исхода. Гипергликемия в сочетании с инсулинорезистентностью и нормальным содержанием уровня кортизола в крови также считается прогностически неблагоприятным фактором.

Нарушения, развивающиеся после перенесенного инсульта (двигательные и когнитивные, психологические, нарушения речи, судорожный синдром, невропатическая боль), хорошо известны. Наиболее распространенными из них являются двигательные и когнитивные нарушения, развивающиеся более чем у половины пациентов. Столь высокую частоту когнитивных нарушений объясняют результаты исследования, проведенного X. Chen и соавт. (2014). Было показано, что нейрональное повреждение при инсульте возникает не только в зоне острой церебральной ишемии, но и в ишемизированных участках головного мозга, имеющих тесные синаптические связи с первичным очагом поражения. Прежде всего это гиппокамп, таламус, черная субстанция — то есть структуры, отвечающие за различные аспекты когнитивного функционирования.

Таким образом, возможны два варианта развития постинсультных когнитивных нарушений. При первом варианте ишемизации подвергаются «стратегически важные» мозговые структуры, тесно связанные с регуляцией когнитивной деятельности (префронтальная кора, медиальные отделы височных долей, таламус, базальные ганглии (хвостатое ядро, бледный шар), прилегающее белое вещество, область стыка затылочной, височной и теменной коры (угловая извилина). В этих случаях выраженные когнитивные нарушения развиваются остро с последующей стабилизацией.

Однако чаще всего встречается второй вариант, когда ишемическое повреждение развивается не в стратегически важных зонах, а в тех, которые связаны синаптическими связями с зонами когнитивного функционирования. В этом случае когнитивная дисфункция развивается медленно и может постепенно прогрессировать в течение 6-7 мес после перенесенного инсульта. Именно такой вариант развития постинсультных когнитивных нарушений часто ускользает от внимания врачей. Своевременное их выявление чрезвычайно важно у пациентов с СД, поскольку и сам диабет является независимым фактором риска нарушения когнитивных функций.

Патогенез когнитивной дисфункции при СД достаточно изучен и связан прежде всего с сосудистыми и метаболическими нарушениями. Ведущую роль в формировании когнитивной дисфункции при СД отводят инсулинорезистентности, сопровождающейся стимуляцией катаболизма структурных белков в силу недостатка поступления глюкозы в клетку. Считается, что инсулинорезистентность является основной причиной накопления в нейронах β -амилоида, усиленного фосфорилирования τ -протеина и, как следствие, — нейродегенерации.

Гипергликемия приводит к гликозилированию белковых молекул внутри клетки и снижению их функциональной активности.

Также свой вклад в формирование когнитивных расстройств при СД вносят микро- и макроангиопатии. Гипергликемия приводит к ряду изменений



Е.Л. Товажнянская

в сосудистой стенке (повреждению базальной мембраны, изменению эндотелия, развитию склероза и гиалиноза), нарушению системы свертывания крови, замедлению кровотока и микротромбированию сосудов. Атеросклеротические изменения (макроангиопатия) при диабете носят диффузный, многосегментарный и двусторонний характер. Часто встречается крупносегментарный и циркулярный медиакальциноз и кальцифицирующий склероз (набухание стенок артерий, пропитывание их солями кальция).

Для пациентов с СД 2 типа, перенесших ОНМК, характерны определенные особенности когнитивной дисфункции. Если ее причиной является сосудистая катастрофа, то, скорее всего, будут наблюдаться снижение скорости психомоторных реакций, обработки информации, речевой активности; нарушение внимания; проблемы воспроизведения при относительно сохранном процессе запоминания. Если основной причиной когнитивного дефицита является СД, на первый план выступают нарушения памяти.

Диагностический комплекс пациентов с СД и ОНМК должен включать тщательный мониторинг уровня глюкозы крови и оценку уровня HbA_{1c} , балльную оценку по шкалам, нейровизуализацию, ультразвуковую доплерографию сосудов, лабораторное исследование. Следует учитывать, что при СД могут развиваться и другие связанные с данным заболеванием острые состояния, которые по своей клинической картине сходны с инсультом. Это гипогликемия, гипергликемия и гиперосмолярность.

Гипогликемия обычно манифестирует признаками адренергической активности (потливость и тахикардия), очаговыми неврологическими проявлениями, возникающими до еды или после физической нагрузки (гипогликемия до 2-2,5 ммоль/л).

Гипергликемия (уровень сахара крови >8 ммоль/л при разовом исследовании или >6,7 ммоль/л при мониторинговании) наблюдается у 43% пациентов с острым инсультом.

Гиперосмолярность при гипергликемии ведет к уменьшению мозгового кровотока, фокальному неврологическому дефициту, нарушению сознания (гликемия >25-40 ммоль/л и осмолярность плазмы >320 ммоль/л при отсутствии значимого кетоацидоза).

Таким образом, дифференциальный диагноз инсульта и метаболических нарушений легко осуществить с помощью определения уровня гликемии.

Неотложную помощь при инсульте у больных с СД оказывают по традиционным алгоритмам интенсивной терапии. Они предполагают контроль артериального давления, температуры тела, насыщения кислородом, гликемии; стабилизацию водно-электролитного баланса; электрокардиографический мониторинг. Для реканализации сосудов

при ішемическом инсульте могут применяться тромболитис, антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов. С целью предупреждения образования или уменьшения вторичного поражения нейронов назначают антигипоксанта и нейропротекторы. Более быстрого и полного восстановления неврологических функций можно достичь благодаря проведению ранней нейрореабилитации (речевой, двигательной).

В настоящее время отсутствуют доказательства того, что агрессивное снижение уровня глюкозы улучшает клинические исходы при остром инсульте, о чем свидетельствуют результаты таких крупных исследований, как GIST-UK и NICE-SUGAR. Сейчас проводится фундаментальное исследование III фазы SHINE, в котором сравнивают стандартный подход к контролю глюкозы и интенсивный контроль глюкозы у пациентов с гипергликемией и острым ишемическим инсультом.

Очень важным моментом в терапии инсульта у пациентов с СД является выбор нейропротектора. С учетом сложности патофизиологического каскада при ишемическом инсульте одной из перспективных терапевтических стратегий является выбор препарата с мульти-модальным действием, направленным на ряд ключевых механизмов ишемического каскада. Следует принимать во внимание, что когнитивные нарушения при СД 2 типа представляют собой гетерогенную патологию, сочетающую сосудистые нарушения мозга и нейродегенеративные процессы. Поэтому перспективной может быть смешанная

патогенетическая терапия с использованием препаратов нейропротекторного и антиапоптотического действия. Желательно, чтобы эти эффекты были реализованы в одном препарате, поскольку пациенты с СД 2 типа уже принимают достаточно много других лекарственных средств (сахароснижающие, антигипертензивные, гиполипидемические и др.). Таким препаратом является Актовегин. Он обладает нейропротекторными, метаболическими и микроциркуляторными эффектами, то есть оказывает положительное влияние на течение инсульта, СД и когнитивных нарушений.

Указанные особенности Актовегина были подтверждены результатами нескольких многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. В частности, исследованиями по изучению эффективности Актовегина при диабетической полинейропатии, постинсультных когнитивных нарушениях и когнитивных расстройствах в целом.

Возможность улучшения когнитивной функции с помощью препарата Актовегин у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями была продемонстрирована в исследовании ARTEMIDA. Для участия в нем были отобраны 503 пациента, у которых с момента развития инсульта, подтвержденного с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии, прошло не более 6 дней. Пациенты были рандомизированы в 2 группы — для применения Актовегина и для приема плацебо. Пациенты группы активной терапии в течение 6 мес принимали Актовегин по следующей схеме:

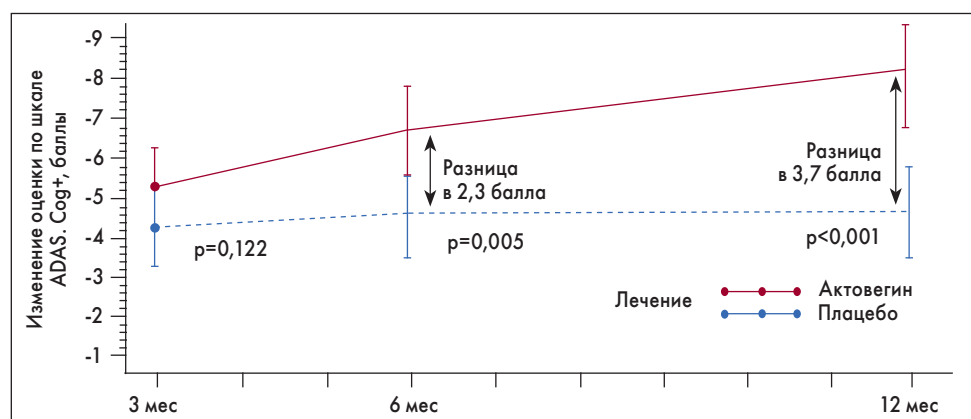


Рис. Динамика показателей когнитивных исходов у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями на фоне терапии Актовегином в сравнении с плацебо (n=503) по результатам исследования ARTEMIDA

в дозе 2000 мг/сут внутривенно до 20 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 1200 мг/сут. Пациенты контрольной группы по такой же схеме получали плацебо. Оценку влияния Актовегина на выраженность когнитивных нарушений проводили по завершении фазы активной терапии (через 6 мес) и в конце периода наблюдения (через 12 мес). Первичной конечной точкой исследования считали изменение оценки расширенной версии когнитивной подшкалы шкалы оценки тяжести болезни Альцгеймера (ADAS-cog+) через 6 мес лечения по сравнению с исходным значением. Результаты исследования ARTEMIDA продемонстрировали, что Актовегин достоверно улучшает когнитивный статус у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями по окончании курса терапии. Следует отметить, что разница между группами

по степени восстановления когнитивных функций в последующие 6 мес наблюдения не только сохранялась, но еще больше увеличивалась (рис.). Препарат отличался благоприятным профилем безопасности и хорошо переносился пациентами.

Около 20% пациентов, включенных в данную клиническую группу, имели СД, поэтому результаты, полученные в указанном исследовании, можно экстраполировать на пациентов с СД, у которых развилось ОНМК.

Таким образом, патогенетическая, нейропротекторная и метаболическая терапия с использованием препарата Актовегин помогает нивелировать церебральные нарушения у пациентов с СД, перенесших инсульт.

Подготовил Вячеслав Килимчук

Статья печатается при поддержке компании ООО «Такэда Украина»



ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України на 2018 рік у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28

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

Передплатний індекс — 37632
Періодичність виходу — 4 рази на рік
Вартість передплати — 280,00 грн.

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами:
р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 38419785
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Телефон відділу передплати (044) 364-40-28
e-mail: podpiska@health-ua.com

Дата здійснення операції		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Одержувач:		ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя» ПАТ «УкрСиббанк»		МФО банку:	
Код ЄДРПОУ:		3 8 4 1 9 7 8 5		Розрахунковий рахунок:		2 6 0 0 7 6 2 8 8 5 3 2 0 0		МФО банку:		3 5 1 0 0 5			
Призначення та період платежу:				Контролер:				Бухгалтер:					
Платник:				Касир:									
Дата здійснення операції		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Одержувач:		ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя» ПАТ «УкрСиббанк»		МФО банку:	
Код ЄДРПОУ:		3 8 4 1 9 7 8 5		Розрахунковий рахунок:		2 6 0 0 7 6 2 8 8 5 3 2 0 0		МФО банку:		3 5 1 0 0 5			
Призначення та період платежу:				Контролер:				Бухгалтер:					
Платник:				Касир:									

Повідомлення

Квитанція

С.М. Черенько, д. мед. н., професор, заслужений діяч науки і техніки України; національний делегат України в Європейському товаристві ендокринних хірургів; віце-президент Української асоціації ендокринних хірургів; завідувач відділу ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Новини ендокринної хірургії: за матеріалами симпозіуму Європейського товариства ендокринних хірургів

6-8 квітня 2017 року, м. Оксфорд, Велика Британія

Навесні цього року відбулася довгоочікувана подія – з 6 по 8 квітня в м. Оксфорді, Велика Британія, тривав черговий 8-й симпозіум Європейського товариства ендокринних хірургів (ESES-2017). Попередній конгрес ESES, проведення якого планувалося в Стамбулі в 2016 році, було скасовано через можливість вчинення терористичних атак і загрозу для життя його делегатів. Тож найдосвідченіші ендокринні хірурги Європи – фахівці найвищого рівня – не збиралися на свій конгрес два роки. Утім, це позитивно позначилося на рівні наукових доповідей: у ході конференції було порушено чимало гострих проблем галузі. На відміну від попередніх симпозіумів на нинішньому заході було оприлюднено цілу низку нових здобутків і розробок, які викликали жваві дискусії у сесійній залі та в кулуарах.

Лейтмотивом конференції було хірургічне лікування субклінічних варіантів ендокринних захворювань, але практично всі ключові напрями ендокринної хірургії знайшли відображення в доповідях провідних лідерів галузі та в усних повідомленнях делегатів – від мікрокарцином щитоподібної залози (ЩЗ) й нормоальцемічного первинного гіперпаратиреозу (ПГПТ) до прихованого синдрому Кушинга та первинного гіперальдостеронізму. Не залишилися без уваги питання технічного забезпечення операцій на ендокринних органах, а також основи патогенезу первинного гіперальдостеронізму.

Наразі хочемо спинитися саме на новітніх оригінальних розробках в галузі ендокринології та ендокринної хірургії, про які ще не чули наші лікарі.

По-перше, здивувала швидкість, з якою винахід флуоресценції прищитоподібних залоз перейшов із лабораторних досліджень до практичного застосування та серійного виробництва обладнання. Йдеться про ефект спонтанної флуоресценції (випромінювання в інфрачервоному діапазоні хвиль), яка притаманна паратиреоїдній тканині після опромінення ультрафіолетовим спектром світлових хвиль під час операцій на щитоподібній та прищитоподібних залозах. Незважаючи на те що перше повідомлення про це з'явилося усього лише кілька років тому, вже сьогодні французька компанія пропонує серійне обладнання для операційних в ендокринній хірургії, яке дає змогу в реальному часі інтраопераційно візуалізувати прищитоподібні залози. Це полегшить фахівцям пошук атипично розташованих залоз, виявлення додаткової залози, що особливо актуально в хірургії первинного та вторинного гіперпаратиреозу, надто у випадках повторних втручань. До обмежень цієї технології належить можливість хибного випромінювання (меншої інтенсивності) від бурого жиру та вікрилових хірургічних ниток. Цікаво, що навіть видалена прищитоподібна залоза (на препараті ЩЗ або окремо) зберігає здатність до індукованого ультрафіолетом випромінювання ще протягом 1 год, що дає змогу хірургу переконатися, що випадково не були видалені прищитоподібні залози під час тиреоїдної операції чи дисекції лімфатичних вузлів ший. Іще одним обмеженням є необхідність досить поверхневого розташування прищитоподібних залоз для сприймання ультрафіолетових хвиль – не глибше 3 мм від поверхні опромінення.

Та найбільш «вузьким» місцем технології індукції автофлуоресценції прищитоподібних залоз ультрафіолетовим опроміненням є неможливість оцінити життєздатність цих маленьких ендокринних залоз у процесі маніпуляції із ними під час операції. Адже причиною післяопераційного гіпопаратиреозу та стійкої гіпокальцеїї найчастіше стає саме ішемія залоз, а не їх випадкове видалення.

Подолати цю проблему здатна інша технологія, пов'язана з флуоресценцією ендокринних залоз, а саме індукція флуоресценції після

внутрішньовенного введення індоціаніну зеленого (indocyanine green), який дає змогу візуалізувати прищитоподібні залози, їхні пухлини, а також інші ендокринні й неендокринні органи за специфічним сяянням в умовах ультрафіолетового опромінення, яке відбувається лише в добре васкуляризованих ділянках паренхіми. Тобто на екрані монітора, який сприймає сигнали з інфрачервоної камери, після введення флуоресцентної речовини та ультрафіолетового опромінення

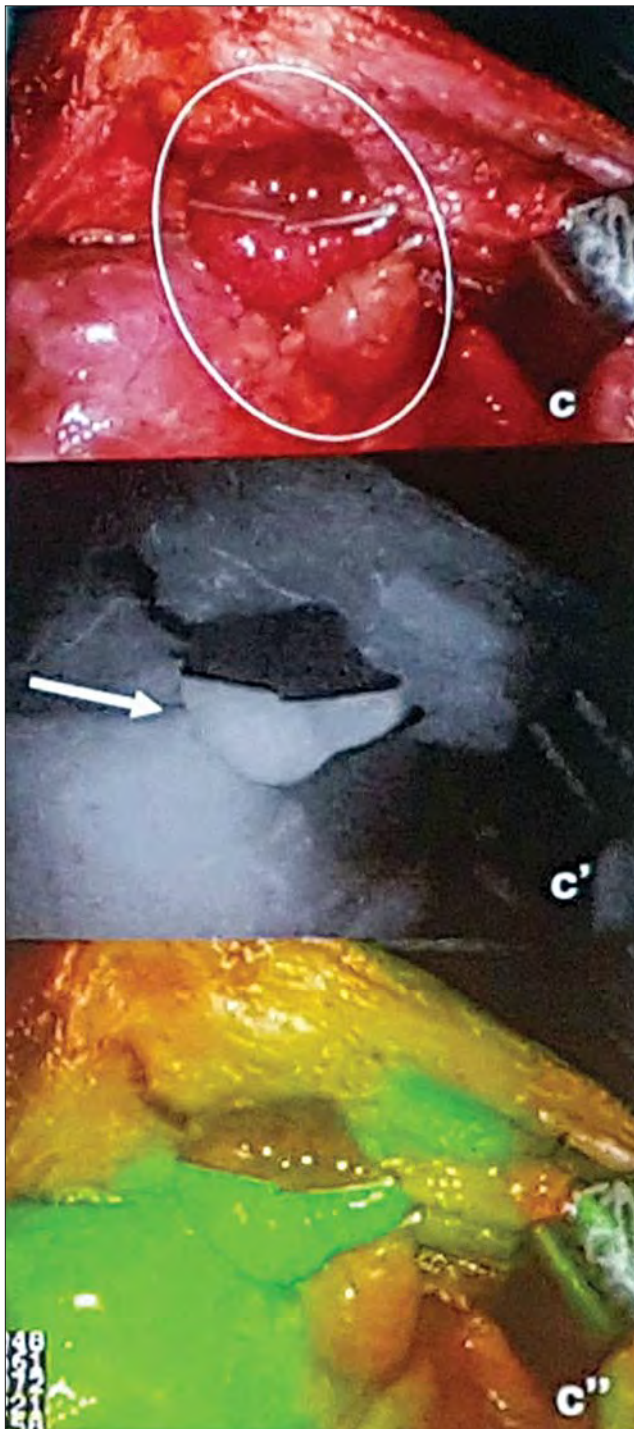


Рис. 1. Візуалізація прищитоподібної залози в межах операційної рани після введення флуоресцентної речовини (жива частина прищитоподібної залози позначена стрілкою)



С.М. Черенько

в межах операційної рани буде видно лише життєздатний орган або його частину з чіткою межею між «живою» та «мертвою» тканиною (рис. 1). Це відкриває широкі можливості не тільки для оцінки життєздатності прищитоподібних залоз під час тиреоїдних та паратиреоїдних втручань, а й для візуалізації дрібних аденом у надниркових залозах (НЗ), визначення достатності кровопостачання залишку кори НЗ за її резекції. Цю технологію також використовують у пластичній та онкохірургії для оцінки життєздатності пересаженого шкірного клаптя, у пластиці молочних залоз тощо.

Іще одним із перспективних напрямів медичної радіології, який практично не розвинений в Україні, є розроблення нових радіофармпрепаратів та ізотопів для функціональної скінтиграфії та позитронно-емісійної томографії (PET). Нові сполуки на основі аналогів соматостатину, мічених радіоактивними ізотопами лютецію та гацію, дають змогу не тільки візуалізувати з більшою ефективністю всі нейроендокринні пухлини та їхні метастази, а й доносити до осередків пухлини адекватну дозу радіоактивного випромінювання. Це дає змогу покращувати прогноз виживання пацієнтів із гастриномами, феохромобластомами, медулярним раком ЩЗ та іншими злоякісними новоутвореннями.

Докорінно має змінити підходи в діагностиці та лікуванні первинного гіперальдостеронізму технологія радіоізотопної PET-візуалізації функціонально активних пухлин (вузлів) НЗ за допомогою нової речовини ¹¹C-метомідату (¹¹C-metomidate).

Відомо, що в 60-70% випадків гіперальдостеронізм спричиняє не поодинокі пухлини однієї з НЗ (відома як синдром Кона, або аденома Кона), а двобічна вузликова гіперплазія обох залоз. При цьому для значної частини пацієнтів існує виразна асиметрія секреції альдостерону, яка дає змогу отримувати гарний лікувальний ефект після односторонньої адреналектомії (за умов видалення гіперсекретуючої залози). Необхідно лише визначити, який наднирник є джерелом виділення надлишку альдостерону. Це може бути навіть візуально незмінена НЗ за наявності пухлини (гормонально неактивної) в протилежній залозі (!), хоча зазвичай певна кореляція між структурними змінами в НЗ та її функціональною активністю притаманна для більшості пацієнтів.

Варіабельності патогенетичних форм первинного гіперальдостеронізму на підставі аналізу одного з найбільших у світі масивів клінічних спостережень був присвячений виступ професора С.М. Черенька, який укотре наголосив на важливості передопераційної верифікації патологічно гіперсекретуючого наднирника та ретельної латералізації процесу шляхом роздільного відбору крові з надниркових вен.

До сьогодні в арсеналі методів функціональної латералізації НЗ були відомі лише скінтиграфія з холестеролом, міченим I-131, і методика роздільного відбору крові з надниркових вен для порівняльного визначення концентрації альдостерону та кортизолу з обох боків та з нижньої порожнистої вени. Обидва методи мають певні недоліки. Перший метод – не вельми чутливий та високовартісний, другий (донедавна вважався золотим стандартом у латералізації НЗ за первинного гіперальдостеронізму) потребує дуже високої кваліфікації та досвіду лікаря-ангіографіста, забезпечення низки технічних умов та наявності сучасного обладнання. При цьому



частка хибних результатів може сягати 55%. До того ж це інвазивна методика з певним ризиком судинних ускладнень та розриву НЗ.

Докорінно новою технологією візуалізації вузла (аденоми) НЗ, що надмірно секретує альдостерон, є позитронно-емісійна томографія з накладанням на комп'ютерно-томографічне (КТ-) зображення (PET-СТ) із використанням ^{18}F -метомідату, за якої джерело надлишку альдостерону виявляється за інтенсивним світінням у межах збільшеної або навіть візуально нормальної НЗ (рис. 2). Порівняльні дослідження останніх років довели перевагу цього методу над роздільним відбором крові з надниркових вен, не кажучи вже про звичайну КТ. Методика дає змогу навіть розрізнити біологічно активні й неактивні «вузлики» в межах однієї НЗ. Міжнародні клінічні випробування методики наразі тривають.

Відомий британський учений, професор Моріс Браун під час свого виступу зробив порівняльну характеристику функціональної візуалізації та імуногістохімічного фарбування видалених препаратів НЗ у пацієнтів із первинним гіперальдостеронізмом (із демонстрацією різної експресії генів) CYP11B1 (11 β -гідроксилаза, яка необхідна для синтезу кортизолу) та CYP11B2 (альдостерон-синтаза) в клітинах альдостеронпродукуючих аденом і кортизолпродукуючих аденом, а також показав зв'язок між фенотипом альдостеронсекретуючих аденом і певними варіантами мутацій у генах, що кодують ферменти калієвих та кальцієвих каналів.

Це новий фундаментальний рівень розуміння природи первинного альдостеронізму. Лише через 60 років після відкриття Д. Коном (J. Conn) нового ендокринного синдрому – первинного гіперальдостеронізму – стало зрозуміло, чому одні аденоми

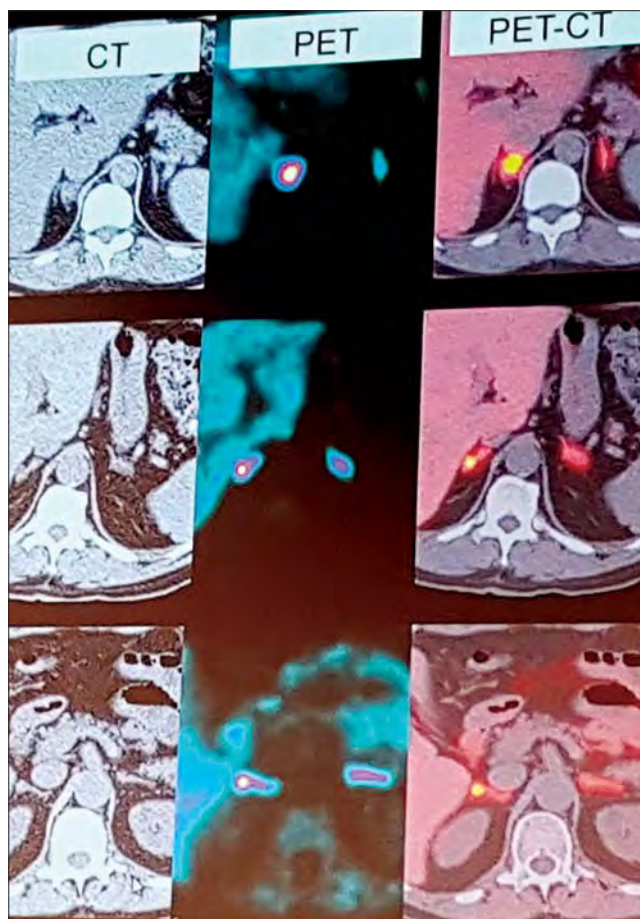


Рис. 2. Візуалізація аденоми НЗ шляхом PET-СТ

(так званий класичний синдром Кона) мають схильність до поєднаної секреції альдостерону та кортизолу, більший (2-3 см) розмір та відносно м'який перебіг, а інші викликають тяжкий гіперальдостеронізм із тяжкою артеріальною гіпертензією з вираженою гіпокаліємією за дуже малого діаметра аденом (0,5-1 см). Як було показано в попередніх роботах 2012-2016 років, для першого варіанта альдостером притаманне походження з клітин пучкової зони (які в нормі виробляють глюкокортикоїди) кори НЗ та специфічна мутація KCNJ5-гена, який кодує G-протеїн калієвих каналів. На відміну від цього більш агресивні та менші за розміром альдостероми походять із клітин клубочкової зони (виробляють мінералокортикоїди) надниркової кори та несуть мутацію гена ATP1A1 (кодує альфа одиницю натрій-калієвої аденозинтрифосфатази) або гена CACNA1D (кодує вольтажзалежний протеїн кальцієвих каналів).

Клінічна оцінка патологічних варіантів первинного гіперальдостеронізму також зазнала суттєвого перегляду. За даними низки клінік ендокринної хірургії, частка гіперплазії (дифузного або вузликового збільшення всієї кори НЗ) сягає 70-100% випадків навіть у разі наявності за результатами КТ або магнітно-резонансної томографії поодинокі аденоми з доведеним однобічним гіперсекреторним процесом. У межах однієї НЗ можуть існувати вузлики (аденоми) з різними мутаціями та секреторним потенціалом. Тому для ефективної операції необхідна не лише процедура роздільного відбору крові з надниркових вен, а й функціональна візуалізація шляхом PET. Водночас найавторитетніший у галузі аденалектомії професор-хірург із Німеччини Мартін Вальц пропонує звернути увагу на більш «прагматичний» підхід до хірургічного лікування первинного гіперальдостеронізму: видаляти НЗ з боку встановленої гіперсекреції, або з боку найбільших гіперпластичних змін, або доповнювати однобічну аденалектомію резекцією протилежної залози. Адже клінічний та біохімічний ефекти після таких операцій маємо майже завжди, хоча повна нормалізація артеріального тиску спостерігається лише в 30-50% хворих.

Цікавою була секція з питань субклінічного синдрому Кушинга та результатів його хірургічного лікування. Зазначалося, що популяційні дослідження беззаперечно довели підвищений ризик передчасної смерті від серцево-судинних та інфекційних ускладнень для пацієнтів із тривалим надлишком (навіть помірним) кортизолу у крові. Несприятливий прогноз перебігу прихованого синдрому Кушинга пов'язують із ступенем пригнічення аденокортикотропного гормону (АКТГ), рівнем супресії кортизолу після застосування дексаметазону, тривалістю захворювання, появою клінічних маркерів у вигляді зниження толерантності до глюкози, ожиріння, остеопорозу, гіпертензії.

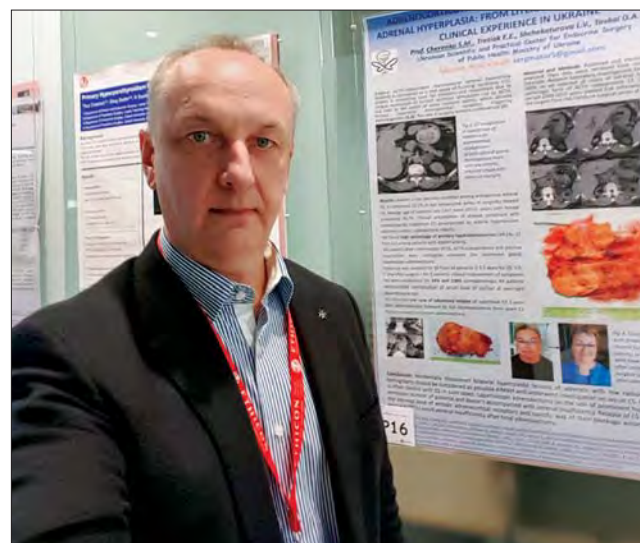
У ході симпозіуму доповідачі неодноразово порушували проблему патогенезу, поширеності та лікування такої особливої причини АКТГ-незалежного синдрому Кушинга, як двобічна гіперплазія НЗ. У разі хірургічного лікування цього стану пропонується виконувати субтотальні резекції НЗ (починаючи переважно з однобічної аденалектомії).

У стендовій доповіді професора С.М. Черенька із співавторами з Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації

ендокринних органів і тканин МОЗ України (м. Київ) був продемонстрований один із найбільших у світі масив пацієнтів (34 особи) із АКТГ-незалежною макронодулярною гіперплазією НЗ (так звана АІМАН хвороба), що були прооперовані з приводу синдрому Кушинга. Унікальною особливістю цих пацієнтів, як повідомили автори, є висока частота (44%) поєднаної гіперсекреції кортизолу й альдостерону гіперпластичними НЗ пацієнтів.

Дискусія щодо субклінічного синдрому Кушинга на симпозіумі в м. Оксфорді була дуже жвавою та багатогранною. Багато хто з доповідачів наголошували, що проблема прихованої, або помірної чи субклінічної, гіперкортизолемії зазвичай недооцінюється не тільки в загальній медичній практиці, а й у клінічній ендокринології. На відміну від очевидного синдрому Кушинга, добре відомого за особливими фенотипічними проявами і який трапляється нечасто – 2-3 випадки на 1 млн популяції – й викликається переважно кортикотропіномами гіпофіза (аденоми НЗ є причиною лише 0,6% випадків явного синдрому Кушинга), субклінічний синдром Кушинга тільки за рахунок інциденталом НЗ може виникати в 1-2% популяції. Така поширеність зазначеної патології пояснюється кількістю інциденталом НЗ (1-10% залежно від віку) та частотою виявлення прихованої гіперкортизолемії серед інциденталом НЗ – 10-55%. В одному з останніх шведських досліджень частота субклінічного синдрому Кушинга серед інциденталом НЗ дорівнювала 45%. Більш імовірно виявити автономну гіперсекрецію кортизолу можна у випадках великих аденом (>2,5 см) та низької щільності на нативній КТ (<10 HU, Hounsfield Units, показник за шкалою Хаунсфілда).

За такої великої поширеності цього гормонального порушення вчених зацікавило питання: які ж наслідки для якості та тривалості життя пацієнта може мати помірна прихована гіперкортизолемія. Тим більше, що ризик переходу прихованого (субклінічного) синдрому Кушинга в явне захворювання є дуже малим.



Професор С.М. Черенько

На симпозіумі було оприлюднено переконливі дані щодо наслідків тривалого існування помірної автономної гіперсекреції кортизолу аденомами НЗ. У так званому Шеффілдському дослідженні інциденталом НЗ, яке проводили у Великій Британії, було показано, що навіть стабільна прихована гіперкортизолемія порівняно зі здоровими суб'єктами призводить до суттєвого підвищення ризику кардіоваскулярних захворювань, а у разі прогресування хвороби – до різкого збільшення (близько 30% порівняно із 7% за 7-10 років). Ще одним вражаючим показником небезпеки субклінічного синдрому Кушинга було стрімке зростання кумулятивної смертності навіть за невеликого перевищення порога кортизолу після нічної дексаметазонової проби: на 20% у групі пацієнтів із показником кортизолу 50-82 нмоль/л, на 25% за рівня 83-138 нмоль/л та більш ніж на 40% у групі з рівнем кортизолу після введення 1 мг дексаметазону на ніч >138 нмоль/л. Цікаво, що приріст смертності в групі пацієнтів із субклінічним синдромом Кушинга порівняно зі смертністю у загальній популяції Великої Британії відбувався за рахунок

Продовження на стор. 20.

С.М. Черенько, д. мед. н., професор, заслужений діяч науки і техніки України; національний делегат України в Європейському товаристві ендокринних хірургів; віце-президент Української асоціації ендокринних хірургів; завідувач відділу ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Новини ендокринної хірургії: за матеріалами симпозиуму Європейського товариства ендокринних хірургів

6-8 квітня 2017 року, м. Оксфорд, Велика Британія

Продовження. Початок на стор. 18.

циркуляторних причин та інфекційних хвороб. Дослідники схилиються до думки, що кардіо-васкулярні захворювання можуть бути пов'язані з підвищенням рівнів прозапальних цитокінів, насамперед інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), що спостерігається за помірної гіперкортизолемії.

Іншими цікавими аспектами стану здоров'я у пацієнтів із субклінічним синдромом Кушинга є накопичення вісцерального жиру, зниження толерантності до глюкози та розвиток цукрового діабету. Всі ці патологічні відхилення, які в сукупності із гіпертонічною хворобою та дисліпідемією формують метаболічний синдром, трапляються набагато частіше не тільки в пацієнтів із понадпороговим значенням показника нічної дексаметазонової проби, а й у підпорогових діапазонах значень (при порівнянні груп <22,2; 22,2-30,1; 30,1-38,4; 38,4-50,0 нмоль/л). Ризик розвитку цукрового діабету достовірно (майже вдвічі) вищий у групі 38,4-50,0 порівняно із групою 22,2-30,1 нмоль/л.

Важливим для формування патологічних компонентів субклінічного синдрому Кушинга є не тільки рівень перевищення нормальної межі секреції кортизолу, а й порушення циркадного ритму його секреції. Це порушення найбільш виразним було для добових проміжків часу від 18:00 до 2:00 і від 6:00 до 10:00. Поява нових препаратів, що блокують стероїдогенез або глюкокортикоїдні рецептори, з коротким терміном дії дозволяє очікувати позитивний ефект від цілеспрямованого призначення ліків для корекції циркадного ритму секреції кортизолу. Перші клінічні випробування таких медикаментів, як метирапон та міфепристон, показали можливість корекції циркадного ритму, а також нормалізації концентрації ІЛ-6 на тлі терапії, що впродовж тривалого лікування позначилося на таких клінічних показниках, як індекс маси тіла, толерантність до глюкози, тяжкість цукрового діабету тощо.

Відповідно до нових даних щодо поширеності, клінічних наслідків, прогнозу переходу субклінічного синдрому Кушинга в клінічний та перспектив застосування медикаментозної терапії робоча група Європейського товариства ендокринологів (ESE) здійснила аналіз літературних даних із наступною корекцією клінічних рекомендацій щодо тактики лікування інциденталом НЗ з автономною секрецією кортизолу. Рекомендації були оприлюднені наприкінці 2016 року та містять низку нових визначень і підходів до спостереження та лікування.

Отже, по-перше, запропоновано пацієнтів з інциденталомами НЗ та підозрою на субклінічний синдром Кушинга розподіляти на три групи залежно від результатів нічного дексаметазонового тесту: нормальної секреції кортизолу (кортизол <50 нмоль/л або 1,8 мкг/дл, можливої автономної гіперсекреції кортизолу (1,8-5,0 мкг/дл) і автономної секреції кортизолу (>5,0 мкг/дл). Такий підхід допоможе конкретизувати розмитий термін «субклінічний синдром Кушинга», який поєднує і малосимптомні випадки (але з певними клінічними проявами), і неповний маніфестний Кушинг-синдром, і безсимптомний (виключно лабораторний) варіант захворювання. По-друге, слід ретельно зібрати інформацію щодо можливих клінічних еквівалентів гіперкортизолемії: ожиріння, зниження толерантності до глюкози та цукровий діабет, гіпертонічну хворобу, дисліпідемію, остеопороз, схильність до інфекцій, шкірні прояви тощо. У випадках з очевидною автономною секрецією кортизолу та клінічними проявами рекомендується застосовувати хірургічне лікування. У випадках можливої автономної

секреції кортизолу з клінічними симптомами, які можуть бути спричинені гіперкортизолемією, хірургічне втручання також може бути доцільним варіантом лікування, насамперед у молодих пацієнтів. У решті випадків рекомендується більш ретельне обстеження з підтвердженням постійної супресії кортикотропіну, а також повторні серійні визначення рівня кортизолу після дексаметазонової проби, кортизолу добової сечі, базального кортикотропіну крові вранці. Періодичність обстежень варіює від 3 до 12 міс за наявності виражених клінічних симптомів, а у випадку їх відсутності — від двох до чотирьох років.

Таке зважене насторожене ставлення до хірургічного лікування пацієнтів з інциденталомами НЗ та імовірним субклінічним синдромом Кушинга спричинило критику опонентів, які у низці своїх клінічних досліджень доводять безпеку лапароскопічних адреналектомій та беззаперечний клінічний ефект, що стосується перебігу діабету, глікемії, ожиріння, артеріальної гіпертензії, хоча й рідко буває повним. Прибічники більш стриманого підходу до хірургічного лікування аргументують свою позицію нечастим переходом субклінічного Кушинга в явний, повільним перебігом захворювання і частими хибнопозитивними результатами лабораторних тестів. Останні трапляються у разі ожиріння, некомпенсованого діабету, алкоголізму, депресій, психічних захворювань, порушення метаболізму дексаметазону та з інших причин. Тому індивідуалізований підхід до лікування субклінічного синдрому Кушинга залишається визначальним у тактиці лікарів.

Окремої уваги заслуговує дискусія з приводу маловідомої серед українських фахівців, але доволі поширеної форми ПГПТ — її нормокальцеїмічного варіанта. Цей особливий варіант поширеної ендокринної хвороби ПГПТ характеризується наявністю нормальних рівнів іонізованого та загального кальцію крові та стійко підвищеного рівня паратгормона крові. Складність діагностики цієї форми ПГПТ полягає в необхідності першочергового ретельного відокремлення усіх можливих причин розвитку вторинного гіперпаратиреозу (насамперед дефіциту вітаміну D та ниркової недостатності) перед тим, як фіксувати цей нормокальцеїмічний варіант ПГПТ. Адже в останньому випадку пацієнт може повністю одужати після успішної операції з видалення аденоми або гіперплазії прищитоподібних залоз. В іншому разі — хірургічне лікування буде недоречним, а пацієнт потребуватиме консервативної патогенетичної терапії.

У зв'язку з цим слід акцентувати увагу на менш відомих українським ендокринологом та ендокринним хірургам причинах виникнення стану, коли реєструють підвищений рівень паратгормона за нормальних значень кальцію в крові (окрім згаданих вище ниркової недостатності та дефіциту вітаміну D). До них належать такі патологічні стани, як хронічні захворювання печінки, кишкова мальабсорбція, гіперкальціурія (>350 мг на добу), як метаболічні хвороби кісток, ожиріння, а також недостатнє вживання кальцію з їжею. До причин розвитку вторинного гіперпаратиреозу також відносять тривалий прийом таких медикаментів, як тіазидові діуретики та препарати літію. Останні слід відмінити щонайменше на декілька тижнів для уникнення хибних висновків.

Верифікація нормокальцеїмічного ПГПТ — складна діагностична проблема, яку досі остаточно не вирішено. Для проведення диференційної діагностики пропонується виконання тесту з навантаженням кальцієм. За три доби до тесту слід перейти на дієту з пониженим вмістом кальцію (<300 мг кальцію на добу). У день проведення процедури необхідно визначити вихідні показники кальцію та паратгормона крові, а також

призначити 1 г елементарного кальцію перорально, через 2 год після чого визначити рівень іонізованого кальцію крові. Якщо він не >1,42 ммоль/л, то розпочинати внутрішньовенне введення розчину кальцію з розрахунку 2 мг/кг ваги впродовж 20 хв. Через 10-40 хв після закінчення введення кальцію визначають рівень паратгормона та іонізованого кальцію крові. Позитивним для діагнозу ПГПТ вважається рівень паратгормона >20 пг/мл за умови, що концентрація кальцію >1,4 ммоль/л.

Цей доволі кропіткий тест водночас доволі доступний у повсякденній практиці й дає змогу розрізнити нормокальцеїмічний варіант ПГПТ і різновиди вторинного гіперпаратиреозу.

Не обійшли увагою європейські науковці й питання лікування раку ЩЗ (РЩЗ). Цього разу акцент було зроблено на імплементації нових підходів до менеджменту пацієнтів із диференційованим РЩЗ, викладених у рекомендаціях Американської тиреоїдної асоціації (АТА-2015), у яких головною є вимога «зменшити потенційну шкоду від надмірного лікування». З огляду на те, що основну кількість (>60%) нових випадків РЩЗ становлять папілярні мікрокарциноми, які виявляються випадково під час сонографії, багато хто з дослідників враховують досвід японських учених та спостерігають неагресивні варіанти захворювання без операції. Численні тривалі клінічні дослідження демонструють у 80-95% хворих стабільний стан пухлини, а у кого виникла потреба в операції (невпинне зростання пухлини, поява регіонарних метастазів), — відсутність ризику згаяти час та погіршити результати лікування за такого підходу. Сама операція може варіювати від гемітиреоїдектомії до тотальної тиреоїдектомії з центральною дисекцією ший. Остання дозволяє (за умов виконання інтраопераційної експрес-біопсії) виявити приховані мікрометастази й уникнути неадекватно малого обсягу втручання, про що зазначили науковці з м. Рима на чолі з професором Рокко Белантоне. Декілька доповідачів демонстрували несподівано високу частку папілярних мікрокарцином, що виявляються випадково після інших операцій на ЩЗ, — загалом близько 20-22%. Показано залежність частоти таких знахідок від тривалого існування гіпотиреозу та хронічного аутоімунного тиреоїдиту. Це потребує ретельного моніторингу пацієнтів із вузловими утвореннями в ЩЗ із вчасним призначенням замісної терапії L-тироксина, недопущенням підвищених рівнів тиреотропіну в крові. Цільові рівні тиреотропного гормону (ТТГ) у таких випадках мають перебувати ближче до нижньої межі норми. Що стосується призначення супресивної терапії тиреоїдними гормонами пацієнтам, які перенесли радикальну операцію з приводу диференційованого РЩЗ, то цільові рівні ТТГ слід переглядати через 1 рік після операції; вони мають перебувати в спектрі нормальних значень для більшості пацієнтів із гарною відповіддю на лікування (тобто для хворих, у яких рівень тиреоглобуліну крові дуже низький або нульовий, а залишки пухлини або метастазів за допомогою методів візуалізації не визначаються). Отже, тривалої супресії ТТГ до рівня <0,1 ммоль/л потребує небагато пацієнтів із залишками пухлини, які неможливо видалити або знищити повністю. Водночас для більшості хворих через 12 міс після операції з абляцією радіоактивним йодом або без неї достатнім рівнем ТТГ буде 0,5-2,0 ммоль/л або 0,1-0,5 ммоль/л (у групі неповної біохімічної відповіді на лікування), що суттєво зменшить істотні серцево-судинні ризики для пацієнтів, насамперед похилого віку та із скопрометованим серцем. Адже рятівний для гіпотиреоїдних пацієнтів препарат гормону L-тироксину за тривалого надмірного перебільшення фізіологічної дози призводить до більшої кількості фатальних аритмічних та ішемічних ускладнень, ніж сам по собі диференційований РЩЗ викликає летальні наслідки онкологічної патології.

На засіданнях симпозиуму ендокринних хірургів Європи в м. Оксфорді, крім окреслених, обговорювалося ще багато інших питань. Більшість із них уже висвітлювалися в наших попередніх публікаціях. Відтак очікуємо нових повідомлень із міжнародних наукових майданчиків і закликаємо вітчизняних фахівців долучатися до участі в провідних фахових форумах світу.

Н.О. Кравчук, д. мед. н., професор, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

Субклінічний гіпотиреоз

Субклінічний гіпотиреоз, або мінімальна тиреоїдна недостатність, – клінічний синдром, за якого в організмі людини визначається нормальний рівень тиреоїдних гормонів (тироксину – T_4 і трийодтироніну – T_3) у поєднанні з помірно підвищеним рівнем тиреотропного гормону (ТТГ).

Термін «субклінічний» буквально означає відсутність клінічних проявів захворювання. Разом з тим виявлення симптомів субклінічного гіпотиреозу залежить від уважності лікаря, до якого звернувся пацієнт, а також від ставлення самого хворого до незначних змін у своєму самопочутті.

Субклінічний гіпотиреоз – досить поширене захворювання, яке приблизно в 3 рази частіше трапляється у жінок, ніж у чоловіків. За даними Фремінгемського дослідження, з обстежених 892 чоловіків і 1256 жінок віком понад 60 років субклінічний гіпотиреоз було встановлено у 126 осіб (5,9%), причому хворих жінок було майже вдвічі більше (7,7 проти 3,3%). Згідно з даними Вікгемського дослідження (Велика Британія), що тривало 20 років, ризик розвитку гіпотиреозу безпосередньо залежить від початкового рівня ТТГ. Так, ризик розвитку гіпотиреозу впродовж наступних 20 років у 40-річної жінки з рівнем ТТГ 2,1 мОд/л становить від 1 до 50%. За цими самими даними, ризик розвитку маніфестного гіпотиреозу у жінки за умови виявлення в неї підвищеного рівня ТТГ у поєднанні з підвищеним титром антитиреоїдних антитіл становить 4,3% на рік, у разі ізольованого підвищення рівня ТТГ – 2,6% на рік, а в разі ізольованого підвищення рівня антитиреоїдних антитіл – 2,1% на рік.

Поширеність субклінічного гіпотиреозу, за результатами різних досліджень, становить 4-15%. У Вікгемському дослідженні, у якому взяли участь 2779 осіб, зафіксовано більшу поширеність і субклінічного, і маніфестного гіпотиреозу серед жінок, ніж серед чоловіків (8 і 3,5% відповідно). Згідно з результатами Колорадського дослідження (США), в яке

було включено 25,686 тис. пацієнтів, поширеність субклінічного гіпотиреозу без поділу за статтю становила 9,5%, а в іншому американському дослідженні (NHANES III) субклінічний гіпотиреоз виявили у 4,5% із 16 тис. обстежених.

Причиною субклінічного гіпотиреозу в більшості випадків є аутоімунний тиреоїдит. Але підвищення рівня ТТГ можливе також через вплив інших чинників, причому в деяких хворих зміни мають зворотний характер і відбувається повне відновлення функції щитоподібної залози (ЩЗ). До таких чинників належать підгострий і безсимптомний тиреоїдит, період одужання після тяжких захворювань. Крім того, деякі лікарські препарати можуть змінювати функцію ЩЗ, що призводить до розвитку субклінічного або маніфестного гіпотиреозу. Це, зокрема, препарати літію, що порушують секрецію тиреоїдних гормонів, і аміодарон, вплив якого на ЩЗ – різноплановий. До розвитку субклінічного гіпотиреозу може також призвести тривале зовнішнє використання йодовмісних антисептиків.

Важливо враховувати неспецифічність і численність проявів гіпотиреозу, оскільки ті або інші його симптоми можуть бути й у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом, і в осіб, які не мають жодного захворювання ЩЗ. Лікарі не завжди беруть до уваги такі скарги, як зниження працездатності, погіршення настрою, порушення сну, загальна слабкість. З іншого боку, пацієнти також досить часто ігнорують, наприклад, наявність набряків (як періорбітальних, так і всього тіла, верхніх та нижніх кінцівок). Особи похилого віку списують на вікові зміни такі прояви, як повільність, сухість шкіри, сонливість, порушення пам'яті. Симптоми і прояви гіпотиреозу подано на рисунку 1.

Найчастіше зазначені симптоми лікарі беруть до уваги не під час першого звернення пацієнтів, а після встановлення гормональних порушень у ході більш ретельного обстеження хворого.

Класифікація первинного гіпотиреозу за ступенем тяжкості (Американська тиреоїдна асоціація, 2013):

- субклінічний: ТТГ – ↑, вільний T_4 – N; безсимптомний перебіг;
- маніфестний (явний): ТТГ – ↑, вільний T_4 – ↓; характерні симптоми гіпотиреозу;

- ускладнений: полісерозит, серцева недостатність, кретинізм, мікседематозна кома тощо.

У процесі діагностики субклінічного гіпотиреозу слід виділяти дві його стадії відповідно до рівня ТТГ: невелике підвищення ТТГ (4,0-10,0 мОд/л) і більш виражене підвищення ТТГ (>10,0 мОд/л).

Необхідним критерієм є визначення ТТГ високочутливим методом.

Встановлено, що на рівень ТТГ впливають похилий вік (старше 80 років), ожиріння і деякі стани, які порушують циркадний ритм, такі як нічна робота, депресія і тривожний розлад.

При вперше виявленому підвищенні рівня ТТГ і нормальному рівні вільного T_4 (вільний T_4) через 2-3 міс необхідно провести повторне визначення ТТГ, вільного T_4 і антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО).

В осіб із циркулюючими АТ-ТПО або антитілами до тиреоглобуліну і/або з гіпоехогенними або негомогенними змінами ЩЗ, виявленими під час ультразвукового дослідження, рекомендується визначення рівня ТТГ.

У пацієнтів похилого віку для діагностики субклінічного гіпотиреозу доцільно розглядати референсні



Н.О. Кравчук

діапазони для ТТГ, адаптовані до віку. Пацієнтам старше 80-85 років при субклінічному гіпотиреозі з рівнем ТТГ <10 мОд/л рекомендується спостереження, як правило, без призначення левотироксину ($L-T_4$).

Прогресування субклінічного гіпотиреозу в маніфестний

Субклінічний гіпотиреоз можна розглядати як початкову фазу маніфестного гіпотиреозу. За результатами Вікгемського дослідження встановлено, що швидкість прогресування залежить від наявності антитиреоїдних антитіл. За умови підвищеного рівня ТТГ, але нормального титру АТ-ТПО маніфестний гіпотиреоз розвинувся у 33% випадків за 20 років спостереження. У разі поєднання підвищеного рівня ТТГ і високого титру АТ-ТПО швидкість прогресування становила 4,5% на рік, а через 20 років спостереження маніфестний гіпотиреоз було діагностовано у 55% хворих. Швидкість прогресування субклінічного гіпотиреозу в маніфестний залежить не лише від наявності антитіл, а й від вихідного рівня ТТГ під час первинного обстеження. Було показано, що за початкового рівня ТТГ >12 мОд/л понад 75% жінок упродовж 10 років перейшли в групу маніфестного гіпотиреозу, тоді як у разі вихідного підвищення вмісту ТТГ до 6 мОд/л рівень тиреоїдних гормонів зберігався в межах нормальних величин (G. Huber, 2002). Доведено, що підвищений титр антитиреоїдних антитіл і вихідний рівень ТТГ >10 мОд/л є факторами ризику прискореного прогресування субклінічного гіпотиреозу в маніфестний.

Субклінічний гіпотиреоз і серцево-судинна система

Значний інтерес викликає вплив субклінічного гіпотиреозу на розвиток і перебіг серцево-судинних захворювань (ССЗ). За результатами метааналізу було підтверджено зв'язок між рівнями ТТГ і холестерину (X.L. Lui і співавт., 2014). Доведено, що підвищення вмісту ТТГ супроводжується збільшенням кількості атерогенних фракцій ліпідів, що зумовлює розвиток і прогресування атеросклерозу. Призначення замісної терапії при субклінічному гіпотиреозі сприяє зниженню рівня ліпідів на 5-7% і ризику серцево-судинних подій на 15%. Інший метааналіз, що об'єднав дані понад 55 тис. хворих, виявив кореляцію ризику розвитку ССЗ і смертності з рівнем ТТГ (N. Rodondi і співавт., 2010). Останній підвищувався у хворих з рівнем ТТГ >7 мОд/л; при ТТГ 10-19,9 мОд/л ризик розвитку ССЗ зріс

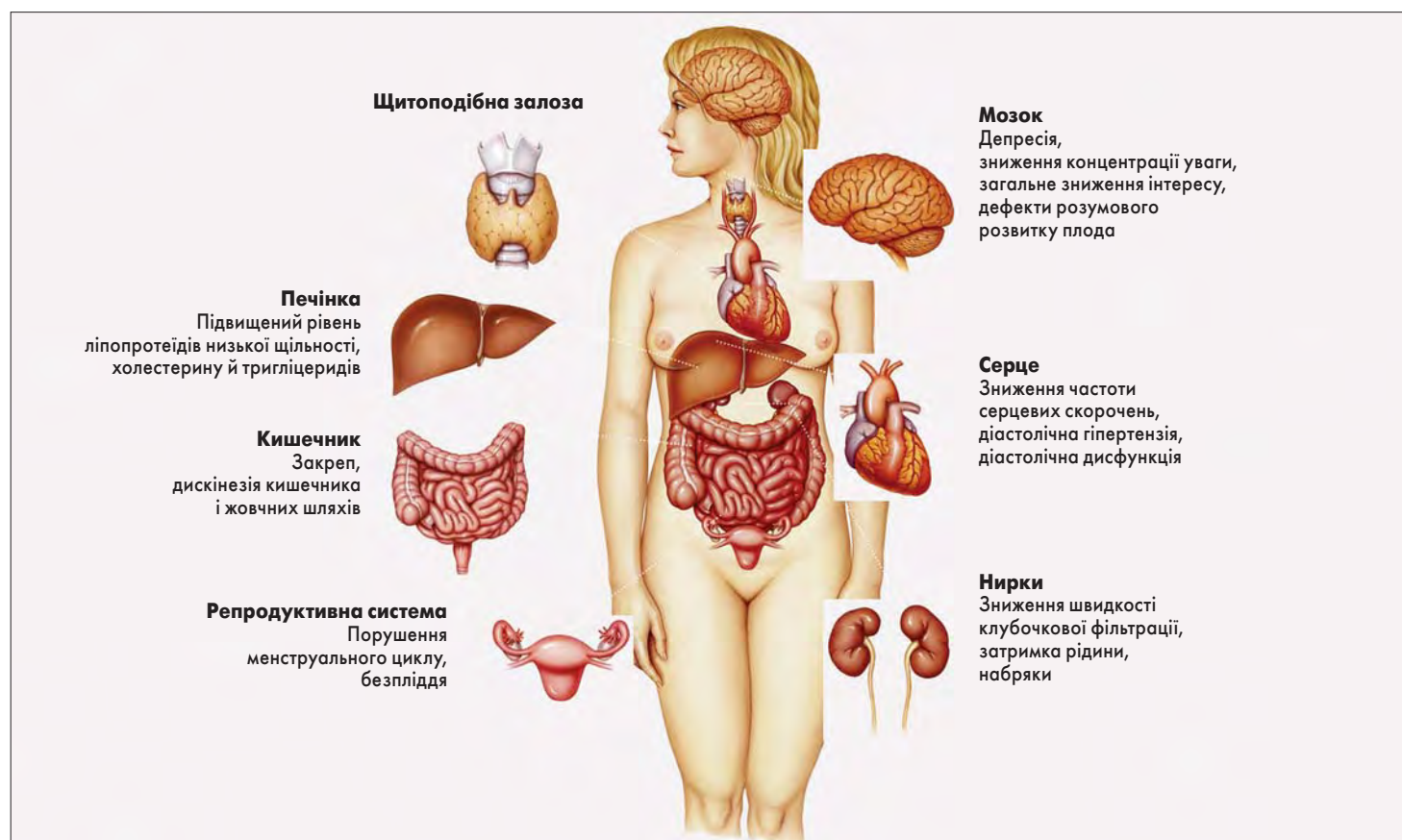


Рис. 1. Симптоми і прояви гіпотиреозу

Продовження на стор. 22.

Н.О. Кравчук, д. мед. н., професор, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

Субклінічний гіпотиреоз

Продовження. Початок на стор. 21.

у 1,89 раза, а ризик серцево-судинної смертності – у 1,58 раза. У ході дослідження С. McQuade було виявлено залежність ризику серцево-судинних подій не лише від ступеня підвищення ТТГ, а й від віку хворого. Разом з тим у проспективному дослідженні S. Razvi виявлено зниження ризику серцево-судинних подій у групі відносно молодих хворих із субклінічним гіпотиреозом після призначення замісної терапії. У дослідженні С. Rhee і співавт. (2013) встановлено зростання частоти серцево-судинної смертності у хворих із субклінічним гіпотиреозом і серцевою недостатністю, тоді як за відсутності останньої відмінностей від групи з нормальною функцією ЩЗ не встановлено.

Субклінічний гіпотиреоз і когнітивна функція

У систематичному огляді й результатах метааналізу, які були опубліковані у 2015 р. G. Pasqualetti, вказано на збільшення ризику розвитку деменції у хворих із субклінічним гіпотиреозом, молодших за 75 років (відносний ризик, ВР 1,81; 95% довірчий інтервал, ДІ 1,43-2,28; $p < 0,01$). При аналізі 13 досліджень без виключення хворих похилого віку статистично значущих відмінностей отримано не було. Зроблено висновок, що вплив субклінічного гіпотиреозу на стан здоров'я і тривалість життя залежить від віку хворого, тому лікарю важливо враховувати вік у процесі розроблення тактики лікування.

Важливість і субклінічний гіпотиреоз

Результатами значної кількості досліджень доведено патологічний вплив субклінічного гіпотиреозу на перебіг вагітності. Так, у жінок із субклінічним гіпотиреозом підвищується ризик внутрішньоутробної загибелі плода (ВР 1,26; 95% ДІ 1,1-1,44), передчасних пологів (ВР 1,96; 95% ДІ 1,4-2,73), інших ускладнень (еклампсії, гестаційного цукрового діабету) (ВР 1,69; 95% ДІ 1,27-2,43).

Віддалені психоневрологічні наслідки для дитини, що розвивалася в умовах підвищеного рівня ТТГ, виявив J.E. Haddow. За його даними, у таких дітей коефіцієнт інтелекту (IQ)

в середньому на 7 балів нижчий порівняно з групою контролю, а $IQ < 85$ балів траплявся значно частіше, ніж у групі контролю.

У ході досліджень J.H. Lazarus (2012) не було виявлено позитивного впливу компенсації субклінічного гіпотиреозу, діагностованого з використанням нових нормативів ТТГ для вагітних, на психоневрологічний розвиток народжених дітей віком 22 роки. У групі з медикаментозною компенсацією субклінічного гіпотиреозу IQ дітей не відрізнявся від IQ дітей контрольної групи, що не одержувала лікування (99,2 і 100 балів; $p = 0,04$). Також не було виявлено відмінностей щодо кількості дітей з $IQ < 85$ балів у досліджуваній і контрольній групах (12,1 проти 14,1%; $p = 0,39$).

Отже, в результаті проведених досліджень зроблено висновок, що з урахуванням негативного впливу субклінічного гіпотиреозу на перебіг вагітності і формування центральної нервової системи плода необхідно невідкладно призначати замісну терапію всім вагітним із рівнем ТТГ, вищим за три-містр-специфічну норму.

Алгоритм ведення пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом Європейської тиреоїдної асоціації (2013)

Замісна терапія L-T₄ при гіпотиреозі має три основні мети: ліквідацію симптомів та проявів захворювання, нормалізацію біологічних показників та психологічного стану, притаманних гіпотиреозу; досягнення і підтримку нормального рівня ТТГ і тиреоїдних гормонів; недопущення передозування з розвитком ятрогенного тиреотоксикозу, особливо у людей похилого віку. Алгоритм ведення пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом подано на рисунку 2.

Якщо при субклінічному гіпотиреозі прийнято рішення про призначення замісної терапії, методом вибору є щоденний пероральний прийом L-T₄. Доказова база, що підтримує призначення при субклінічному гіпотиреозі трийодтироніну (L-T₃) або комбінації L-T₄ + L-T₃, відсутня.

Пацієнтам без серцево-судинної патології L-T₄ з урахуванням маси тіла призначають із розрахунку близько 1,5 мкг/кг на добу (близько

75-100 мкг на добу для жінок і близько 100-125 мкг на добу для чоловіків).

Для пацієнтів із серцево-судинною патологією або пацієнтів похилого віку терапія починається з невеликих доз L-T₄ – 25 або 50 мкг на добу. Цю дозу треба збільшувати на 25 мкг кожні 14-21 день до досягнення повної замісної дози.

L-T₄ слід приймати натщесерце або вранці відразу після пробудження за годину до їжі, або перед сном через дві й більше години після останнього прийому їжі. Важливо уникати препаратів, що порушують абсорбцію L-T₄ (препарати кальцію, солі заліза, інгібітори протонної помпи тощо), або переносити їх прийом на 4 год після прийому L-T₄.

Рівень ТТГ необхідно проконтролювати через 2 міс після початку терапії L-T₄ і за необхідності зробити корекцію дози. Для більшості дорослих пацієнтів метою лікування є стійке підтримання рівня ТТГ на нижній половині референсного діапазону (0,4-2,5 мОд/л).

У пацієнтів похилого віку замісна терапія при субклінічному гіпотиреозі має бути індивідуальною, її треба призначати поступово й особливо уважно контролювати. У пацієнтів старше 70-75 років допустимі вищі цільові показники рівня ТТГ (близько 1-5 мОд/л).

У пацієнтів із легким субклінічним гіпотиреозом (ТТГ < 10 мОд/л), яким L-T₄ призначений у зв'язку із симптомами, схожими з гіпотиреозом, через 3-4 міс після досягнення цільового рівня ТТГ необхідно оцінити відповідь на проведену терапію. При збереженні на цьому тлі вихідної симптоматики L-T₄ в більшості випадків слід відмінити.

Дуже важливо, що терапія L-T₄ у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом може знизити рівень як загального холестерину, так і холестерину ліпопротеїдів низької щільності, однак ефект терапії L-T₄ щодо показників ліпідного спектра більш виражений у пацієнтів із вихідним ТТГ > 10 мОд/л.

Пацієнтам молодше 65 років із субклінічним гіпотиреозом за рівня ТТГ > 10 мОд/л замісна терапія L-T₄ рекомендується і за відсутності будь-яких симптомів.

Бувають випадки, коли у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом, яким не призначена терапія L-T₄, стається спонтанна нормалізація початково підвищеного рівня ТТГ. У такому разі за відсутності носійства анти-тіл до ЩЗ в подальшому обстеженні

та повторенні визначення рівня ТТГ необхідності немає. Пацієнтам, у яких стійко зберігається субклінічний гіпотиреоз, прийнято рішення не призначати L-T₄ за будь-яких причин. При цьому доцільно оцінювати функцію ЩЗ кожні півроку протягом перших двох років, а в подальшому – щорічно. Пацієнтам із субклінічним гіпотиреозом, яким призначена замісна терапія L-T₄, визначення рівня ТТГ рекомендується проводити не рідше, ніж 1 разу на рік.

Особливу категорію хворих із субклінічним гіпотиреозом, які потребують призначення терапії тиреоїдними гормонами, представляють пацієнти із ССЗ, насамперед з аритміями. У таких випадках L-T₄ призначають в мінімальних дозах під контролем гемодинамічних параметрів.

З метою призначення своєчасної корекції особам із субклінічним гіпотиреозом доцільно проводити скринінг на його наявність у групах ризику розвитку цієї патології.

Література

- Hollowell J.G., Staehking N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH, N4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). – J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 12. – P. 839-847.
- Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study. – Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 526-534.
- Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. – Thyroid. – 1996. – Vol. 6. – P. 155-160.
- Garq A., Vanderpump M.P. Subclinical thyroid disease. – Br. Med. Bull. – 2013. – Vol. 107. – P. 101-116.
- Huber G., Staub J.S., Meier C. et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. – J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87 – (7). – P. 3221-3226.
- Lui X.L., He S., Zhang S.F. et al. Alteration of lipid profile in subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. – Med. Sci. Monit. – 2014. – Vol. 20. – P. 1432-1441.
- Pearce E.N. Update in lipid alteration in subclinical hypothyroidism. – J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97 (2). – P. 326-333.
- Rodondi N., den Elzen W.P., Bauer D.C. et al. Thyroid studies collaboration: subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. – JAMA. – 2010. – Vol. 304. – P. 2998-3007.
- McQuade C., Skuquor M., Brennan D.M. et al. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. – Thyroid. – 2011. – Vol. 21 (8). – P. 837-843.
- Razvi S., Weaver J.U., Butler T.J., Pears S.H. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events and mortality. – Arch. Intern. Med. – 2012. – Vol. 172. – P. 811-818.
- Rhee C.M., Curhan G.C., Alexander E.K. et al. Subclinical hypothyroidism survival: the effect of heart failure and race. – J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98 (6). – P. 2326-2336.
- Pasqualetti G., Pagano G., Rengo G. et al. Subclinical hypothyroidism and cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. – J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 100 (11). – P. 4240-4248.
- Taylor P., Lazarus J. What next after CATS? – Thyroid Intern. – 2014. – Vol. 2. – P. 4-8.
- Haddow J.E., Palomaki G.E., Allan W.C. et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. – N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341 (8). – P. 549-555.
- Lazarus J.H., Bestwick J.P., Channen S. et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. – N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366. – P. 493-501.

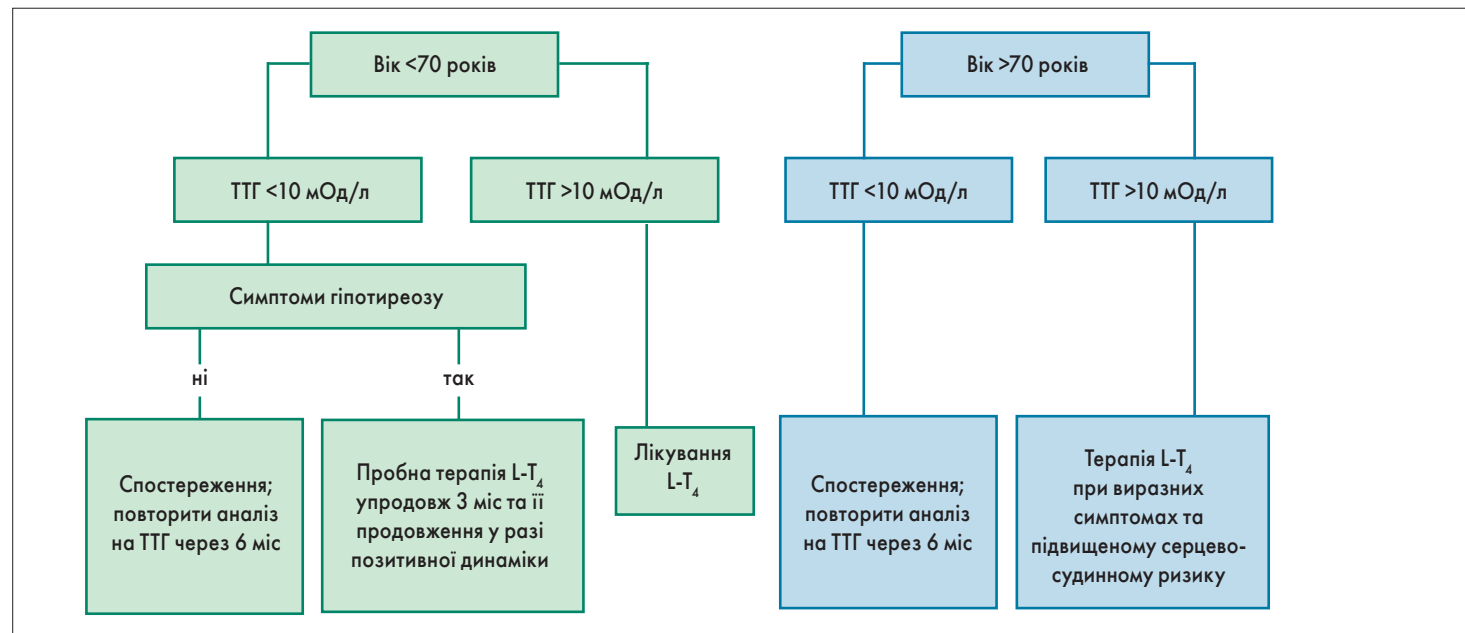


Рис. 2. Алгоритм лікування субклінічного гіпотиреозу Європейської тиреоїдної асоціації (2013)



Новости с XIX Европейского конгресса по эндокринологии

20-23 мая в г. Лиссабоне (Португалия) проходил ежегодный Европейский конгресс по эндокринологии (European Congress of Endocrinology, ECE). Мероприятие проводится под эгидой Европейского общества эндокринологии (European Society of Endocrinology) и является одним из важнейших событий для специалистов-эндокринологов. В этом году он собрал более 3 тыс. делегатов. Предлагаем читателям краткий обзор некоторых наиболее интересных новостей с конгресса.

Нефункциональная аденома гипофиза: лечить или не лечить?

Одна из самых активных дискуссий на конгрессе ESE-2017 была посвящена тактике ведения пациентов с нефункциональными аденомами гипофиза (НАГ). Эти новообразования являются вторым по частоте типом опухолей гипофиза (после пролактиномы), однако до настоящего времени однозначного консенсуса по лечению этой когорты больных так и не было достигнуто.

В тех случаях, когда НАГ вследствие давления на окружающие ткани ведут к возникновению таких симптомов, как головная боль, зрительные нарушения, изменения секреции гормонов, пациентам назначается хирургическое лечение. Лучевая терапия, несмотря на эффективность с точки зрения профилактики повторного роста опухоли, используется нечасто из-за серьезных побочных эффектов (головная боль, тошнота, повреждение гипофиза и зрительного нерва). В целом примерно у 50% пациентов наблюдается рецидив опухоли, что требует не только повторного хирургического вмешательства, но и назначения лучевой терапии. В связи с этим некоторые специалисты считают, что пациентам с наличием значительного остатка опухоли после удаления должна быть предложена медикаментозная терапия.

Сторонницей назначения фармакологического лечения является Yona Greenman (Израиль). Ее исследовательская группа показала, что применение каберголина у пациентов после удаления НАГ привело к сокращению частоты случаев рецидива (и, соответственно, потребности в повторном хирургическом вмешательстве и лучевой терапии) с 42 до 13%. В этом исследовании показатель NNT (количество больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение некоторого времени, чтобы достичь благоприятного результата или предотвратить один неблагоприятный исход) для каберголина, с точки зрения профилактики одного случая роста опухоли, составил всего 2,5, а для предотвращения повторной операции или курса лучевой терапии — 3,3. Для сравнения, показатель NNT у статинов для предотвращения одного случая повторного нефатального инфаркта миокарда составляет около 40.

Что касается безопасности терапии, то Y. Greenman подчеркнула, что каберголин имеет надежную доказательную базу в качестве средства лечения пролактиномы (наиболее распространенной опухоли гипофиза). Оснований ожидать худшего профиля безопасности при НАГ нет, поэтому такое лечение больного в любом случае будет более предпочтительным, чем повторная операция и лучевая терапия.

Другие эксперты, например Stylianos Tsagarakis (Греция), напротив, считают применение медикаментозной терапии при НАГ нецелесообразным из-за недостаточной доказательной базы эффективности и безопасности именно при указанной патологии. Поскольку только у 50% пациентов наблюдается повторный рост опухоли, оставшаяся часть больных будет длительное время принимать лекарства

с недоказанной эффективностью и реальными побочными эффектами. К сожалению, сегодня не существует надежных маркеров для прогнозирования риска рецидива НАГ.

Окончательное голосование продемонстрировало разделение мнений аудитории примерно поровну. Это очевидное свидетельство того, что данный вопрос пока остается открытым.

Нарушения сна и ожирение

Достаточно давно было установлено, что нарушения структуры сна и сокращение его длительности являются predisposing факторами риска ожирения. А ведь ритм жизни современного мира, в первую очередь ритм жизни жителей мегаполисов, таков, что только незначительная часть людей может позволить себе качественный и достаточный по продолжительности сон.

На конференции были озвучены результаты, полученные в ходе проведения ряда исследований, осуществленных доктором Christian Benedict и соавт. (Швеция). Эти результаты помогли выявить механизмы взаимосвязи между нарушениями сна и избыточной массой тела.

Авторы установили, что метаболически здоровые люди, лишенные сна, становятся более чувствительными к пищевым импульсам, поглощают более крупные порции блюд, предпочитают более калорийные продукты, испытывают больше удовольствия от еды и тратят меньше энергии. Были проведены физиологические исследования участников испытаний; они показали, что нарушения сна вызывают дисбаланс гормонов, отвечающих за появление чувства голода и насыщения (в частности, глюкагоноподобного пептида-1 и грелина), а также повышают уровень эндоканнабиноидов, которые, как известно, усиливают аппетит. Обнаружено снижение чувствительности к инсулину после депривации сна. И наконец еще один интересный факт, обнаруженный группой исследователей под руководством доктора С. Benedict. Оказалось, что лишение человека сна приводит к изменению кишечного микробиоценоза, который, согласно новым данным, активно участвует в поддержании здорового метаболизма.

Представляя результаты исследования, С. Benedict отметил, что поскольку беспокойный сон — характерная черта современной жизни, неудивительно, что частота метаболических расстройств, в частности ожирения, так стремительно растет.

В настоящее время эта исследовательская группа изучает долгосрочные эффекты нарушений сна в отношении метаболизма, а также возможность нормализации аппетита и обмена веществ с помощью улучшения качества сна.

Биохимический маркер для прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Этим маркером является копептин — С-концевой фрагмент вазопрессина (известного также как антидиуретический

гормон), который участвует во многих физиологических процессах, включая реабсорбцию воды в почках, вазоконстрикцию и углеводный обмен.

В исследовании S.I. Chisalita и соавт. (Швеция) в начале лечения были измерены уровни копептина в крови у 681 пациента с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Больных наблюдали в течение 7 лет, регистрируя при этом летальные исходы и случаи госпитализации по поводу инфаркта миокарда и инсульта. В результате было установлено, что даже после внесения поправки на другие факторы риска (возраст, пол, уровень HbA_{1c}, показатель артериальной жесткости, размер атеросклеротической бляшки и др.) каждый 1 пмоль/л увеличения уровня копептина в крови более чем в 2 раза повышает риск сердечно-сосудистых событий (ОР 2,4; 95% ДИ 1,1-5,2; p=0,03).

Как подчеркнула руководитель исследования S.I. Chisalita, раннее выявление пациентов с СД 2 типа и высоким риском развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений позволит внедрить более эффективные стратегии профилактики.

Нуклео Ц.М.Ф. Форте в лечении диабетической периферической нейропатии

Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) — достаточно сложное для лечения заболевание. До сих пор продолжается поиск инновационных методов и средств ее терапии. С результатами своего исследования по указанной проблеме гостей и участников европейского конгресса познакомили наши соотечественники.

Л. Мартынюк и соавт. наблюдали 59 пациентов (возраст от 41 года до 79 лет) с СД и ДПН. Они были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала только стандартную терапию, а вторая — дополнительно препарат Нуклео Ц.М.Ф. Форте (по 1 капсуле 3 р/день). Пациенты заполняли анкету оценки качества жизни EQ-5D-3L на 1-й и 10-й день лечения.

Нуклео Ц.М.Ф. Форте — препарат пиримидиновых нуклеотидов (цитидин-5'-динатриймонофосфата и уридин-5'-тринатрийтрифосфата), участвующих в синтезе фосфолипидов и гликолипидов и являющихся основными компонентами миелиновой оболочки. Это объясняет, почему указанный препарат способствует регенерации миелиновой оболочки и аксона после повреждения периферических нервов различного генеза, в том числе и в результате СД.

Спустя 10 дней терапии у всех пациентов были зафиксированы положительные изменения, однако у больных, принимавших в дополнение к стандартной терапии Нуклео Ц.М.Ф. Форте, они были более выраженными. Так, проблемы с походкой уменьшились на 16,6% в группе стандартной терапии (p>0,05) и на 33,3% — в группе Нуклео Ц.М.Ф. Форте (p<0,05), боль и дискомфорт — у 25% (p<0,05) и 33,3% (p<0,05), а тревожность и депрессия — у 58,3% (p<0,05) и 66,7% (p<0,05) соответственно.

Таким образом, назначение Нуклео Ц.М.Ф. Форте в комплексном лечении пациентов с ДПН позволяет достоверно улучшить результаты терапии.

Подготовила **Наталья Мищенко**



Нуклео ЦМФ Форте
ВІДНОВЛЮЄ ЗВ'ЯЗКИ

Сприяє регенерації нервового волокна

Показання. Лікування невропатії кістково-суглобової (шиас, радикуліт), метаболічної (алкогольної, діабетичної полінейропатії), інфекційного походження (оперізуючий лишай) та параліч Белла. Невралгія лицьового, трищастого нерва, міжреберна невралгія, люмбаго.
Побічні реакції. Не були описані. У осіб з підвищеною чутливістю можливі алергічні реакції, включаючи висипи, свербіж шкіри, гіперемію шкіри. У разі виникнення побічної реакції, зупинити застосування препарату, проконсультуватися з лікарем.
Протипоказання. Відомі алергічні реакції на окремі компоненти препарату.

* Rankiv VI. Clinical experience of Nucleo CMP Forte use in diabetic polyneuropathy [Article in Ukrainian] Int Journal Endocrinol. 2008;6(18):23-25
Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозіумах з медичної тематики.

Р.П. № UA/3396/01/01

Р.П. № UA/3396/02/0

- **Відновлює передачу нервового імпульсу**
- **Зменшує потребу в анальгетиках**
- **Послідовність лікування: від ін'єкцій до капсул – сприяє зворотному розвитку діабетичної нейропатії, згідно з даними клінічного та електро-нейроміографічного обстеження***

Рациональная инсулиноterapia: семь вопросов, которые должен задать себе врач

Инсулиноterapia (ИТ) – единственный метод лечения сахарного диабета (СД) 1 типа и одна из важных составляющих терапии СД 2 типа. При этом важно понимать, что максимальный эффект при минимальных рисках ИТ дает только в случае грамотного ее использования. А для того чтобы быть уверенным в том, что тактика лечения инсулином выбрана правильная и осуществляется рационально, врач должен задать себе несколько важных вопросов.

Вопрос № 1. Нужен ли пациенту инсулин?

Этот вопрос неактуален при СД 1 типа, когда инсулин является жизнеобеспечивающим препаратом. В то же время у пациентов с СД 2 типа потребность в инсулине возникает не сразу и не всегда, причем несвоевременное его назначение не несет немедленной угрозы для жизни больного, как в случае СД 1 типа. Возможно, поэтому роль ИТ при СД 2 типа недооценивается как пациентами, так и врачами. А ведь СД 2 типа – хроническое прогрессирующее заболевание с неуклонным снижением функции β -клеток поджелудочной железы, в связи с чем у многих больных спустя определенное время не удается поддерживать контроль заболевания только с помощью пероральных сахароснижающих средств. Согласно эпидемиологическим данным, через 10 лет после установления диагноза почти 80% пациентов нуждаются в назначении им инсулина.

Очень важно, чтобы ИТ при СД 2 типа была назначена вовремя, ведь чем дольше сохраняется декомпенсация углеводного обмена, тем больше риск развития хронических осложнений. Согласно современным рекомендациям назначение ИТ при СД 2 типа необходимо в таких случаях:

- отсутствие контроля гликемии на фоне адекватной пероральной сахароснижающей терапии ($HbA_{1c} > 7\%$ на фоне приема 2-3 препаратов в допустимых комбинациях и максимальных дозах);
- диагностированный СД с очень высокими показателями гликемии ($HbA_{1c} \geq 9\%$);
- впервые выявленный СД 2 типа при наличии противопоказаний к применению пероральных сахароснижающих препаратов;
- наличие признаков дефицита инсулина (кетоз, потеря массы тела);
- тяжелые осложнения СД;
- острые сердечно-сосудистые заболевания, нарушения функции печени и почек, необходимость хирургического лечения, инфекции и обострения хронических заболеваний;
- беременность и лактация.

В рутинной клинической практике одной из наиболее серьезных проблем из указанных выше является отсутствие контроля гликемии на фоне адекватной пероральной сахароснижающей терапии. Обычно ИТ назначают пациентам, длительное время находящимся в состоянии декомпенсации.

Интенсифицировать лечение СД 2 типа (в том числе и назначать ИТ, если другие методы и лекарственные средства оказались неэффективными) необходимо практически сразу же после ухудшения контроля диабета (при превышении целевого уровня HbA_{1c}).

Следует подчеркнуть, что своевременное назначение инсулина пациентам с СД 2 типа позволяет не только контролировать показатели гликемии, но и защитить β -клетки поджелудочной железы от глюкозотоксичности, тем самым способствуя замедлению прогрессирования заболевания.

Вопрос № 2. Готов ли пациент к ИТ?

Этот вопрос не следует задавать пациенту напрямую, однако в процессе беседы с ним важно выяснить, нет ли у больного страхов, сомнений или предубеждений против терапии препаратами инсулина.

Мифы, в которые часто верит пациент, необходимо развеять и при этом объяснить, как избежать реальных побочных эффектов, иногда возникающих на фоне ИТ.

Среди наиболее распространенных заблуждений – развитие зависимости от ИТ, ее сложность, болезненность инъекций.

Волнение относительно возможной прибавки веса и гипогликемии в целом обоснованно, но пациента следует проинформировать о том, что эти риски можно минимизировать и что полученные от ИТ преимущества для здоровья значительно перевешивают некоторые недостатки.

Вопрос № 3. Какой режим ИТ будет наиболее оптимальным?

При СД 1 типа ИТ назначают в режиме многократных инъекций – инсулин короткого действия (перед основными приемами пищи) и инсулин средней длительности / длительного действия 1-2 р/сут (до завтрака и перед сном или только перед сном).

Оптимальным вариантом для инициации ИТ при СД 2 типа является базальный режим (инсулин среднего или продолжительного действия 1-2 р/сут). В большинстве случаев такая простая и удобная схема лечения позволяет достичь компенсации СД, а пациенту значительно легче согласиться на 1-2 инъекции инсулина, чем на несколько инъекций в день. Кроме того, такой режим снижает риск ошибок в начале лечения, поскольку в этом случае значительно проще титровать инсулин (с наименьшим риском увеличения массы тела и гипогликемии) и контролировать результативность и безопасность лечения.

При недостаточной эффективности базального режима (пациент достиг нормальных значений гликемии натощак благодаря адекватно подобранной дозе базального инсулина, но уровень HbA_{1c} продолжает превышать норму) или утрате контроля гликемии следует перейти на базально-болюсный режим, то есть добавить от 1 до 3 инъекций инсулина короткого действия перед основными приемами пищи.

Еще одним вариантом ИТ являются предварительно смешанные инсулины, в состав которых входят инсулины короткого и длительного действия (средней продолжительности) в различных соотношениях – от 90:10 до 50:50. Это удобнее для пациентов, чем базально-болюсный режим, поскольку данный вариант лечения позволяет сократить количество инъекций. В то же время недостатком смешанных инсулинов является отсутствие возможности по отдельности корректировать дозу инсулина короткого и длительного действия, поэтому такие препараты можно рекомендовать только пациентам со стабильным течением диабета, регулярным питанием и достаточной физической активностью.

Вопрос № 4. Какой препарат выбрать?

Сегодня в рутинной клинической практике применяются две группы препаратов инсулина – человеческие генно-инженерные и аналоги человеческого инсулина. Все они производятся с помощью метода генной инженерии, однако первые по молекулярному составу полностью соответствуют эндогенному инсулину человека, а вторые имеют несколько модифицированную молекулу, что определяет различия в фармакодинамике и фармакокинетике. Кроме высокой эффективности и благоприятного профиля безопасности генно-инженерные человеческие инсулины еще и более экономически выгодные, поэтому считаются оптимальным вариантом для инициации ИТ. Назначение аналогов инсулина целесообразно при лабильном течении диабета (в частности, при наличии частых гипогликемий в анамнезе), а также если пациенту необходима помощь в проведении инъекций (аналог инсулина может сократить кратность введений до 1 раза в день).

Что касается выбора конкретного препарата, то следует иметь в виду, что назначение инсулинов от крупных и заслуживающих доверие производителей даст пациенту больше уверенности в том, что лечение будет и эффективным, и безопасным.

Хорошим вариантом с оптимальным соотношением цена-качество является препарат Инсуман* компании «Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ». Его производят в Германии, на крупнейшем в мире заводе по производству инсулинов, а расфасовка готовых флаконов и картриджей во вторичную упаковку осуществляется в Украине в рамках партнерства ООО «Санофи-Авентис Украина» с ООО «Фарма Лайф», одним из ведущих производителей лекарственных препаратов в Украине. Полный ассортимент препарата Инсуман*, который производится в Украине, включает: Инсуман Базал® (инсулин средней длительности действия), Инсуман Комб 25® (25% инсулина короткого действия и 75% – пролонгированного), Инсуман Рапид® (инсулин короткого действия). Представленные препараты инсулинов доступны в виде флаконов по 5 мл и картриджей.

Среди базальных инсулинов особого внимания заслуживает Инсуман Базал® и Инсуман Комб 25®. Известно, что точность дозирования НПХ-инсулина во многом зависит от качества ресуспензирования – перед каждой инъекцией необходимо как минимум 10-20 раз перевернуть флакон или картридж для лучшего перемешивания суспензии. Чем она более однородна, тем меньше вариабельность действия инсулина, а значит, ниже риск развития гипо- и гипергликемии. Исследование немецких ученых Р. Kaiser и соавт. (2010) показало, что только 9% больных тщательно выполняют данную процедуру, а в остальных случаях для перемешивания пациенты встряхивают емкость с инсулином всего 2-3 раза, что не может обеспечить однородность инсулиновой суспензии. С целью минимизации ошибок в технике ИТ компания Sanofi разработала для своих инсулинов в суспензии картридж с тремя металлическими шариками, обеспечивающими лучшую среди других НПХ-инсулинов гомогенизацию даже при небольшом количестве перемешиваний (3-6 раз). Исследование Р. Kaiser и соавт., в котором для определения выпущенной после перемешивания инсулина дозы применяли высокоэффективную жидкостную хроматографию, показало более стабильную концентрацию инсулина в дозах, выпущенных из картриджей Инсуман Базал®, по сравнению с таковой в дозах из картриджей других производителей.

Вопрос № 5. Какой должна быть доза инсулина?

Одна из частых ошибок при проведении ИТ – неадекватно низкие дозы. Пациенты и даже некоторые врачи опасаются применять высокие дозы инсулина. Однако согласно современным рекомендациям суточная доза инсулина не ограничена.

Важно понимать, что не существует минимальной, максимальной или рекомендованной суточной дозы инсулина: он вводится в таком количестве, которое необходимо для достижения и поддержания гликемического контроля.

Масса тела (идеальная или фактическая) не может быть критерием выбора правильной дозы инсулина.

Обычно лечение базальным инсулином начинают с 12-16 ЕД/сут. Начав с этой дозы, пациент самостоятельно увеличивает ее на 2 ЕД каждые 3 дня до достижения целевых показателей гликемии натощак ($< 6,5-7$ ммоль/л). В дальнейшем доза базального инсулина корректируется один раз в несколько дней на основании уровня гликемии натощак и в ночное время. Если базальный инсулин вводится 2 р/сут, то вечерняя доза корректируется на основании уровня гликемии натощак и в ночное время, утренняя доза – с учетом предприанальных показателей в течение дня.

Доза инсулина короткого действия при базально-болюсной схеме определяется количеством углеводов, которые планируется употребить в данный прием пищи, и уровнем гликемии перед едой. Если уровень гликемии не превышает целевой показатель, то доза инсулина рассчитывается только исходя из количества углеводов на данный прием пищи (пищевой болюс), если превышает — то добавляется определенное количество инсулина для его коррекции (коррекционный болюс). При необходимости доза болюсного инсулина корректируется с учетом физической нагрузки (уменьшение дозы на 20-50%), интеркуррентного заболевания, стресса (увеличение дозы) и т.д.

Обычно при базально-болюсной схеме на базальный инсулин приходится от 30 до 50% суточной дозы инсулина (больше — при использовании аналогов короткого действия, меньше — если инсулин применяется регулярно). Соответственно, оставшиеся 50-70% распределяются на 3-4 болюсных введения инсулина короткого действия перед приемами пищи.

Риск гипогликемии на фоне ИТ особенно высок в период титрации дозы. Ретроспективный анализ исследования US study показал, что частота гипогликемии увеличивалась примерно с 1 до 3,1% в 1-й квартал ИТ и далее оставалась на уровне около 2% в последующие 2 года. В более чем 40% всех случаев прерывание базальной ИТ происходило в 1-м квартале 2-летнего периода после начала лечения. Поэтому период титрации дозы инсулина требует особого внимания со стороны врача.

Вопрос № 6. Какой способ введения инсулина рекомендовать?

Инсулин можно вводить с помощью инсулиновых шприцев, шприц-ручек (предварительно заполненных инсулином или со сменными инсулиновыми картриджами) или инсулиновых помп.

Основным преимуществом инсулиновых шприцев является их более низкая стоимость. В то же время применение инсулиновых шприц-ручек удобнее, поскольку процедура инъекции становится менее трудоемкой и может быть осуществлена практически в любое время и в любом месте. Шприц-ручки незаменимы для слабовидящих и слепых людей, а также для тех, кто много путешествует или часто бывает в командировках. Шприц-ручки

предпочтительнее также у пациентов детского возраста, поскольку снижают у них страх инъекций.

Для препаратов Инсуман Базал®, Инсуман Рапид® и Инсуман Комб 25® предлагается инсулиновая шприц-ручка AllStar®. Это шприц-ручка многократного использования, срок эксплуатации которой составляет 3 года. Такой долгий срок использования обусловлен тем, что картридж в шприц-ручке крепится к устройству с помощью безрезьбового соединения. Это делает процесс лечения менее затратным для пациента. Среди других преимуществ стоит отметить также:

- компактные размеры;
- небольшой вес;
- точность дозирования (дозу можно установить в пределах 1-80 МЕ с шагом в 1 МЕ);
- возможность определения количества инсулина, оставшегося в картридже;
- короткий регулятор введения дозы (это удобно для пациентов с ограниченной подвижностью суставов, у детей и подростков);
- возможность исправить набранную дозу в случае ошибки;
- легкость смены картриджа;
- звуковое сопровождение набора дозы, введения инсулина и смены картриджа;
- наличие подробной иллюстрированной инструкции.

Удобство и легкость применения шприц-ручки AllStar® обеспечивая комфортность лечения, тем самым повышают качество жизни пациентов и их compliance.

Инсулиновые помпы представляют собой современные устройства для постоянной подкожной инфузии препарата. Есть данные о том, что применение инсулиновых помп может способствовать улучшению гликемического контроля и снижению риска гипогликемии. Кроме того, этот метод позволяет пациенту придерживаться более свободного режима питания и физической активности, чем при многократных инъекциях инсулина. Но из-за высокой стоимости инсулиновые помпы рекомендованы пока только для наиболее уязвимых категорий пациентов — детей, подростков в пубертатном периоде, беременных женщин, пациентов с лабильным и трудно

контролируемым сахарным диабетом, больных, подверженных частым гипогликемическим состояниям. Кроме того, использование помп требует определенных навыков и, следовательно, тщательного обучения пациента или его родственников.

Вопрос № 7. Каких рекомендаций должен придерживаться пациент после назначения ему ИТ?

Значительная доля случаев так называемого лабильного диабета, то есть нерегулярных и непредсказуемых колебаний уровня глюкозы крови, на самом деле являются следствием нарушения принципов и правил ИТ. При СД 1 типа это значительно снижает качество жизни больных, а вот при СД 2 типа даже чревато отказом от ИТ. Так, по данным W. Wei и соавт. (2014), в реальной клинической практике примерно 1/3 пациентов с СД 2 типа самостоятельно прекращает ИТ в течение первого года. При этом основной причиной служит отсутствие обучения пациентов.

На старте лечения пациента обязательно следует проинструктировать по таким вопросам, как правила хранения препаратов инсулина, техника выполнения инъекций, алгоритм титрации, частота самоконтроля, купирование гипогликемии.

Пациента необходимо обучить не только теоретически, но и практически — показать, как пользоваться шприц-ручкой или помпой, как делать инъекцию, а затем убедиться, что больной правильно выполняет все манипуляции, научился рассчитывать дозу инсулина и т.д. Пациент в присутствии врача должен попробовать сделать себе инъекцию хотя бы физиологическим раствором — это позволит сразу скорректировать многие возможные ошибки.

*В Украине зарегистрированы лекарственные формы: Инсуман Базал®, суспензия для инъекций (РС № UA/9529/01/01. Приказ МЗ Украины № 989 от 21.09.2016), Инсуман Комб 25®, суспензия для инъекций (РС № UA/9530/01/01. Приказ МЗ Украины № 989 от 21.09.2016), Инсуман Рапид®, раствор для инъекций (СП № UA/9531/01/01. Приказ МЗ Украины № 989 от 21.09.2016).

Подготовила **Наталья Мищенко**



Анкета читателя

Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

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

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

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом

раб.

моб.

E-mail:

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

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

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

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

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

.....

.....

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

.....

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

.....

На какую тему?

.....

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

.....

Науково-освітній проект «Школа ендокринолога» успішно крокує Україною

Минулоріч для медичної спільноти було започатковано потужний захід – науково-освітній проект «Школа ендокринолога». Як зазначалося в попередніх номерах нашого видання, 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 НАМН України», кафедри ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Науковим керівником Школи є президент Асоціації ендокринологів України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», віце-президент НАМН України, академік НАМН України М.Д. Тронько.

Для наукового супроводу «Школи Ендокринолога» згуртовані найкращі науковці та лектори сфери ендокринології й суміжних спеціальностей, зокрема д.мед.н. М.В. Власенко, д. мед. н. О.В. Зінич, д. мед. н. А.М. Кваченюк, д. мед. н. Є.В. Лучицький, д. мед. н. В.О. Сергієнко, д. мед. н. Л.К. Соколова, д. мед. н. А.М. Урбанович, к. мед. н. Ю.Б. Бельчіна, к. мед. н. С.В. Болгарська, к. мед. н. Ю.В. Булдігіна, к. мед. н. В.Є. Лучицький, к. мед. н. В.Г. Науменко, к. мед. н. В.Л. Орленко, к. мед. н. Н.А. Спринчук, к. мед. н. К.М. Тронько, О.Є. Озерянська.

Протягом усього існування Школи ендокринолога безпосередньою організацією та забезпеченням комфортних умов проведення заходу в усіх регіонах опікується технічний партнер компанії «LAV CONSULT».

Школа ендокринолога має низку особливостей, які відрізняють її від багатьох інших науково-практичних конференцій. Насамперед – це навчальний процес. На початку і після завершення освітньої конференції відбувається тестування учасників за допомогою технологій інтерактивного спілкування з викладачами, що дає змогу простежити динаміку знань учасників з тієї чи іншої тематики й відкоригувати їх. Навчання у Школі проходить у кілька етапів. На першому етапі учасники слухають лекцію. Після того за допомогою новітніх інтерактивних систем разом із лектором опрацьовують практичні кейси (клінічні випадки) зі щойно прослуханого матеріалу. Далі інтерактивна система наочно демонструє результати відповідей лікарів із практичних кейсів. І нарешті, на останньому етапі слухачі мають можливість у реальному режимі обговорити з лектором найкращу тактику ведення пацієнта в кожному конкретному випадку. Крім того, величезне зацікавлення присутніх викликає дискусійний модуль, під час якого і доповідачі, й учасники спільно обговорюють питання, які хвилюють їх найбільше. До речі, ці питання учасники Школи надсилають організаторам заходу завчасно, іще до початку занять. У навчальній програмі Школи ендокринолога передбачено також проведення практичних семінарів (воркшопів), під час яких присутні мають змогу набути практичних навичок і просто на місці самостійно обстежити реального пацієнта з ендокринними захворюваннями. Після завершення занять кожен учасник отримує сертифікат про навчання в Школі ендокринолога.

Саме напередодні свого професійного свята 15-16 червня 2017 року вітчизняні медики зібралися у Львові на засідання сьомої Школи ендокринолога. Цьогоріч у заході взяла участь рекордна кількість учасників, а також було розширено коло тем для обговорення і збільшено кількість доповідей.

Ми звернулися до учасників та викладачів Школи ендокринолога із проханням розповісти, що саме приваблює їх у цьому науково-освітньому проекті.

Ольга Лебедь (учасник, призер Школи), міська клінічна лікарня ім. Є.Є. Карабелеша, м. Херсон:

– Дуже вдячна організаторам за можливість взяти участь у такому чудовому заході. Я тут уперше, тому

з величезним зацікавленням слухала лекції провідних фахівців, так би мовити, з перших уст отримала найновішу інформацію, а також практичні поради з ендокринології з урахуванням принципів доказової медицини. Залюбки брала участь у воркшопах і клінічних обговореннях хворих (реальних!).

За два дні вдалося багато чого зробити, ми дізналися чимало нового, обговорили найактуальніші питання і проблеми сучасної ендокринології. Багато хто з лекторів спіралися у своїх доповідях на міжнародні стандарти (європейські та американські), наводили останні результати клінічних досліджень і доказової бази тих чи інших даних. Дуже доречно було одразу поєднувати доповіді з клінічними випадками.

Найбільше сподобалося інтерактивне опитування: аудиторія не мала жодної хвилини на відпочинок, ми безперервно слухали, аналізували, порівнювали, мозок постійно працював. А які отримали подарунки! (Учасники мали змогу дістати подарунки за кращі знання й запитання до викладачів).

Дуже вдячна організаторам за такий чудовий захід. Сподіваюся, що навчання у Школі ендокринолога стане для мене гарною традицією.

Ганна Слободянюк (учасник, призер Школи), обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр, м. Вінниця:

– Я вперше брала участь у Школі, хоча працюю ендокринологом уже 16 років. Вразила насамперед надзвичайно висока організація заходу – від реєстрації учасників до дотримання регламенту доповідей. Було розглянуто дуже багато запитань, з якими стикається лікар-ендокринолог у повсякденній практиці. Вважаю, що тестування учасників конференції – надзвичайно дієвий метод навчання. На наступних Школах хотілося б прослухати доповіді з ведення пацієнтів із дифузним токсичним зобом, ендокринною офтальмопатією і раком щитоподібної залози. Бажаю Школі ендокринолога творчої наснаги й процвітання!

Лілія Таран (учасник, призер Школи), Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ:

– На конференції, що відбувалася у рамках освітнього проекту, я була вперше. Не можу не поділитися позитивними враженнями про чудову організацію заходу, а головне – його відмінне тематичне наповнення.

Програма конференції включала доповіді на різну тематику, воркшопи, огляд реальних пацієнтів. Цікаво й незвично проводилося тестування («зріз знань») перед початком засідань. Згодом запитання тестів обговорювали під час профільних доповідей, а наостанок відбувалася фінальна перевірка за цими самими запитаннями. Така інновація донесення знань допомагає краще запам'ятовувати важливу інформацію і додає певного драйву, є родзинкою конференції.

Школа ендокринолога – це справжній освітній проєкт, а не лише науково-практична конференція, під час якої лектор повідомляє присутнім певну інформацію. Проведення заходу в такому форматі дає можливість



не тільки дізнатися щось нове, так би мовити, «освіжити» свої знання, а й закріпити знання завдяки розбору практичних кейсів за різними темами.

Хочу подякувати організаторам науково-практичної конференції у рамках освітнього проєкту «Школа ендокринолога» за відмінну організацію та наукове наповнення. Бажаю творчої наснаги й успіхів у нових освітніх проєктах, а особисто кожному – міцного здоров'я! Ви робите важливу справу – доносите сучасні знання до практикуючих лікарів. Отже, наші пацієнти зможуть отримувати медичну допомогу відповідно до світових рекомендацій, які базуються на доказовій медицині.

Ольга Вишнеvsька і Валентина Музь (учасники Школи), Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка, м. Київ:

– Ми вперше беремо участь у Школі. Враження дуже позитивні. Ми стежимо за новинами Школи на інтернет-сайті ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» і на сторінці Школи у Facebook: дізнаємося про нові теми занять, спікерів тощо. Крім того, Школа обговорюється серед ендокринологів. Наприклад, минулого тижня до нашої установи (Інститут ендокринології) надійшов лист з однієї з облдержадміністрацій зі словами подяки за проведення Школи. От ми вирішили самі приїхати й перевірити. Перше враження – гарна організація заходу. Рівень доповідей і воркшопів – дуже високий. Тестування дає можливість мобілізуватися, подумати. Ми радимо молодим лікарям, та й фахівцям із досвідом теж, вчитися у Школі ендокринолога. Адже зараз постійно з'являється нова інформація, її треба знати. Крім того, Школа – це обмін досвідом, тим більше, що сюди приїждять лікарі з різних регіонів країни. Ми всі маємо спілкуватися. Хотілося б, щоб аудиторію більше залучали до обговорення клінічних випадків.

Лілія Мельник і Катерина Семашко (учасники Школи), комунальна міська лікарня швидкої медичної допомоги, м. Львів:

– Ми були учасниками Школи минулого року, що теж була у Львові. Дуже цікавий формат. Нам подобається. Інформація подається легко, швидко запам'ятовується, одразу ж підсумовується. Стисло, лаконічно, при цьому дають багато інформації. Вважаємо, що практичному лікарю потрібно отримувати інформацію у доступній формі, інформативно, коротко. Можливо, хотілося б, щоб було більше дискусій, але ми розуміємо, що тоді аудиторія має бути не такою численною. Як лікарі з ендемічного регіону ми хотіли би почути більше доповідей щодо різних станів щитоподібної залози, онкопатології щитоподібної залози, порогових станів. Нас дуже хвилюють ці теми. Справді, працюючи в стаціонарі, ми спостерігаємо зростання захворюваності на цукровий діабет, поширення метаболічного



синдрому. Тому ми радіємо з того, що з'явився проект, завдяки якому маємо змогу вчитися, пізнавати нове, отримувати знання для повсякденної роботи.

Марина Власенко (викладач Школи), Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця:

— Освітній щорічний проект «Школа ендокринолога», який започаткували провідні викладачі Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка, — це великий прорив в навчанні вітчизняних ендокринологів. Я знаю, що Школу відвідують і сімейні лікарі, і терапевти, і вони дуже зацікавлені в цій інформації. Фахівці кажуть, що хочуть дізнатися — з чого починати, що треба робити, яку дозу призначати тощо. Кожен практикуючий лікар навіть при гарних підходах до вивчення будь-яких патогенетичних і біогенетичних механізмів потребує практичних алгоритмів: курси, дози, тривалість застосування. Саме в цьому напрямі слід вибудовувати доповіді — від простих моментів, що «покладуть» у свої портфелі сімейні лікарі, до більш глибоких аспектів для ендокринологів. Але кожному необхідно дати конкретні практичні поради та алгоритми. Гадаю, що Школа з року в рік набуває власного досвіду і стає іще кращою, насамперед завдяки цікавим і актуальним темам. Вони мають бути різнобічними й стосуватися і діабету, і щитовидної залози, і статевої функції, тому що в пацієнта часто спостерігаються усі ці супутні стани, тож він має отримати всебічні рекомендації. Водночас не можу залишити поза увагою питання практичного застосування тих чи інших препаратів. Ми не повинні пропагувати використання певних препаратів, просто маємо поінформувати лікаря про деякі особливості цих продуктів і надати загальну інформацію про групу препаратів.

Я стежу за аудиторією і бачу, що є ендокринологи, які приїждять на заняття Школи у різні міста, оскільки бачать, що тематика лекцій відрізняється. Отже, фахівці хочуть почути й дізнатися якомога більше наявної на сьогодні інформації. Я вважаю, що тематику Школи треба зробити більш сталою, тобто не змінювати програму

й увесь рік повністю присвятити цим темам на заняттях Школи в усіх регіонах України.

Людмила Закар'ян (учасник Школи), поліклінічне відділення № 2 міської клінічної лікарні № 1, м. Львів:

— Цьогоріч це вже моя третя Школа ендокринолога. І з нетерпінням чекаю наступної. Як зауважив один із лекторів, після цієї Школи ми працюватимемо трохи по-іншому. Під час прийому пацієнта час у нас обмежений, а навчання дає мені впевненість у правильності моїх дій. Бачимо динаміку відповідей під час тестування на початку і наприкінці занять. Це дуже важливо. Медицина розвивається, з'являються нові проекти, на ринок виходять більш ефективні препарати, проводяться дослідження... Я працюю 40 років і дуже люблю вчитися, удосконалюватися. Тож чекаю на наступну Школу.

Любов Соколова (тьютор Школи), Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка, м. Київ:

— Освітній проект «Школа ендокринолога» відсвяткував свій перший ювілей. За останній рік ми були в семи містах України і пишаємося тим, що поспілкувалися із понад 850 лікарями з різних куточків країни. Мета проекту — дати ендокринологам нові знання для впровадження сучасних стандартів лікування у щоденну клінічну практику. У цьому ми бачимо наше основне завдання. В усіх містах, де відбувалися заняття Школи, учасники залишали якнайкращі відгуки. Отже, справа, яку ми робимо, потрібна і корисна для лікарів. Це головне для нас. Водночас підтвердженням затребуваності проекту є постійне збільшення кількості слухачів Школи. Виступити з лекціями ми запрошуємо лікарів із великим практичним досвідом лікувальної та наукової роботи, вони є лідерами думок в ендокринології. Тематика шкіл різноманітна — від патології гіпофіза до репродуктивної ендокринології. Обговорюємо питання лікування діабету і його ускладнень, дитячої ендокринології, консервативного та хірургічного лікування патології щитовидної залози, надниркових залоз тощо. Темі лекцій майбутніх шкіл визначаємо шляхом безпосереднього опитування слухачів або ж пропонуємо їм висловити свої побажання



на нашій сторінці у Facebook. Виступи у Школі ендокринолога — це не просто суха академічна презентація. Слухачі спілкуються з лектором, між собою, ставлять запитання онлайн й відразу отримують відповіді. Отже, Школа дає можливість спікеру не тільки виступити з доповіддю, а й вести діалог із лікарями, що, як ми сподіваємося, сприяє зацікавленості слухачів і прагненню отримати нові знання. Наразі маємо чимало ідей, як зробити процес навчання ще цікавішим. Я впевнена, що ми зможемо реалізувати наші ідеї під час майбутніх занять Школи ендокринолога, а також Школи ендокринології для сімейних лікарів.

Проекти були започатковані у 2016 році, й відтоді відбулося 10 шкіл у різних регіонах України. Вашій увазі пропонуємо попередній календарний план проведення Школи у 2018 році:

лютий — м. Київ;
квітень — м. Ужгород;
червень — м. Львів;
вересень — м. Вінниця;
жовтень — м. Чернівці;
листопад — м. Одеса.

Отже, триває набір усіх охочих на навчання у Школі ендокринолога. Стежте за анонсами на сайті ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» — <http://www.iem.net.ua/>, а також на сторінці Школи ендокринолога у Facebook — [fb.com/EndoSchool](https://www.facebook.com/EndoSchool).



ДАЙДЖЕСТ

Лечение рака щитовидной железы: какова роль КАРБИМАЗОЛА?

Наблюдение за пациентами с дифференцированным раком щитовидной железы (РЩЖ) подразумевает оценку уровня тиреоглобулина и степени поглощения ¹³¹I при скинтиграфии всего тела в динамике. Эти показатели зависят от стимуляции тиреотропным гормоном (ТТГ), обеспечить которую после тиреоидэктомии можно либо с помощью временной отмены тироксина (Т₄), либо посредством введения рекомбинантного человеческого ТТГ. Поскольку второй вариант является дорогостоящим и недоступен во многих лечебных учреждениях, Н. Farghaly и соавт. (2014) изучили возможность применения КАРБИМАЗОЛА для повышения уровня ТТГ у пациентов с дифференцированным РЩЖ после тиреоидэктомии, у которых с помощью отмены Т₄ не удается достичь необходимого повышения секреции ТТГ.

Проспективное исследование включило 15 пациентов с дифференцированным РЩЖ, перенесших тотальную тиреоидэктомию, у которых после отмены тироксина на 4 нед уровень ТТГ не поднялся >30 мМЕ/л, что необходимо для проведения скинтиграфии с ¹³¹I. Все участники получали КАРБИМАЗОЛ в дозе по 10 мг 3 р/сут в течение 2 нед, после чего у них снова оценивали уровень ТТГ. Если он превышал 30 мМЕ/л, проводилась скинтиграфия, если нет — увеличивали дозу КАРБИМАЗОЛА до 15 мг 3 р/сут еще на 1 или 2 нед, а затем снова оценивали уровень ТТГ.

Повысить уровень ТТГ до уровня >30 мМЕ/л у 7 пациентов удалось с помощью применения КАРБИМАЗОЛА в дозе 30 мг/сут в течение 2 нед. Еще 7 участникам исследования доза КАРБИМАЗОЛА была увеличена до 45 мг/сут, а прием ее продлен на 1-2 нед, после чего еще у 4 пациентов уровень ТТГ достиг необходимого. В итоге у 11 пациентов из 15 (73,3%) удалось добиться повышения уровня ТТГ >30 мМЕ/л. Проведенная этим пациентам скинтиграфия всего тела с ¹³¹I показала наличие резидуальной ткани ЩЗ / опухоли в ложе ЩЗ, и у 4 пациентов были выявлены отдаленные метастазы. Средний уровень ТТГ до применения КАРБИМАЗОЛА составил 9,957±5,9 мМЕ/л, а после курса лечения — 25,8±14,6 мМЕ/л (p<0,0001).

Выводы. У пациентов с РЩЖ и большим резидуальным остатком ткани ЩЗ / опухолями или функционирующими метастазами, у которых отмена Т₄ не обеспечивает необходимого для выполнения скинтиграфии уровня ТТГ, а рекомбинантный человеческий ТТГ недоступен, может быть использован КАРБИМАЗОЛ для повышения уровня ТТГ, последующего скинтиграфического исследования и лечения радиоактивным йодом.

Farghaly H. et al. Management of cancer thyroid: Is there a role for carbimazole?
J Nucl Med May 2014, vol. 55 no. supplement 1 480.

Подготовила **Наталья Мищенко**





Еспа-карб

КАРБИМАЗОЛ

Європейське лікування гіпертиреозу в Україні

- Багаторічний досвід застосування в європейських країнах
- Можливість гнучкого підбору дозування
- Сприятливий профіль безпеки
- Доведена ефективність*



* Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism (Review). Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. The Cochrane Library 2010, Issue 1.
Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Еспа-карб. Склад: 1 таблетка містить карбімазолу 5 мг або 10 мг. Лікарська форма: Таблетки. Завантажено: Еспарма/мФХ. Належність: Лікарський засіб. Ліцензія: 82, 40721. Представництво в Україні: 02002, Київ, вул. Р.О.Яківа, 117. www.esparma.com.ua.
Позначення для застосування: Підвищення функції щитовидної залози, повільна і тривала діяльність і середньої інтенсивності. Підвищення доз карбімазолу або доз інших компонентів препарату. Також, внаслідок порушення з боку системи кровообігу, також можлива недостатність.
Головні ефекти: Побічні реакції: завантажувальний викидень, протромбоз, периферичні набряли, головний біль, артеріальні гіпотонічні розлади, шкідливі висипання, свербіж, ідіосинкразія, порушення ритму серця, порушення функції печінки, порушення функції нирок, порушення функції щитовидної залози, порушення функції щитовидної залози, порушення функції щитовидної залози, порушення функції щитовидної залози.

Селен и заболевания щитовидной железы: от патофизиологии к лечению

Селен представляет собой важный для человеческого организма микроэлемент, необходимый для синтеза ряда белков (селенопротеинов). Впервые он был описан в 1817 году и свое красивое название получил в честь луны (греч. σελήνη), по одной из версий – благодаря серому цвету с металлическим блеском. Щитовидная железа (ЩЖ) – орган с наибольшей концентрацией селена на 1 г ткани. Данный микроэлемент принимает участие в антиоксидантной защите ЩЖ и метаболизме тиреоидных гормонов. Авторы провели систематический обзор литературы для выяснения роли этого микроэлемента в функционировании ЩЖ, а также в патогенезе и лечении ее заболеваний.

Потребность в селене и его источники

Селен доступен в виде как органических (селенометионин и селеноцистеин), так и неорганических (селенит и селенат) соединений. Селенометионин содержится в продуктах растительного происхождения, а селеноцистеин – животного. Согласно исследованию, проведенному в Бельгии, в естественных условиях основными источниками селена являются мясные продукты (31%), рыба (20%), макаронные изделия и рис (12%), хлеб и крупы (11%) (N. Waegeneers et al., 2013). Неорганические формы селена представлены в виде пищевых добавок и препаратов.

Большая часть потребляемого селена абсорбируется в тонком кишечнике с достаточным высоким показателем биодоступности (50–80%). Выводится данный микроэлемент в основном почками (60%), на кишечную экскрецию приходится около 35%, пот и слюну – 5%.

В таблице 1 приведены рекомендуемые суточные дозы селена для взрослых. Ежедневное потребление селена значительно варьирует в разных регионах (табл. 2). В Европе оно составляет около 40 мкг в день (то есть ниже рекомендованного уровня), а в США – 93 мкг в день у женщин и 134 мкг в день у мужчин (M.P. Rayman, 2012).

Снижение уровня селена обнаружено у курильщиков и пожилых людей, а также ассоциируется с потреблением яиц, белого риса, алкоголя и кофе (K. Park et al., 2011).

В редких случаях может наблюдаться избыток селена в организме с токсическими эффектами. Это состояние, известное как селеноз, обычно возникает, когда потребление данного микроэлемента превышает 400 мкг в день. Развитие селеноза возможно в регионах с высокой концентрацией селена в почве или же при неадекватном применении селеносодержащих пищевых добавок. Так, J.K. MacFarquhar и соавт. (2010) сообщили о 201 случае острой интоксикации селеном, связанной с приемом комплексной пищевой добавки, в которой по ошибке производителя содержалась очень высокая концентрация селена. Несмотря на то что на этикетке было указано, что одна унция (30 мл) содержит 200 мкг селенита натрия,

выяснилось, что среднее потребление селена у принимавших добавку людей составило 41 585 мкг/день (от 3400 до 244 800 мкг/день). После того как прием этой добавки был приостановлен, концентрации селена в сыворотке и моче постепенно снизились и вернулись к норме спустя несколько недель.

Справка 3У

На украинском рынке представлены не только пищевые добавки с селеном, но и препарат Цефасель (Германия). Назначая именно это лекарственное средство, врач может быть уверен, что пациент получает необходимую дозу селена.

Роль селена в гомеостазе ЩЖ

Предположения о жизненно важной роли селена в функционировании ЩЖ стали появляться, когда была обнаружена связь между дефицитом селена и йода, наблюдаемым в Заире (сейчас – Демократическая Республика Конго), и патологией, получившей название «микседематозный эндемический кретинизм». Позже было обнаружено, что при селеновой недостаточности снижается синтез селенопротеинов, в частности йодотирониндейодиназы, которые отвечают за преобразование T_4 в биологически активную форму T_3 . Соответственно, ухудшается функция тиреоидных гормонов.

Однако на этом роль селена в функционировании ЩЖ не заканчивается. Другими селенопротеинами являются глутатионпероксидазы, выполняющие антиоксидантную функцию. Снижение продукции тиреоидных гормонов на фоне дефицита селена приводит к стимуляции гипоталамо-гипофизарной оси с увеличением секреции тиреотропного гормона (ТТГ). ТТГ стимулирует йодотирониндейодиназу преобразовывать T_4 в T_3 , в процессе чего образуется пероксид водорода. Из-за сниженной активности глутатионпероксидазы на фоне все того же селенодефицита пероксид водорода накапливается в ткани ЩЖ, вызывая повреждение тироцитов.

Селен и патология ЩЖ

Аутоиммунный тиреоидит

В ряде исследований изучалось влияние дополнительного приема селена на течение тиреоидита Хашимото – патологического состояния, характеризующегося наличием антитиреоидных антител, а именно к тиреопероксидазе (ТРОАб) и тиреоглобулину (ТгАб).

В исследовании R. Gartner и соавт. (2002) приняли участие пациенты (n=70) с аутоиммунным тиреоидитом и высоким уровнем ТРОАб и/или ТгАб, получающие заместительную терапию левотироксином. Участники исследования были рандомизированы в 2 группы; пациенты 1-й группы дополнительно к основной терапии получали селенит натрия 200 мкг/сут, участники 2-й – плацебо. Спустя 3 мес лечения в группе селена уровень ТРОАб снизился на 40% (против 10% в группе плацебо), а у 9 из 36 пациентов (25%) этот показатель полностью нормализовался. Также на фоне приема селена улучшилась ультразвуковая картина ЩЖ и общее самочувствие пациентов.

В похожем исследовании L.H. Duntas и соавт. (2003) пациенты (n=65; возраст от 22 лет до 61 года) с аутоиммунным тиреоидитом, получавшие лечение левотироксином, также были рандомизированы в 2 группы. Больным 1-й группы был назначен селенометионин 200 мкг в день, участникам из 2-й – плацебо. Через 3 мес от начала терапии в группе приема селенометионина уровень ТРОАб снизился на 46%, через 6 мес – на 55,5%, в то время как в группе плацебо (на фоне приема только левотироксина) – на 21 и 27% соответственно.

O. Turker и соавт. (2006) в своем исследовании оценивали эффективность более длительного (9 мес) курса приема селенометионина (100 или 200 мкг в день) у 88 пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. Авторы пришли к выводу, что применение селенометионина обеспечивает снижение уровня ТРОАб в сыворотке, но для значимого эффекта необходимы дозы >100 мкг/сут. Ученые также обнаружили, что наибольшая степень снижения данного показателя отмечается в первые 6 мес лечения. Интересно, что эффект приема селенометионина наблюдался

даже у пациентов с диетическим потреблением селена выше рекомендуемых уровней.

В перекрестном исследовании R. Gartner и B.C. Gasnier (2003) 47 пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, получавших лечение левотироксином, были рандомизированы в 2 группы, в одной из которых больные получали сначала селенит натрия в дозе 200 мкг/сут в течение 6 мес, а затем плацебо, а в другой пациенты сначала принимали плацебо, а затем – селенит натрия. Перевод с плацебо на селен способствовал значительному снижению уровня ТРОАб, а перевод с селена на плацебо, напротив, – к повышению.

Проспективное исследование D. Nacamulli и соавт. (2010) показало, что даже прием физиологических доз селена (селенит натрия 80 мкг/сут) в течение 12 мес способствует снижению уровней ТРОАб и ТгАб и нормализации ультразвуковой картины ЩЖ.

R. Negro и соавт. (2007) из 2143 беременных женщин с аутоиммунным тиреоидитом в состоянии эутиреоза отобрали 169 с положительным титром ТРОАб. Пациентов разделили на 2 группы: для приема селенометионина 200 мкг/сут и для приема плацебо. В группе терапии селеном авторы обнаружили снижение уровней ТРОАб, нормализацию экзогенности ЩЖ, сокращение частоты ее дисфункции в послеродовом периоде и развития стойкого гипотиреоза.

В настоящее время продолжается достаточно масштабное (n=472) рандомизированное плацебо-контролируемое исследование CATALYST, призванное оценить влияние 12-месячного приема селена не только на уровни антитиреоидных антител и ультразвуковую картину ЩЖ, но и на качество жизни пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. Также будут исследованы в динамике потребность в левотироксине, концентрация селена в плазме крови, уровни некоторых иммунологических и оксидантных биомаркеров. Согласно протоколу исследование планируется завершить в 2018 году.

Зоб и узлы ЩЖ

L.B. Rasmussen и соавт. (2011) проанализировали данные 400 пациентов и установили, что низкая концентрация селена в сыворотке крови ассоциируется с более высоким риском развития зоба и узлов ЩЖ.

В более крупном исследовании Q. Wu и соавт. (2014) было задействовано 6152 человека, примерно 50% из них

Таблица 1. Рекомендуемые уровни потребления селена для взрослых, мкг/сут

Страна/регион	Мужчины	Женщины
Австралия	85	70
Бельгия	70	70
Германия, Австрия, Швейцария	70	60
Франция	60	50
Италия	50	40
Япония	55-60	45
Новая Зеландия и Австралия	65	55
Скандинавские страны	50	40
США и Канада	55	55
Великобритания	75	60
Научный комитет по пищевым продуктам ЕС	55	55
Всемирная организация здравоохранения	40	30

Таблица 2. Потребление селена в некоторых странах Европы

Страна	Количество пациентов/образцов	Потребление селена
Великобритания	63 взрослых здоровых добровольца	Женщины: 43 мкг/сут Мужчины: 54 мкг/сут
Испания	205 лиц пожилого возраста	Женщины: 94,4±23,6 мкг/сут Мужчины: 107,1±32,2 мкг/сут
Франция	40 человек, употребляющих воду с повышенным содержанием селена. 40 человек, употребляющих воду с нормальным содержанием селена	64±14 мкг/сут 52±14 мкг/сут
Бельгия	800 образцов продуктов питания	60 мкг/сут
Словения	Пищевой рацион 15 новобранцев	48±10 мкг/сут
Италия	242 женщины и их младенцы на грудном вскармливании	Среднее содержание в молоке: 12,1±3,0 нг/г Среднее потребление младенцами: 9,5±2,4 мкг/сут
Северная Ирландия	37 пациентов с хронической сердечной недостаточностью	40,4-43,0 мкг/сут

проживали в регионе с адекватным обеспечением селеном, остальные — с недостаточным. Средний уровень концентрации селена в сыворотке крови между группами отличался практически вдвое. Авторы установили, что распространенность заболеваний ЩЖ (манифестный и субклинический гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, зоб) была значительно ниже в регионе с адекватным обеспечением селеном.

Болезнь Грейвса

V.B. Vtca и соавт. (2004) оценили эффективность пищевой добавки с комбинацией антиоксидантов (витамины С и Е, бета-каротин и селен) на скорость достижения эутиреоза в группе пациентов с болезнью Грейвса (БГ). Результаты исследования показали, что применение такой добавки в дополнение к терапии метимазолом обеспечивает более быстрое достижение эутиреоза, чем при использовании только метимазола.

Целью исследования L. Wang и соавт. (2016) была оценка эффективности селена у 41 пациента с рецидивирующим гипертиреозом на фоне БГ. Все пациенты получали терапию метимазолом и были рандомизированы для приема селена или плацебо. В группе пациентов, которым дополнительно назначали селен, обнаружено более выраженное снижение уровней TRAb, свободных T_4 и T_3 , а также повышение ТТГ по сравнению с контрольной группой. Авторы сделали вывод, что добавление к анти-тиреоидным препаратам антиоксидантов, в том числе селена, приводит к более быстрой нормализации функции ЩЖ у пациентов с рецидивирующей БГ.

Все еще продолжается крупное (n=492) рандомизированное плацебо-контролируемое исследование GRASS, цель которого — установить, позволяет ли добавление селена к анти-тиреоидным препаратам сократить частоту терапевтических неудач, обеспечить более длительную ремиссию и улучшить качество жизни больных с БГ. Испытание проводит та же группа ученых, что и исследование CATALYST, и оно также должно закончиться в 2018 году.

Почти у 50% пациентов с БГ отмечаются симптомы орбитопатии, причем оба состояния имеют иммунологическую природу. В связи с этим изучается возможность применения селена у таких больных. С. Магосси и соавт. (2011) провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, посвященное сравнению эффективности селена и пентоксифиллина у 152 пациентов с орбитопатией Грейвса умеренной степени. Испытуемые были разделены на 3 группы. Больные 1-й группы получали селенит натрия по 100 мкг 2 р/день, пациенты 2-й — пентоксифиллин 600 мг 2 р/день, участники 3-й — плацебо в течение 6 мес. После отмены лечения пациентов наблюдали в течение еще 6 месяцев. Исследователи обнаружили, что в отличие от пентоксифиллина 6-мес курс применения селена привел к улучшению качества жизни больных и задержке прогрессирования орбитопатии. Еще через полгода наблюдения различия между группами сохранились.

Хотя преимущества применения селена при орбитопатии Грейвса были получены лишь в одном рандомизированном контролируемом исследовании, рекомендация по применению селена в нетяжелых случаях данной патологии уже включена в клиническое руководство Европейской группы по орбитопатии Грейвса (EUGOGO).

Рак ЩЖ

F. Shen и соавт. (2015) выполнили метаанализ, целью которого было выявление связи уровня потребления селена, меди и магния в сыворотке крови с раком ЩЖ. Анализ включил результаты 8 исследований с участием в общей сложности 1291 пациента. Авторы установили, что у больных раком ЩЖ уровень селена и магния ниже, а уровень меди выше, чем у здоровых людей.

J. Jonklaas и соавт. (2013) оценили уровни селена у 65 пациентов, которым была назначена тиреоидэктомия в связи с наличием узлового зоба, рака ЩЖ или подозрения на рак. Полученные результаты указывают на потенциальную корреляцию между низкой концентрацией селена и более поздней стадией рака ЩЖ. Хотя механизмы такой корреляции до конца не изучены, предполагается, что антиоксидантные селенопротеины играют определенную роль в защите от развития и прогрессирования рака ЩЖ.

Влияние селена на общую заболеваемость и смертность

В ряде исследований показано, что существует U-образная зависимость между концентрацией селена в крови и общей заболеваемостью, то есть она повышается как при снижении, так и при повышении

уровня этого микроэлемента за пределы физиологического диапазона (M.P. Rayman и S. Stranges, 2013; S. Stranges et al., 2010; C.R. Rocourt и W.H. Cheng, 2013). Уровень селена коррелирует и с общей смертностью, причем также с U-образной зависимостью (J. Bleys et al., 2008; M.P. Rayman, 2012; L.H. Duntas и S. Benavente, 2015).

Поэтому пациентам с низким уровнем селена следует рекомендовать дополнительный его прием. С другой стороны, следует избегать применения пищевых добавок селена у здоровых лиц без доказанного дефицита этого микроэлемента.

Выводы

Установлена U-образная корреляция уровня селена в крови с заболеваемостью и смертностью, то есть как недостаток, так и избыток данного микроэлемента может

приводить к неблагоприятным исходам. Дефицит селена встречается намного чаще, чем его избыток.

Обеспечение нормального содержания селена в организме с помощью сбалансированной диеты и дополнительного приема этого микроэлемента при необходимости является залогом не только профилактики заболеваний ЩЖ, но и поддержания общего состояния здоровья.

Применение селена может улучшить результаты лечения у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, БГ и орбитопатией Грейвса.

Список литературы находится в редакции. Ventura M. et al. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. International Journal of Endocrinology. Vol. 2017 (2017). Article ID1297658.

Реферативный перевод с англ.
Натали Мищенко





Se



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 * 5Н2О, що еквівалентно 100 мкг селену. Фармакотерапевтична група. Мінеральні добавки. Препарати селену, натрію селеніт. Код АТС А12С Е02. Показання для застосування. Встановлений дефіцит селену в організмі, що не може бути компенсований за допомогою їжі, профілактика селенодефіциту. У складі комплексного лікування онкологічних захворювань, серцево-судинних захворювань, запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, ревматичних захворювань, гострих респіраторних захворювань та захворювань щитовидної залози. В період вагітності та годування груддю, при фізичних навантаженнях, стресах, літньому віці, при незбалансованому харчуванні, отруєнні важкими металами, зловживанні алкоголем та тютюнопалінні. Спосіб застосування та дози. Таблетки слід приймати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини після прийому їжі. Звичайна лікувальна доза становить 300 мкг селену на добу за 3 прийоми з тривалістю лікування до 5 днів. Підтримуюча терапія — по 100 - 200 мкг селену за 1 - 2 прийоми. Профілактичні дози становлять 50 - 100 мкг селену на добу за 1 - 2 прийоми. Доза та тривалість лікування залежать від стану людини та мети застосування. Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату, інтоксикація внаслідок отруєння селеном. Побічні ефекти. Не виявлено. Р.л.: №UA/8891/01/02.



МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

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

SeI022016

П.П. Зинич, к. мед. н., А.В. Омельчук, к. мед. н., ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України», г. Київ;
А.В. Печиборщ, Центральний клінічний госпіталь Державної пограничної служби України, г. Київ;
Е.В. Черныш, Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги

Случай симультанного хирургического лечения фолликулярной карциномы щитовидной железы и ее метастазов в шейном отделе позвоночника

Проведение сложных синхронных операций – одно из направлений развития современной хирургии и повышения ее эффективности и экономичности. В данной статье описан сложный клинический случай успешного одномоментного хирургического лечения фолликулярной карциномы (ФК) щитовидной железы (ЩЖ) и ее метастазов в шейном отделе позвоночника, приведших к компрессии спинного мозга.

Одной из проблем современной клинической медицины является рост заболеваемости раком ЩЖ (РЩЖ). Последний устанавливается в 7-15% случаев выявленных новообразований ЩЖ (S. Guth, 2009; L. Santacrose, 2016). Следует отметить, что благодаря более совершенному скринингу, ранней диагностике, а также инновационным методам лечения данной патологии показатели смертности от этого заболевания в последние десятилетия существенно снизились. Например, в 2010 г. скорректированная по возрасту смертность в расчете на 100 тыс. человек в год составила в среднем 0,1% (0,5-1,5% у мужчин и 1,5% у женщин) против 20-30% в 70-80-е гг. XX века (N. Howlader, 2011).

По данным крупного европейского популяционного исследования EUROCARE-5 (2017), в ходе которого проанализировано 86 690 случаев заболевания РЩЖ в 29 странах за период 2000-2007 гг., показатель 5-летней выживаемости после лечения составил в среднем 88% у женщин и 81% у мужчин. Кроме того, у лиц женского пола отмечено снижение данного показателя с возрастом (с 95% в возрасте 15-54 лет до 57% у пациентов старше 75 лет). 10-летняя выживаемость составила 89% у женщин и 79% у мужчин (L. Dal Maso, 2017).

Высокодифференцированный РЩЖ (ВДРЩЖ) представлен папиллярной и фолликулярной карциномами. ВДРЩЖ составляет подавляющее большинство (>90%) всех видов РЩЖ. При этом диагноз «папиллярная карцинома» (ПК) устанавливается в 75-85% случаев, ФК – в 17-20% (B. Haugen, 2016). Последние представляют собой инкапсулированные опухоли, которые по степени выраженности инвазивных свойств подразделяются на минимально инвазивные и широко инвазивные. При этом микроскопический рисунок трансформированных клеток напоминает нормальную структуру, что затрудняет их диагностику.

Особенностью ФК (в отличие от ПК) является более медленный рост. Метастазирование, возникшее в результате ангиоинвазии и гематогенного распространения, обуславливает более агрессивное течение ФК и происходит преимущественно в легкие, костную ткань, головной мозг, мочевой пузырь и кожу. Поражение лимфоузлов при ФК встречается реже, чем при ПК (в менее чем 10% случаев).

Клиническая картина и ФК, и ПК на ранних этапах характеризуется отсутствием каких-либо симптомов. Однако со временем пациентов может беспокоить постоянный кашель, осиплость, затруднения при дыхании или глотании, чувство сдавливания в области трахеи и пищевода. На момент

установления диагноза ФК у 10-15% пациентов уже имеются отдаленные метастазы в кости и легкие, которые нередко расцениваются как легочные или остеоартикулярные симптомы (например, спонтанные переломы). Признаков гипертиреоза или гипотиреоза, как правило, не наблюдается. ФК преимущественно встречается у пациентов в возрасте от 40 до 60 лет, при этом женщины страдают этим недугом гораздо чаще. Прогноз относительно продолжительности жизни больных зависит от их возраста, у молодых пациентов прогноз более благоприятный, чем у лиц старше 45 лет.

Как известно, наиболее чувствительным методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных узлов остается их тонкоигльная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ). В аспирационных образцах обнаруживают неоплазии фолликулярного типа, включающие различные формы доброкачественных узлов ЩЖ, ПК и фолликулярный вариант ПК (K. Pak, 2015). В дополнение к цитоморфологическим исследованиям, с целью улучшения дифференциальной диагностики ФК и незлокачественной аденомы, разрабатываются новые тесты, использующие современные биомолекулярные технологии. Так, для исследования белковых биомаркеров ФК была применена комбинация методов жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии в фиксированных формалином парафинированных образцах ткани. Это дало возможность выявить 14 потенциальных биомаркеров, два из которых (SUCLG2 и ETFB) в значительной степени ассоциировались с результатами иммуногистохимического окрашивания. Обладая 75% чувствительностью и 80% специфичностью, они позволяли отличить ФК от фолликулярной аденомы (ФА) при помощи специфических расчетов, основанных на интенсивности окрашивания (X. Lai, 2017). Однако диагноз ФК может быть поставлен только при окончательном патогистологическом исследовании удаленного узла по признаку наличия транкапсулярной и/или васкулярной инвазии. Степень инвазивности определяется на основании гистологического исследования множественных срезов, а также с использованием гистохимических и иммуногистохимических методов, позволяющих четко выделять сосудистую стенку (Т.И. Богданова, 2000; С.И. Матяшук, 2004; 2005).

Следует отметить, что в высокодифференцированных папиллярных и фолликулярных раковых опухолях обнаружено несколько специфических молекулярных мутаций, которые, по-видимому, связаны с более

агрессивным поведением опухоли. Изучение дифференциального профиля экспрессии генов агрессивных и неагрессивных ФК позволило выявить 94 гена, отличающие ФК от ФА (включая PBP и CKS2), и 4 гена, которые различаются при агрессивных и неагрессивных ФК (NID2, TM7SF2, TRIM2 и GLTSCR2) (M. Williams, 2011; M. Eszlinger, 2017).

Хирургическое вмешательство (тотальная или частичная тиреоидэктомия) является безальтернативным первичным методом лечения ВДРЩЖ. Тотальная тиреоидэктомия рекомендована в случаях выявления в ходе операции высокоинвазивных форм ВДРЩЖ или метастазирования. Гемитиреоидэктомия может быть применена при наличии монофокального ВДРЩЖ, диагностированного в процессе послеоперационной гистологии, при условии, что опухоль инкапсулирована, имеет небольшие размеры и подтвержден благоприятный гистологический тип (Guideline NCCN2016; B. Haugen, 2016; R. Carlson, 2014; F. Pacini, 2012; G. Francis, 2015; R. Paschke, 2017; P. Perros, 2014; R. Carlson, 2014).

После тиреоидэктомии у пациентов групп высокого, а иногда и среднего риска проводится терапия радиоактивными изотопами ¹³¹I (в дозе 100-300 mCi) с целью удаления (абляции) остаточных (ремнантных) клеток карциномы и возможных микроскопических очагов опухоли. Эффективность радиойодной терапии определяется средней дозой облучения неопластических очагов, а также радиочувствительностью опухолевой ткани. Установлено, что радиочувствительность выше у более молодых пациентов с небольшими метастазами ВДРЩЖ и низким поглощением ¹⁸F-FDG (M. Schlumberger, 2007). Сегодня методом выбора для подготовки к проведению радиойодной абляции является введение рекомбинантного человеческого тиреотропного альфа (рчТТГ) на фоне продолжения терапии левотироксином (F. Pacini, 2013; D. Xu, 2016; R. Tuttle, 2010). Исследования показали, что терапия с использованием радиоактивного йода в комплексе с рчТТГ сопоставима по эффективности с методом отмены тиреоидных гормонов, однако лучше переносится пациентами, что отражается на показателях качества их жизни (П.П. Зинич, 2016).

Отдаленные метастазы – наиболее частая причина смерти от РЩЖ. В исследовании D. Hirsch и соавт. (2017) из 138 пациентов с ВДРЩЖ (66,7% больных ПК и 13,8% – ФК) 55,1% имели удаленные метастазы (в легкие – 85,6%, костную ткань – 39,9%, мозг – 5,8% и печень – 3,6%). После комбинированного лечения – тотальной



П.П. Зинич

тиреоидэктомии с последующей радиойодной терапией – в течение 8,2 года наблюдения зафиксировано излечение у 24,6%, улучшение/стабилизация процесса – у 31,6%, прогрессирование заболевания – у 43,4% пациентов. Улучшение показателей общей выживаемости и замедление прогрессирования заболевания ассоциировалось с более молодым возрастом, наличием метастазов только в легкие и высокой радиойодной avidностью последних (D. Hirsch, 2017).

При подтвержденном диагнозе ВДРЩЖ прогноз с точки зрения 20-летней выживаемости составляет 96-98%, при наличии отдаленных метастазов последняя сокращается до 10 лет. Частота возникновения отдаленных метастазов при первичном диагнозе ФК колеблется от 1 до 9%, из них метастазы в костную ткань составляют всего 2-3% (E. Sampson, 2007). Вариант развития одиночных метастазов позвоночника, сопровождаемых компрессией спинного мозга, в мировой научной литературе рассматривается как чрезвычайно редкий (<10 случаев). Так, описаны 2 случая вертебрального метастатического процесса с иммунофенотипом, характерным для ФК ЩЖ у 39-летнего мужчины с литическим поражением поясничных позвонков и 35-летней женщины с поражениями грудных позвонков. Впоследствии у обоих пациентов выявлены одиночные узлы в области ЩЖ. После проведения местной лучевой терапии у больных отмечено значительное симптоматическое улучшение (N. Sharma, 2017). Опубликован также случай малоинвазивной ФК с агрессивным течением – вторичным поражением позвоночника с последующей компрессией спинного мозга, что, в свою очередь, спровоцировало прогрессирующую боль в спине (M. Alvarado, 2014). В литературе освещена редкая клиническая ситуация – метастазирование ФК в верхнюю конечность, что вызывало у пациента сильную боль и изначально было расценено как патологический перелом (D. Kim, 2012; W. Yang, 2017). Таким образом, при установлении причин хронического остеоартропатического болевого синдрома следует учитывать вероятность наличия метастатической карциномы ЩЖ.

Предпочтительными методами лечения метастазов являются: хирургическое удаление локорегионального образования, терапия ¹³¹I (при радиочувствительных формах), внешняя лучевая терапия, а также термическая абляция, супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов и системная терапия ингибиторами киназы (B. Haugen, 2016). Мультикиназные ингибиторы МАР-киназы способны ингибировать пролиферацию клеток ВДРЩЖ, уменьшать метастазирование, а также регулировать механизмы, защищающие опухолевые



Рис. 1. МРТ головы и шейного отдела позвоночника пациентки Ш. на догоспитализационном этапе (компрессия спинного мозга – а, гортани – б, трахеи – в)



Рис. 2. Пациентка Ш. на догоспитальном этапе

клетки от апоптоза. Эффективность этих препаратов (сорafenиб, левати-ниб и др.), одобренных для лечения как папиллярного, так и фолликулярного ВДРЩЖ, подтверждена целой серией плацебо-контролируемых клинических исследований, в которых показана способность указанных лекарственных средств увеличивать безрецидивную выживаемость пациентов с ВДРЩЖ, рефрактерным к радиойодной терапии.

В целом качество и продолжительность жизни пациентов с ВДРЩЖ во многом зависят от своевременной его диагностики и проведения адекватного лечения. При несоблюдении этих условий либо может развиться неоперабельная опухоль ЩЖ, либо, из-за наличия отдаленных метастазов, возникает необходимость в проведении неоднократных хирургических вмешательств или сочетанных операций. Преимуществом последних является то, что они позволяют избавить пациента не только от двух и более заболеваний, но и устранить риск повторных операций и связанных с ними возможных осложнений (А.В. Федоров, 2011). Приведем один из таких клинических случаев.

Клинический случай

Больная Ш., 61 год, поступила в нейрохирургическое отделение госпиталя Государственной пограничной службы Украины с жалобами на ощущение удушья, затруднения при глотании грубой пищи,

ограниченную подвижность головы, невозможность открыть рот больше чем на 1,5-2,0 см, периодическую осиплость голоса, отсутствие движений и чувствительности в правых конечностях, нарушение мочеиспускания (по типу задержки), головную боль, сердцебиение.

Анамнез заболевания. Считает себя больной в течение 25 лет, когда впервые был установлен диагноз «узловой зоб». Пациентка не обращалась в больницу по месту жительства, соответственно, лечение не проводилось. За последний год пациентка отметила ухудшение общего состояния, а также значительное увеличение размеров ЩЖ. За месяц до госпитализации больная обратилась за помощью к мануальному терапевту. После проведенных манипуляций состояние ухудшилось: наступило постепенное исчезновение чувствительности в верхних, а затем и в нижних конечностях. За 7 дней до госпитализации подвижность и сила в конечностях с правой стороны стремительно начали снижаться, за сутки до госпитализации – исчезли. На фоне ухудшения неврологического состояния возникло нарушение мочеиспускания по типу острой задержки.

В медицинских профильных учреждениях по месту жительства больная была признана неоперабельной ввиду больших размеров образования ЩЖ и тяжести состояния. Пациентка самостоятельно обратилась в консультативную поликлинику ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины».

Результаты обследований на догоспитальном этапе

Ультразвуковое исследование ЩЖ: ЩЖ представлена конгломератом образований размером от 26 до 64 мм. Образования различной экзогенности, неоднородны по экоструктуре. Регионарные лимфоузлы не визуализируются. Измерить достоверные объемы железы не представляется возможным. Трахея значительно смещена влево.

ТАПБ узлов ЩЖ: узел правой доли – 64 мм, узел левой доли – 26 мм, фолликулярная неоплазия (BSRTC: IV. Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) шеи и органов грудной полости:

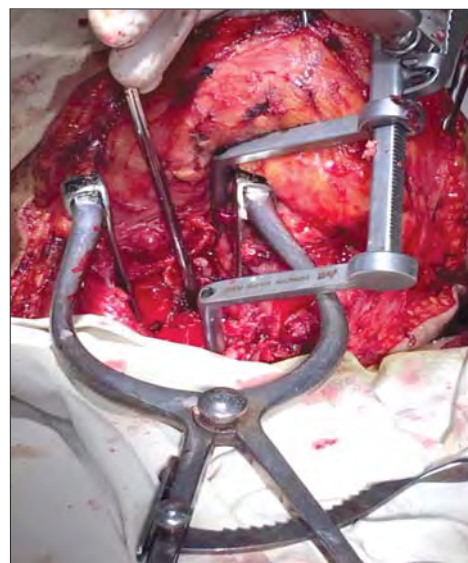


Рис. 4. Второй этап операции – корпорэктомия

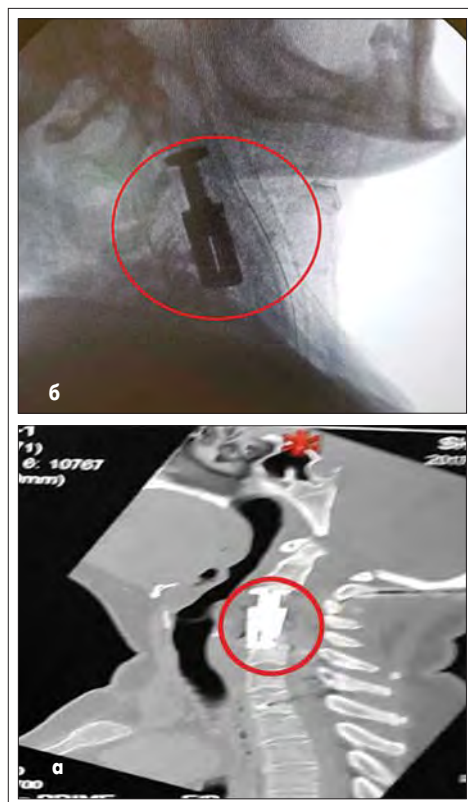


Рис. 5. Обзорная рентгенограмма шейного отдела позвоночника пациентки Ш. после установления телескопического импланта

МРТ-признаки объемного образования мягких тканей шеи справа с распространением в средостение и выраженным дислокационным синдромом. Очаговое метастатическое поражение легких вторичного генеза, лимфаденопатия в/грудных лимфатических узлов. Объемное образование 3-го ребра слева, правой лопатки (mts). МРТ-признаки патологического перелома тела С4 позвонка с замещением его дополнительным мягкотканым образованием. Очаговое поражение шейного отдела позвоночника (С3, С5) вторичного генеза (mts). Компрессия дурального мешка, вещества спинного мозга на уровне С4 (сагитальный размер с/м канала на этом уровне 0,6 см) (рис. 1, а, б, в).

Объективный статус: общее состояние относительно удовлетворительное (рис. 2). Кожа и слизистые оболочки чистые, розовые, нормальной влажности. Частота сердечных сокращений – 80 уд./мин, артериальное давление 140/80 мм рт. ст., частота дыхательных движений 18/мин. При аускультации дыхание чистое, везикулярное. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный.

Неврологический статус: сознание ясное, оценка по Шкале комы Глазго 15 баллов. Больная адекватная, ориентирована. Черепные нервы: OD=OS, фотореакция живая, подвижная, содружественная. Имеет место экзофтальм. SpHНу в обе стороны, мелкий, в крайних отведениях. Глотание, фонация не нарушены. Бульбарных расстройств, признаков поражения ствола головного мозга не выявлено. Сухожильно-перистальтические рефлексы D>S по гемитипу.



Рис. 6. Обзорная рентгенограмма шейного отдела позвоночника пациентки Ш. после окципитоспондилодеза



Рис. 7. Компьютерная томография головы и шейного отдела позвоночника пациентки Ш. после установления пластин

Ахиллов рефлекс отсутствует справа. Брюшные рефлексы вялые. Отмечается парапарез, до 2 баллов. Гипестезия по гемитипу правосторонняя. Мышечный тонус резко снижен по гемитипу справа. Нарушение функции тазовых органов по типу острой задержки мочи – мочеиспускание периодическое, каплями, при сильных сокращениях мышц, выделение незначительные. Мочевыведение с помощью мочевого катетера. Биохимические, гормональные и общий анализы крови, а также показатели мочи в пределах референтных значений.

Учитывая ухудшение общего состояния и неврологического статуса пациентки, было принято решение о проведении симультанной операции по жизненным показаниям. Впервые в Украине 26.06.2017 г. пациенту с ФК и отдаленными mts в шейный отдел позвоночника, выраженной компрессией спинного мозга была выполнена синхронная операция: тиреоидэктомия, корпорэктомия С3-С5, передний корпорорез С3-С5.

Ход операции. Длительность операции 6 ч 55 мин, кровопотеря составила 2 л. Интубация выполнена наотрахеально вследствие невозможности провести таковую оротрахеально. Во время операции зафиксирован мультифокальный рост опухоли, высокая инвазивность опухолевого процесса в сосуды и окружающие ткани (рис. 3, а, б), метатромбы в магистральных сосудах. Учитывая наличие последних, v. jugularis interna с правой стороны была лигирована (рис. 3, в).

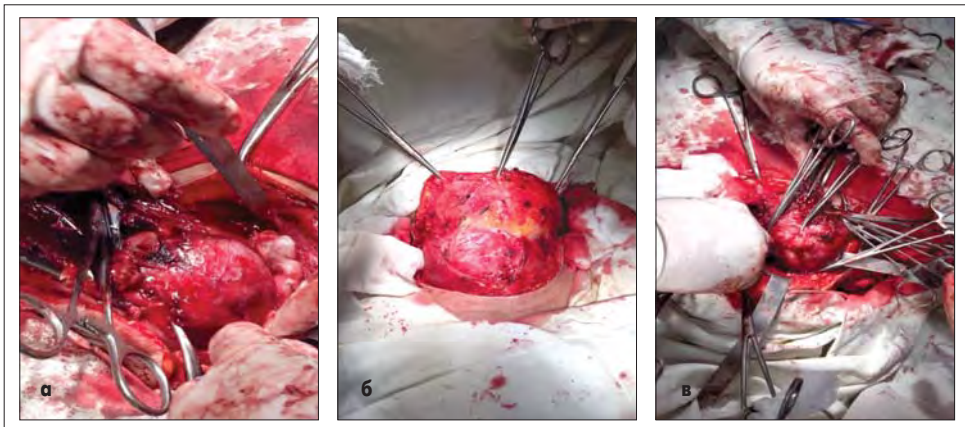


Рис. 3. Первый этап операции – тиреоидэктомия

Продолжение на стр. 32.

П.П. Зинич, к. мед. н., А.В. Омельчук, к. мед. н., ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України», г. Київ;
А.В. Печиборщ, Центральний клінічний госпіталь Державної пограничної служби України, г. Київ;
Е.В. Черныш, Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги

Случай симультанного хирургического лечения фолликулярной карциномы щитовидной железы и ее метастазов в шейном отделе позвоночника

Продолжение. Начало на стр. 30.

Далее проведена корпорэктомия С3-С5 и передний корпородез С3-С5 (рис. 4) с установлением телескопического импланта (рис. 5).

Из-за большой кровопотери принято решение третий этап операции отложить до стабилизации состояния пациентки.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Симптомов гипопаратиреоза не выявлено, паратгормон после операции в пределах референтных значений. Симптоматика повреждения возвратных нервов отсутствовала. Пациентка экстубирована спустя 12 ч после окончания операции, активизирована в пределах отделения на 2-е сутки. Тогда же появились движения в кисти правой руки, на 4-е сутки наблюдалось восстановление двигательной активности в правом предплечье. На 6-е сутки больная смогла простоять 1 мин без посторонней помощи.

Патогистологическое заключение от 30.06.2017г. — фолликулярный рак с тотальным поражением ЩЖ с множественной инвазией в сосуды. Метастазы ФК в позвонки с патологическим переломом.

07.07.2017 г. пациентке выполнен третий этап операции — окципитоспондилодез (затылочная кость — С6-С7-Th1) (рис. 6, 7).



Рис. 8. Пациентка Ш. на этапе реабилитации

Заключительный диагноз: фолликулярный рак ЩЖ pT4mN0M1 (шейные позвонки С3-С5) со смещением срединных структур и распространением в средостение, выраженным компрессионным синдромом шеи, вторичное поражение 3-го ребра слева, правой лопатки, легких, лимфатических узлов средостения (mts). Позвоночно-спинномозговая травма (ПСМТ): патологический перелом тела С4 позвонка



Рис. 9. Пациентка Ш. после проведенной радиойодтерапии

с замещением его мягкотканного компонента, с резким сжатием спинного мозга. Правосторонний гемипарез, гемипарестезия, гемипотония.

Пациентка выписана из нейрохирургического стационара на 22-е сутки после оперативного лечения в стабильном состоянии и с позитивной неврологической динамикой (рис. 8).

В позднем послеоперационном периоде больной проведен курс радиойодтерапии

в дозе 7200 МБк ¹³¹I. Состояние пациентки удовлетворительное, наблюдается полный регресс неврологической симптоматики (рис. 9). В качестве супрессивной заместительной терапии больная принимает L-тироксин Берлин Хеми в дозе 175 мкг/сут. Пациентка находится под динамическим наблюдением в поликлинике онкодиспансера по месту жительства и поликлинике ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України».

Представленный клинический случай одновременно интересный и сложный в отношении выбора тактики лечения. С одной стороны — злокачественная опухоль больших размеров, множественные метастазы, с другой — тяжесть состояния пациентки, обусловленная вторичным поражением шейного отдела позвоночника с компрессией спинного мозга и выраженной неврологической симптоматикой. Высокий риск оперативного вмешательства привел к отказу от хирургического лечения и признанию пациентки неоперабельной в эндокринологических и нейрохирургических стационарах, куда больная Ш. поначалу обращалась. Однако правильно выбранная тактика хирургического лечения и профессионализм хирургов и анестезиологов обеспечили успешное проведение операции по удалению опухоли и метастазов с хорошим клиническим результатом.

Освещение и подробный анализ таких достаточно редких клинических примеров призваны помочь принять правильное решение в аналогичных ситуациях и выработать тактику лечебно-диагностических мероприятий для врачей специализированных стационаров.

Список литературы находится в редакции.

3v

Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
медичної газети
«Здоров'я України»: **загальнотерапевтичні та всі тематичні номери**



М.І. Бобрик, Ю.І. Комісаренко, І.В. Сідорова, В.М. Резніченко

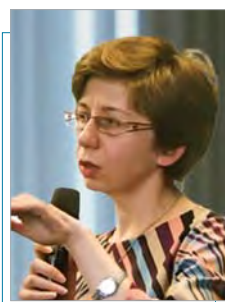
У фокусі — порушення кісткового метаболізму. Практичні алгоритми

13 жовтня у м. Києві відбулася ендокринологічна колегія «У фокусі — порушення кісткового метаболізму. Практичні алгоритми». Захід був організований Медичною лабораторією (МЛ) «ДІЛА» — експертом із питань лабораторної діагностики. «ДІЛА» стала першою в Україні компанією, яка запровадила систему управління якістю і працює відповідно до вимог ISO 15189 «Спеціальні вимоги до якості та компетентності медичних лабораторій». Для вирішення клінічних завдань у лабораторії був сформований оптимальний портфель досліджень, асортимент і характеристики яких залишаються клінічно значущими завдяки систематичному вивченню актуального світового досвіду.



На ендокринологічній колегії виступили провідні фахівці у вивченні проблем остеопорозу, порушень кісткового метаболізму й обміну вітаміну D. Відкрила колегію медичний директор

МЛ «ДІЛА» Ірина В'ячеславівна Сідорова. У вступному слові вона назвала остеопороз «німою» епідемією XXI століття. Наразі проблема остеопорозу набула особливого медико-соціального значення. Шляхи її подолання обговорювали цього року на 19-му Конгресі ESE, що відбувся у Лісабоні, 21-му ESE Postgraduate course, який уперше був проведений Європейською асоціацією ендокринологів в Україні.



Доктор медичних наук Наталія Іванівна Балацька (Український науково-медичний центр проблем остеопорозу, м. Київ) під час свого виступу акцентувала увагу на сучасних можливостях діагностики

системного остеопорозу, ролі маркерів кісткового метаболізму в алгоритмі діагностики та лікування системного остеопорозу, а також на сучасних остеотропних препаратах. У скринінгу ризику розвитку остеопорозу провідна роль належить дослідженню «β-Cross Laps (β-СТх)», що регламентоване для пацієнтів, які мають ризик виникнення вторинного остеопорозу, жінок у післяменопаузі та чоловіків віком старше 50 років.



Відомо, що кістковий матрикс постійно оновлюється. Колаген I типу становить понад 90% органічного матриксу кістки, синтезується безпосередньо в кістках. Під час оновлення кісткової тканини колаген I типу деградує, невеликі пептидні фрагменти потрапляють у кров і виділяються нирками. Основними продуктами деградації C-телопептиду колагену I типу є структури, відомі як CrossLaps. Для оцінки стану кісткової тканини значущим є зростання рівня маркера β-СТх у крові на 2 стандартних відхилення, що відповідає зростанню ризику переломів шийки стегна вдвічі. Показаннями для визначення β-СТх є скринінг ризику розвитку остеопорозу, вибір препарату для терапії захворювання, моніторинг ефективності лікування і контроль комплаєнсу пацієнта, а також встановлення періодів «канікул» (перерви) / відновлення терапії остеопорозу. Зниження рівня β-СТх на 30% і більше від вихідного на тлі проведеного протягом 3-6 міс лікування свідчить про ефективність призначеної терапії.



Доцент кафедри ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Марина Іванівна Бобрик у своїй доповіді розглянула основні ендокринні причини

порушення метаболізму кісток. Так, наразі визнано, що найважчими є глюкокортикоїдні й тиреотоксичні остеопорози, також нерідко у практиці лікаря-ендокринолога трапляється остеопороз при цукровому діабеті. Доповідач навести основні алгоритми обстеження пацієнтів з ендокринним остеопорозом, а лікувальну тактику було докладно розглянуто на конкретних клінічних випадках. М.І. Бобрик відзначила зручність вікових референсів від МЛ «ДІЛА» (для дорослих та дітей, розподілених за статтю), розповіла про переваги послуги зберігання біологічного матеріалу пацієнтів із можливістю дозамовлення необхідних лікарем досліджень. У підсумку сформовано універсальний скринінговий алгоритм для пацієнтів з ендокринною патологією, який містить β-СТх (високоспецифічний маркер резорбції кісткової тканини), остеокальцин (маркер остеогенезу),

25(OH)D, кальцій іонізований, креатинін (знижена ниркова функція може призводити до зменшення виділення із сечею β-СТх із подальшим хибним збільшенням його рівня в сироватці крові).



Завідувач кафедри ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук Юлія Ігорівна Комісаренко у своєму виступі висвітлювала метаболічні

наслідки D-дефіциту, а також навести останні дані з протоколів діагностики, профілактики та ліквідації D-дефіцитних станів (США, 2016), особливо у вагітних. Упродовж 2016-2017 років у ході досліджень було виявлено чітке співвідношення між концентрацією материнського 25(OH)D і ризиком передчасних пологів. Так, у США у жінок з концентрацією 25(OH)D ≥ 100 нмоль/л ризик розвитку передчасних пологів був на 62% меншим порівняно з тими, що мали рівень концентрації < 50 нмоль/л. Тож було зроблено висновок, що визначення рівня 25(OH)D у сироватці крові залишається найкращим і статистично значущим показником стану забезпеченості вітаміном D. Під час вагітності цільовим рівнем 25(OH)D є ≥ 100 нмоль/л при визначенні його рівня мінімум двічі.

Ендокринологічна колегія з МЛ «ДІЛА» — іще один успішний захід для практичних лікарів, орієнтований на сучасне вирішення клінічних завдань у галузі ендокринології. З огляду на те, що лабораторна діагностика в ендокринології, як і власне ендокринологічна наука, розвивається у край динамічно, такі професійні зустрічі допомагають лікарям бути в курсі останніх актуальних діагностичних підходів.

Література

1. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates, 2017.
2. USA: Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis 2014 (National Osteoporosis Foundation, NOF).
3. «Osteoporosis in Men: Clinical Practice Guideline of Endocrine Society», 2012.
4. Національний консенсус щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією, 2016.
5. Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії, 2015.



МЛ ДІЛА — лідер з точності та достовірності результатів лабораторних досліджень

- Система менеджменту якості (TQM)
- Міжнародні стандарти ISO 9001; ISO 15189
- Міжнародні системи оцінки якості EQAS і RIQAS (Великобританія і США)
- Актуальні рішення клінічних задач
- Клінічна верифікація результатів
- Термінове повідомлення про критичні показники
- Індивідуальний професійний консалтинг 0 800 600 911, consult@dila.com.ua

- Іноваційні методики, передові технології
- Обладнання від світових лідерів: Siemens, Abbott, bioMérieux, Beckman Coulter
- Моніторинг виробничих процесів з матеріалами Randox, BIO-RAD, Siemens
- Єдина інформаційна служба 0 800 606 777, 0 800 752 180

www.dila.ua

Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2008 № UA227604 від 28.11.2014. Аттестат про акредитацію видано до ДСТУ EN ISO 15189:2015 (EN ISO 15189:2012, IDT) № 3M001 від 19.10.2016. Акредитаційний сертифікат вищої категорії МОЗУ/МЗ № 013358 від 23.02.2017. Ліцензія на медичну практику МОЗ АД № 071280 від 22.11.2012.



С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины; Л.О. Онищук, Т.В. Чеверда, кафедра внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

Гастроэнтерологические осложнения ожирения

Ожирение обычно ассоциировано с сахарным диабетом (СД) и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Тем не менее существует множество заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени, при которых ожирение рассматривают как прямую причину (неалкогольная жировая болезнь печени) или фактор риска (рефлюкс-эзофагиты и желчнокаменная болезнь). В том случае, если ожирение является фактором риска, оно может взаимодействовать с другими патогенетическими механизмами и приводить к более ранней манифестации заболевания или более сложному его течению.

Желудочно-кишечный тракт играет главную роль в ожирении, так как он ответственен за формирование ощущения насыщения, производство гормонов кишечника, влияющих на аппетит (грелин, холецистокинин и пептид YY), и инкретинов (глюкагоноподобный пептид-1). В свою очередь, эти гормоны влияют на постпрандиальную гликемию и всасывание питательных веществ, которые, в конечном счете, определяют положительный энергетический баланс. В результате он приводит к ожирению, изменениям уровня желчных кислот, кишечного микробиома и метаболических продуктов микробиального переваривания питательных веществ (короткоцепочечных жирных кислот — ЖК), изменяющих некоторые метаболические факторы, связанные с ожирением. Большинство из этих тем относятся к другим разделам гастроэнтерологии. В данной статье основное внимание уделяется желудочно-кишечным и гепатобилиарным осложнениям при ожирении у взрослых.

Пищевод

Многие нарушения функции пищевода связаны с ожирением.

Дискинезия пищевода. Ожирение увеличивает распространенность нарушений моторики пищевода. Например, время транзита еды через пищевод значительно увеличивалось у пациентов с ожирением по сравнению с другими пациентами, возможно, из-за повышенного сопротивления в гастроэзофагеальном соединении. Типичными отклонениями моторики пищевода являются неспецифические аномалии перистальтики пищевода и редко дисфункция нижнего пищеводного сфинктера (НПС), включая изолированное гипертоническое или гипотензивное давление НПС. В недавнем популяционном исследовании установлено, что симптомы дисфагии более распространены у пациентов с ожирением, чем у пациентов с низкой массой тела (отношение рисков, ОР 1,22; 95% ДИ 1,04-1,43) [14]. Канадские ученые провели проспективное исследование с участием 53 пациентов со средним индексом массы тела (ИМТ) 46 кг/м² и соответствующей симптоматикой (изжога — 66%, регургитация — 26%, дисфагия — 43%, боль в груди — 6%). Было установлено, что почти 50% участников имели дисфункцию пищевода и НПС, в основном гипомоторику [8]. В другом исследовании с участием 116 пациентов с ожирением и средним ИМТ 42,9 кг/м² у 41% участников

обнаружены аномальные манометрические данные, но они не были связаны с симптомами [1]. Диффузный спазм пищевода и ахалазия отмечаются редко, а обзор литературы показывает, что распространенность и значимость всех этих дисфункций остаются неясными.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Избыточная масса тела и, в частности, увеличение окружности талии обуславливают более высокое внутрибрюшное давление и снижают давление в области НПС. Кроме того, другие факторы сочетаются с предрасположенностью к гастроэзофагеальному рефлюксу и его осложнениям, включая уменьшенную длину внутрибрюшной части НПС и перистальтическую дисфункцию пищевода [8]. Также ожирение приводит к закислению дистальной части пищевода, это может быть частично связано с повышением уровня эстрогенов, что при ожирении отмечается чаще, чем у людей с нормальным весом, и тесно связано с повышенным кислотным воздействием и ГЭРБ [31]. Такие изменения функций могут стать причиной регургитации, эзофагита и ГЭРБ, которые, в свою очередь, способны прогрессировать до пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода.

ГЭРБ — это хроническое расстройство, характеризующееся изжогой и кислой регургитацией; оно возникает в случае забрасывания желудочной кислоты или желчи из желудка в пищевод и индуцирует воспаление слизистой оболочки пищевода. Распространенность ГЭРБ значительно возросла за последние 20 лет одновременно с увеличением распространенности ожирения. Несколько метаанализов выявили положительную корреляцию между массой тела и развитием ГЭРБ [19]. Кроме того, центральное ожирение (независимо от массы тела) является независимым фактором риска последствий ГЭРБ, в том числе рефлюкс-эзофагита, метаплазии Барретта и аденокарциномы пищевода. Эти последствия опосредуются рефлюксзависимыми и рефлюкснезависимыми механизмами [13]. Связь массы тела с ГЭРБ у пациентов с ожирением сильнее прослеживается у женщин, чем у мужчин. Это объясняется повышением уровня эстрогенов у женщин [33]. Связь ИМТ и ГЭРБ также сильнее у представителей европеоидной расы, чем у других этнических групп. Взаимосвязь между ожирением и ГЭРБ обуславливается

также уменьшением выраженности симптомов ГЭРБ на фоне снижения массы тела, что было подтверждено в хорошо спланированном исследовании, посвященном этому вопросу [15, 39].

Эрозивный эзофагит — результат воспаления слизистой оболочки дистальной части пищевода, что вторично по отношению к ГЭРБ. Ожирение — один из известных факторов риска развития эрозивного эзофагита, помимо мужского пола, пожилого возраста, злоупотребления алкоголем, хронического курения и длительного анамнеза ГЭРБ [8]. Несколько метаанализов показали ассоциацию более высокого ИМТ, увеличенной окружности талии или увеличенного соотношения между талией и бедрами с наличием тяжелого эрозивного эзофагита [7, 13]. Пациенты с центральным ожирением независимо от массы тела имеют повышенный риск развития эрозивного эзофагита по сравнению с группой людей с низкой массой тела (ОР 1,87; 95% ДИ 1,51-2,31). Напротив, ожирение с увеличенной окружностью бедер имеет обратно пропорциональную связь с эрозивным эзофагитом и пищеводом Барретта. Аналогично ожирение способствует прогрессированию СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [15].

Пищевод Барретта. Метаплазия Барретта — это замена нормального плоского эпителия дистальной части пищевода специализированным кишечным столбчатым эпителием. Пищевод Барретта, как правило, является следствием хронической ГЭРБ и предрасполагающим фактором развития аденокарциномы пищевода. В нескольких исследованиях показана ассоциация между ожирением, окружностью талии и метаболическим синдромом с пищеводом Барретта [12]. Кроме того, ИМТ и окружность талии могут быть косвенными факторами риска формирования пищевода Барретта из-за их связи с ГЭРБ. Потенциальными механизмами развития являются более высокие уровни лептина, снижение содержания низкомолекулярного адипонектина и повышение уровня цитокинов, которые опосредуют хроническое воспаление [36, 38].

Недавнее исследование по типу «случай-контроль» при участии больных с впервые установленным диагнозом «пищевод Барретта» и участников двух контрольных групп (ГЭРБ и общая популяция), сопоставимых по возрасту, полу и региону проживания, показало, что более высокие



С.М. Ткач

уровни грелина связаны с повышенным риском развития пищевода Барретта среди общей популяции. Напротив, лептин прямо коррелировал с частыми симптомами ГЭРБ, но обратнo пропорционально — с риском развития пищевода Барретта среди групп с ГЭРБ [41].

Аденокарцинома пищевода. Участились случаи развития аденокарциномы пищевода, и это объясняется увеличением распространенности пищевода Барретта, эрозивного эзофагита и ГЭРБ, которые связаны с ожирением в целом и висцеральным ожирением в частности. У пациентов с пищеводом Барретта ожирение напрямую связано с прогрессированием аденокарциномы. Более высокие уровни лептина и более низкие — адипонектина были предложены в качестве маркеров прогрессирования и предрасположенности к аденокарциноме [37]. В метаанализе 2488 случаев аденокарциномы пищевода установлена ее прямая связь с ожирением и у мужчин, и у женщин (ОР 2,4; 95% ДИ 1,9-3,2 против ОР 2,1; 95% ДИ 1,4-3,2 соответственно) [23]. Риск аденокарциномы пищевода также был выше по мере увеличения центрального ожирения (ОР 2,51; 95% ДИ 1,56-4,04) по сравнению с таковым при нормальном ИМТ [38].

Молекулярные механизмы, связывающие ожирение, метаболический синдром и аденокарциному пищевода, достаточно хорошо изучены. К ним, в частности, относится повышение уровня инсулина и инсулиноподобного фактора роста. Имеются данные о том, что инсулиноподобные факторы роста-1 и -2 индуцировали повышенный ангиогенез и пролиферацию клеток, уменьшали апоптоз и повышали уровень цитокинов, вторичных по отношению к спровоцированному ожирением хроническому воспалению с индукцией фактора роста эндотелия сосудов, уменьшением адипонектина и повышением уровня лептина [21]. Лептин стимулирует клеточную пролиферацию путем активации рецептора эпидермального фактора роста. Он также ингибирует апоптоз в клетках пищевода. Гистопатологические исследования у пациентов с ожирением и аденокарциномой пищевода показали повышенную экспрессию рецепторов лептина и адипонектина в опухолях пищевода [38].

Желудок

Физиология желудка и его нейрогормональная регуляция при ожирении изменяются. Однако неясно,

являются ли аномалии желудочной функции причиной или последствием ожирения. Ожирение также связано с симптомами, которые могут возникать со стороны желудка, такими как боль в верхней части живота, тошнота, рвота, а также с развитием гастрита [8].

Физиология моторики желудка. С помощью неинвазивных подходов изучены количественные изменения в физиологии функций желудка. S. Дельгадо-Арос и соавт. показали наличие в широком спектре ИМТ связи между более высоким ИМТ и большим объемом желудка при уменьшении насыщаемости [16]. Клиническое исследование, осуществленное учеными из клиники Мэйо, с участием 509 пациентов по спектру ИМТ подтвердило, что ожирение связано с уменьшением насыщаемости, а более высокий ИМТ ассоциировался с большим объемом желудка и ускоренной эвакуацией из него твердых веществ и жидкостей.

Эрозивный гастрит — это воспаление (острое или хроническое) слизистой оболочки желудка, которое нередко приводит к изъязвлению и кровотечению. Ожирение является фактором риска развития эрозивного гастрита, язв желудка и двенадцатиперстной кишки [45]. Сообщается, что соотношение низкого уровня адипонектина с эрозивным гастритом не зависит от ИМТ или наличия инфекции *Helicobacter pylori* [8].

Рак желудка (РЖ). Ожирение считается провоспалительным, прокарциногенным состоянием и признается важным потенциально модифицируемым фактором риска развития рака, включая РЖ. Различные метаанализы сообщают о связи ожирения (высокий ИМТ) с РЖ и, в частности, с раком кардиального отдела желудка. Остается неясным, связано ли ожирение с инфекцией *H. pylori*. Ожирение может ускорить опосредованный *H. pylori* желудочный карциногенез.

В одной из публикаций, посвященной взаимосвязи между ИМТ и раком кардии желудка, сообщалось, что метаанализ проведенных в Италии исследований подтвердил прямую корреляцию избыточной массы тела и ожирения с онкопатологиями. Но при этом не было выявлено существенной разницы в половой принадлежности участников исследования и регионе их проживания. Другой метаанализ подтвердил гипотезу о том, что более длительное воздействие эстрогенного фактора (как яичникового, так и экзогенного происхождения) может снизить риск развития РЖ [8, 10, 33].

Тонкая кишка

Тонкая кишка является местом, где происходит переваривание и всасывание большинства питательных веществ. Раньше считалось, что тонкая кишка играет пассивную роль, просто поглощая лишние калории, потребляемые тучными людьми. Желчные кислоты играют критически важную роль в поглощении жиров. Рассмотрение роли желчных кислот в метаболической регуляции и терапевтических подходах к ожирению и метаболическому синдрому выходит за рамки данной статьи. Однако нет никаких доказательств того, что синтез желчных кислот или их энтерогепатическая циркуляция при ожирении изменяются. Но существуют доказательства того,

что тонкая кишка может адаптировать свои абсорбирующие функции для 3 классов макронутриентов следующим образом:

- способность абсорбции липидов адаптируется к содержанию жира в рационе, особенно посредством координированной индукции липидосвязывающих белков, участвующих в абсорбции длинноцепочечных ЖК в кишечнике, а также их поглощении, обмене и повторной сборке в хиломикроны;

- потребление энергии от инфузии гидролизата интрадуоденального сывороточного белка, как правило, выше у пациентов с ожирением, чем с низкой массой тела;

- при морбидном ожирении поглощение глюкозы в проксимальном кишечнике ускоряется, и это связано с повышенной экспрессией SGLT-1. Повышенная абсорбция глюкозы в проксимальной кишке может predispose к ожирению и развитию СД 2 типа [30].

Хотя изменения в физиологии тонкого кишечника могут позволить большую абсорбционную способность, вполне вероятно, что абсорбция в тощей кишке приспособляется к чрезмерному потреблению калорий, связанному с ожирением, что приводит к более быстрому поглощению без увеличения энергии поглощения.

Диарея. Распространенность диареи у пациентов с ожирением, как это ни странно, выше по сравнению с людьми с низкой массой тела [28]. Опрос 2660 человек показал, что распространенность диареи у людей с ожирением составляет 30% против 17% у людей с нормальной массой тела (ОР 2,7; 95% ДИ 1,1-6,8) [8]. В ходе эпидемиологического исследования во Франции функциональная диарея у более чем 35 тыс. человек ассоциировалась с повышенным ИМТ у женщин (ОР 1,05; 95% ДИ 1,03-1,07), но не у мужчин. В Швеции у 1001 пациента диарея (ОР 2,2; 95% ДИ 1,38-3,86), неотложные позывы к дефекации (ОР 1,60; 95% ДИ 1,04-2,47) и ночные неотложные позывы к дефекации (ОР 2,57; 95% ДИ 1,33-4,98) чаще наблюдались именно у людей с ожирением [8].

Более высокая распространенность диареи может быть связана с несколькими потенциальными механизмами, обусловленными ожирением: изменением уровня желчных кислот, приводящим к хологенной диарее, ускоренным транзитом по толстой кишке, увеличением проницаемости слизистой оболочки или воспалением кишечника, о чем свидетельствуют повышенные уровни фекального кальпротектина [35]. Лекарства, используемые пациентами с избыточной массой тела, такие как метформин, для лечения СД 2 типа или синдрома поликистозных яичников, также могут вызывать диарею [6].

Целиакия развивается при нарушении иммунного ответа на глютен у генетически восприимчивых лиц и в основном поражает тонкую кишку. Типичная манифестация включает потерю массы тела, диарею и нарушения всасывания. Как ни парадоксально, распространенность целиакии у людей с ожирением растет. Распространенность ожирения у пациентов с недавно диагностированной целиакией варьирует от 39 до 44% [42].

Толстая кишка

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Язвенный колит и болезнь Крона (БК) — это аутоиммунные нарушения, которые в основном нацелены на толстую кишку или толстую и тонкую кишку (БК). В исследовании по типу «случай-контроль» зафиксирована U-образная ассоциация между ИМТ и БК. У пациентов со слишком малой или избыточной массой тела БК развивалась чаще [8]. Эти данные не были подтверждены в европейском метаанализе 24 когортных исследований с участием 1442 взрослых пациентов с ВЗК и 2059 здоровых добровольцев. Также в указанной работе не была определена ассоциация между ожирением и ВЗК. Исследования показали, что ожирение было менее распространено у пациентов с БК (ОР 1,88; 95% ДИ 2,77-1,00) и у больных язвенным колитом [9]. Однако у детей распространенность ожирения при ВЗК была сопоставима с таковой в общей детской популяции, а у детей с ожирением ВЗК протекали более тяжело, чем у детей с нормальной массой тела. В последнем исследовании также показано, что лечение кортикостероидами может быть усугубляющим фактором во взаимосвязи между ожирением и ВЗК, потому что терапия стероидами predispose к развитию ожирения [18].

Запор. В проведенном в США эпидемиологическом исследовании выявлено, что в компактно проживающей группе лиц связь между ожирением и запором сомнительна, хотя существует более высокая распространенность запоров у тучных людей. Это не подтверждено в других крупных когортных исследованиях [8]. У детей запор, не ассоциированный с синдромом раздраженной толстой кишки, чаще встречается при ожирении [43].

Дивертикулярная болезнь. Ожирение связано с более высоким риском развития дивертикулеза, а также с увеличением числа дивертикулов, дивертикулярного кровотечения и рецидивирующего дивертикулита [22].

Полипы толстой кишки. Существует 3 основных типа полипов в толстой кишке: аденоматозные, зубчатые и гиперпластические. Аденомы и зубчатые полипы predispose к раку толстой кишки. В нескольких исследованиях зафиксировано увеличение распространенности аденоматозных полипов у больных с высоким ИМТ (ОР 2,1; 95% ДИ 1,4-2,3). Эта связь была сильнее у женщин (ОР 4,42; 95% ДИ 1,53-12,78), чем у мужчин (ОР 1,26; 95% ДИ 0,52-3,07). Сегодня увеличение массы тела рассматривается как еще один фактор риска развития аденомы (ОР 2,3; 95% ДИ 1,25-4,22) [34]. Связь более высокого ИМТ и аденоматозных полипов толстой кишки подтверждена и в других когортных и популяционных группах [4].

Колоректальный рак (КРР) занимает 4-е место по частоте и 2-е — в качестве ведущей причины смертности от рака. Несколько метаанализов, включивших более чем 70 тыс. случаев, показали, что ожирение является фактором риска КРР [20]. При каждом увеличении ИМТ на 5 кг/м² риск развития КРР повышается на 18% [24]. Связь ожирения и КРР более выражена у мужчин (ОР 1,24; 95% ДИ 1,20-1,28), чем у женщин (ОР 1,09; 95% ДИ 1,04-1,12) [29, 32].

Связь ожирения с КРР, вероятно, многофакторная: вследствие изменения уровней лептина, адипонектина, вторичных желчных кислот, кишечного микробиома и резистентности к инсулину; эта взаимосвязь широко рассмотрена во многих исследованиях [3].

Инфекция *Clostridium difficile*. В ретроспективном исследовании состояния 6800 госпитализированных больных, проведенном в Израиле, сопоставили данные 148 пациентов с инфекцией *C. difficile* и 148 госпитализированных, находившихся под контролем. Высокий ИМТ (ОР 1,196; 95% ДИ 1,12-1,27) был в значительной степени связан с инфекцией *C. difficile* [5]. Для проверки этой взаимосвязи необходимы дополнительные исследования.

Печень

Печень занимает центральное место в регуляции обмена веществ и часто становится органом-мишенью при ожирении, что проявляется неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Именно НАЖБМ в настоящее время — наиболее распространенное хроническое заболевание, поразившее приблизительно 30% мировой популяции [26]. Популяционные исследования показали прямую корреляцию между ожирением и НАЖБП, предполагая общие патогенетические механизмы. Кроме того, в группах пациентов повышенного риска, таких как больные СД или с сопутствующим метаболическим синдромом, регистрируется значительно более высокая частота НАЖБП ($\geq 70\%$) [8]. Ожирение также является фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), причем этот риск может возникнуть независимо от наличия НАЖБП [24].

НАЖБП представляет собой гетерогенное расстройство, охватывающее 2 широкие, прежде всего гистологические, категории: изолированный стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Цирроз печени, развивающийся вследствие НАСГ, остается третьим по частоте ведущим показанием для трансплантации органа [8]. Патогенез НАЖБП включает в себя сложное взаимодействие пищевых перегрузок, метаболических, микробных и генетических факторов. Накопление жира в печени связано с калорийной перегрузкой и эктопическим накоплением триглицеридов в этом органе, хотя другие виды липидов, включая сфинго- и фосфолипиды, также накапливаются в гепатоцитах. Липолиз жировой ткани обеспечивает избыток свободных ЖК, которые впоследствии эстерифицируются с образованием триглицеридов в печени. Свой вклад вносят также липогенез *de novo* и диетический жир. Аномальное накопление липидов способствует липотоксичности и повреждению органа-мишени, что приводит к инсулинорезистентности и еще более усугубляет стеатоз печени. Кроме того, повышается уровень окисления ЖК и отмечается очень низкая концентрация липопротеинов [8].

Пациенты с НАЖБП подвержены риску развития фиброза и цирроза. По оценкам, 20% пациентов с НАСГ и $< 5\%$ — с изолированным стеатозом достигают стадии фиброза и цирроза [40].

Продолжение на стр. 36.

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Український научно-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України; Л.О. Онищук, Т.В. Черверда, кафедра внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. А.А. Богомольця, г. Київ

Гастроэнтерологические осложнения ожирения

Продолжение. Начало на стр. 34.

Подсчитано, что у лиц с НАСГ фиброз может достигать I стадии примерно через 7 лет, в то время как с изолированным стеатозом — примерно через 14. Вероятно, у пациентов с изолированным стеатозом, который прогрессировал в фиброз, в действительности было низкоинтенсивное воспаление печени, что оказывалось недостаточным для диагностических критериев НАСГ. Значительная часть (30-60%) пациентов с подтвержденным при биопсии НАСГ может иметь нормальные уровни трансаминаз в сыворотке крови, это говорит о необходимости разработки более надежных биомаркеров болезни и высокого уровня клинической бдительности для выявления НАЖБП в группах риска. НАЖБП повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии и ГЦК, а НАСГ — риск летального исхода, связанного с заболеваниями печени.

Терапевтические варианты при НАЖБП предусматривают лечение ожирения, воспаления печени и фиброза. Первая категория включает уменьшение массы тела за счет снижения калорийности и увеличения физической активности, а также бариатрических процедур [44]. У пациентов с НАСГ гистологические улучшения стеатоза, баллонирования гепатоцитов, воспаления и фиброза наблюдались при уменьшении массы тела не менее чем на 5%. Наибольшая коррекция фиброза отмечена у пациентов, чья масса тела была снижена на $\geq 10\%$. Эффективность бариатрической хирургии в улучшении гистологических особенностей НАСГ, включая исчезновение стеатоза, уменьшение апоптоза гепатоцитов и реверсивный фиброз печени, была показана в нескольких исследованиях [8].

Роль желчных кислот в улучшении течения НАСГ после бариатрической хирургии является темой активных исследований. Пиоглитазон, витамин Е и обетихоловая кислота продемонстрировали свою эффективность, однако ни один из этих препаратов пока не получил одобрения Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA). Несколько других фармакологических агентов для лечения НАСГ, воздействующих на стеатоз, воспаление или пути фиброза, находятся в стадии клинических испытаний.

ГЦК. Ожирение и НАЖБП сопровождаются повышенным риском развития ГЦК, наиболее распространенного первичного рака печени [28]. Метаанализ 11 когортных исследований определил, что избыточная масса тела (ОР 1,17; 95% ДИ 1,02-1,34) и ожирение (ОР 1,89; 95% ДИ 1,51-2,36) повышали риск развития ГЦК. Кроме того, отдельные исследования показали больший риск смерти от ГЦК при ИМТ $>35 \text{ кг/м}^2$ (ОР 4,5 у мужчин и 1,68 у женщин) [24]. В анализе регистра эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов в США с 2004

по 2009 год НАЖБП была третьей наиболее распространенной основной причиной ГЦК после хронического гепатита С и алкогольной болезни печени. Это исследование показало 9% ежегодное увеличение заболеваемости ГЦК, связанное с НАСГ [28]. Сопутствующее ожирение приводит к неблагоприятному прогнозу и влияет на ответ организма на терапию, а также снижает выживаемость [27]. Учитывая высокую экономическую составляющую лечения ГЦК и растущие темпы развития заболеваний, ассоциированных с НАСГ, эта проблема является одной из наиболее социально-значимых для общественного здравоохранения.

Желчный пузырь

Ожирение напрямую влияет на развитие желчнокаменной болезни [28]. У пациентов с ожирением более высокая частота холелитиаза, холецистита и уровень холестерина, чем у людей с низкой массой тела. Рассматривая взаимосвязь ожирения с желчнокаменной болезнью, также следует учитывать абдоминальное ожирение, гиперинсулинемию, резистентность к инсулину, гиперлептинемию, гиперлипидемию и нарушения моторики желчного пузыря [8]. По данным метаанализа, риск развития заболеваний желчного пузыря у мужчин с избыточной массой тела равняется 1,63 (95% ДИ 1,42-1,88), с ожирением — 2,51 (95% ДИ 2,16-2,91). У женщин соответствующие показатели составили 1,44 (95% ДИ 1,05-1,98) для избыточной массы тела и 2,32 (95% ДИ 1,17-4,57) — для ожирения [17]. Окружность талии также является фактором риска развития заболеваний желчного пузыря независимо от ИМТ.

Поджелудочная железа

Ожирение и жировая инфильтрация поджелудочной железы (ПЖ) играют значимую роль в ее эндокринной дисфункции, которая, в свою очередь, приводит к развитию СД 2 типа [25]. Ожирение также служит фактором риска панкреатита и рака ПЖ (РПЖ).

Острый панкреатит (ОП) — это воспаление ПЖ, которое может варьировать от легкого до фульминантного. Ожирение ассоциировано с более тяжелым ОП, а смертность при тяжелом некротизирующем панкреатите достигает 20%. В ходе метаанализа данных пациентов с ожирением выявлено: повышенный риск развития ОП (ОР 2,20; 95% ДИ 1,82-2,66), более высокий риск локальных (ОР 2,68; 95% ДИ 2,09-3,43) и системных (ОР 2,14; 95% ДИ 1,42-3,21) осложнений, а также более высокий риск госпитальной смертности (ОР 2,59; 95% ДИ 1,66-4,03) по сравнению с таковыми у лиц с низкой массой тела [11].

РПЖ занимает 9-е место по частоте среди злокачественных образований других локализаций в мировой популяции [28]. Согласно результатам нескольких метаанализов, обнаружена связь между повышением ИМТ или абдоминальным ожирением

и возникновением аденокарциномы ПЖ. Так, у женщин риск развития РПЖ возрастал на 10%, а у мужчин — на 13% для каждого повышения ИМТ на 5 кг/м^2 (95% ДИ 1,04-1,22). Кроме того, на каждые дополнительные 10 см окружности талии риск развития РПЖ повышался на 11% (ОР 1,11; 95% ДИ 1,05-1,18) [2].

Выводы

Увеличение распространенности желудочно-кишечных заболеваний среди популяции западноевропейских стран может быть обусловлено ростом распространенности ожирения. Поэтому важно учитывать роль избыточной массы тела и ожирения, в первую очередь висцерального, в развитии гастроэнтерологических заболеваний. Следовательно, у всех пациентов с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта или аномальной функцией печени необходимо определять ИМТ и измерять окружность талии.

Литература

- Anggiansah R., Sweis R., Anggiansah A. et al. The effects of obesity on oesophageal function, acid exposure and the symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37: 555-563.
- Aune D., Greenwood D., Chan D. et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response metaanalysis of prospective studies. *Ann Oncol.* 2012; 23: 843-852.
- Bardou M., Barkun A.N., Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut* 2013; 62: 933-947.
- Ben Q., An W., Jiang Y. et al. Body mass index increases risk for colorectal adenomas based on metaanalysis. *Gastroenterology* 2012; 142: 762-772.
- Bishara J., Farah R., Mograbi J. et al. Obesity as a risk factor for Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis.* 2013; 57: P. 489-493.
- Bouchoucha M., Uzzan B., Cohen R. Metformin and digestive disorders. *Diab Metab.* 2011; 37: 90-96.
- Cai N., Ji G.Z., Fan Z.N. et al. Association between body mass index and erosive esophagitis: a metaanalysis. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 2545-2553.
- Camilleri M., Malhi H., Acosta A. Gastrointestinal Complications of Obesity. *Gastroenterology* 2017; 152: 1656-1670.
- Chan S., Luben R., Olsen A. et al. Body mass index and the risk for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from a European Prospective Cohort Study (The IBD in EPIC Study). *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 575-582.
- Chen Y., Liu L., Wang X. et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a metaanalysis of a population with more than 10 million from 24 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22: 1395-1408.
- Chen S., Xiong G., Wu S. Is obesity an indicator of complications and mortality in acute pancreatitis? An updated metaanalysis. *J Dig Dis.* 2012; 13: 244-251.
- Cook M., Greenwood D., Hardie L. et al. A systematic review and metaanalysis of the risk of increasing adiposity on Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 292-300.
- Corley D., Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 2619-2628.
- Ct Daigneault J., Leclerc P., Joubert J. et al. High prevalence of esophageal dysmotility in asymptomatic obese patients. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 28: 311-314.
- De Groot N., Burgerhart J., Van De Meeberg P. et al. Systematic review: the effects of conservative and surgical treatment for obesity on gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30: 1091-1102.
- Delgado-Aros S., Camilleri M., Castillo E. et al. Effect of gastric volume or emptying on meal-related symptoms after liquid nutrients in obesity: a pharmacologic study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3: 997-1006.
- Dittrick G., Thompson J., Campos D. et al. Gallbladder pathology in morbid obesity. *Obes Surg.* 2005; 15: 238-242.

- Dong J., Chen Y., Tang Y. et al. Body mass index is associated with inflammatory bowel disease: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2015; 10: e0144872.
- Hampel H., Abraham N., El Serag H. Metaanalysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med.* 2005; 143: 199-211.
- Harriss D.J., Atkinson G., George K. et al. Lifestyle factors and colorectal cancer risk (1): systematic review and metaanalysis of associations with body mass index. *Colorectal Dis.* 2009; 11: 547-563.
- Howard J., Beddy P., Ennis D. et al. Associations between leptin and adiponectin receptor upregulation, visceral obesity and tumour stage in oesophageal and junctional adenocarcinoma. *Br J Surg.* 2010; 97: 1020-1027.
- Kopylov U., Ben Horin S., Lahat A. et al. Obesity, metabolic syndrome and the risk of development of colonic diverticulosis. *Digestion* 2012; 86: 201-205.
- Kubo A., Corley D. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and metaanalysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15: 872-878.
- Larsson S., Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a metaanalysis of cohort studies. *Br J Cancer.* 2007; 97: 1005-1008.
- Lee J., Kim S., Jun D. et al. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 1869-1875.
- Loomba R., Sanyal A.J. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10: 686-690.
- Margini C., Dufour J.F. The story of HCC in NAFLD: from epidemiology, across pathogenesis, to prevention and treatment. *Liver Int.* 2016; 36: 317-324.
- Moayyedi P. The epidemiology of obesity and gastrointestinal and other diseases: an overview. *Dig Dis Sci.* 2008; 53: 2293-2299.
- Moghaddam A.A., Woodward M., Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a metaanalysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16: 2533-2547.
- Nguyen N.Q., Debreceni T.L., Bambrick J.E. et al. Accelerated intestinal glucose absorption in morbidly obese humans: relationship to glucose transporters, incretin hormones, and glycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 968-976.
- Nilsson M., Johnsen R., Ye W. et al. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA* 2003; 290: 66-72.
- Ning Y., Wang L., Giovannucci E.L. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev.* 2010; 11: 19-30.
- Nordenstedt H., Zheng Z., Cameron A. et al. Postmenopausal hormone therapy as a risk factor for gastroesophageal reflux symptoms among female twins. *Gastroenterology* 2008; 134: 921-928.
- Omata F., Deshpande G.A., Ohde S. et al. The association between obesity and colorectal adenoma: systematic review and metaanalysis. *Scand J Gastroenterol.* 2013; 48: 136-146.
- Poullis A., Foster R., Shetty A. et al. Bowel inflammation as measured by fecal calprotectin: a link between lifestyle factors and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13: 279-284.
- Rubenstein J., Kao J., Madanick R. et al. Association of adiponectin multimers with Barrett's esophagus. *Gut* 2009; 58: 1583-1589.
- Ryan A., Duong M., Healy L. et al. Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: epidemiology, etiology and new targets. *Cancer Epidemiol.* 2011; 35: 309-319.
- Singh S., Sharma A., Murad M. et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and metaanalysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11: 1399-1412.
- Singh M., Lee J., Gupta N. et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. *Obesity* 2013; 21: 284-290.
- Singh S., Allen A.M., Wang Z. et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and metaanalysis of paired biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13: P. 643-654, e19; quiz e39-40.
- Thomas S.J., Almers L., Schneider J. et al. Ghrelin and leptin have a complex relationship with risk of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci.* 2016; 61: P. 70-79.
- Tucker E., Rostami K., Prabhakaran S. et al. Patients with coeliac disease are increasingly overweight or obese on presentation. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012; 21: 11-15.
- vd Baan Slootweg O., Liem O., Bekkali N. et al. Constipation and colonic transit times in children with morbid obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52: 442-445.
- Vilar Gomez E., Martinez Perez Y., Calzadilla Bertot L. et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 367-378, e5.
- Yamamoto S., Watabe K., Takehara T. Is obesity a new risk factor for gastritis? *Digestion* 2012; 85: 108-110.

М.Л. Кирилюк, д. мед. н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Синдром гіперпролактинемії: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, сучасне лікування

У 2016 році в журналі «Репродуктивна ендокринологія» було опубліковано Національний консенсус щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією. Із повагою до всіх авторів консенсусу хочу наголосити, що під час його розробки не було враховано думку фахівців-нейроендокринологів відділу нейроендокринології та загальної ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (м. Київ) та Інституту проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України (м. Харків). Хоча в цілому Консенсус базується на An Endocrine Society Clinical Practice Guideline 2011 року, він містить дискусійні питання, які треба обговорювати до формування Протоколу щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією.

Нижче у вигляді лекції представлено рекомендації Міжнародного ендокринологічного товариства із доповненнями автора й обговоренням деяких положень Національного консенсусу щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією.

Фізіологія

Пролактин є білковим гормоном, який продукується аденоцитами (лактотрофами) гіпофіза. Основна форма пролактину, що циркулює у крові, — поліпептидний ланцюг, складений 199 амінокислотними залишками, зв'язаними трьома дисульфідними містками, з молекулярною масою 23 кДа. Секреція пролактину постійно гальмується гіпоталамічним дофаміном, що потрапляє у ворітну вену гіпофіза та зв'язується з дофаміновими рецепторами 2 типу (D2-рецепторами) на лакотрофах. Синтез і секреція пролактину посилюються під дією естрогенів, тиреотропін-рилізінг-гормона (ТРГ), епідермального чинника росту й антагоністів рецепторів дофаміну. Перші описи характерної для гіперпролактинемії картини трапляються ще у працях стародавніх авторів. А 1953 року J. Argonz і E.B. del Castillo висунули припущення, що у пацієнтів із галактореєю та аменореєю виробляється надлишок особливого гормону. Пролактин уперше було виділено 1970 року завдяки розробці методу радіоімунного аналізу (RIA), що дало змогу вважати гіперпролактинемію окремим захворюванням і відрізняти пухлини, які секретують пролактин, від аденом, що не функціонують (гормонально неактивних пухлин).

Епідеміологія

Згідно з опублікованими 2011 року даними частота симптоматичних пролактином варіює від 6–10 до 50 випадків на 100 тис. населення. За результатами аналізу великої вибірки даних (1607 пацієнтів, які отримували лікування із приводу гіперпролактинемії), розрахункова середня поширеність патології серед чоловіків становила приблизно 10 на 100 тис., у жінок — 30 на 100 тис., при цьому пік поширеності припадає на жінок віком 25–34 роки. Натомість реальна поширеність уражених випадків гіперпролактинемії становить 20 на 100 тис. серед чоловіків і 90 на 100 тис. серед жінок. Реєстрована захворюваність на гіперпролактинемію серед жінок віком 25–34 роки становить 23,9 випадку на 100 тис. на рік. За іншими даними, поширеність гіперпролактинемії серед чоловіків у популяції — 0,07%, а у жінок вона трапляється у 7 разів частіше.

У кожному четвертому спостереженні пацієнток із вторинною аменореєю виявляється пролактинома. Пролактиноми становлять 27–32% усіх оперованих пухлин гіпофіза, а в осіб віком до 20 років — до 86%. Раніше тривалий час 63,5% жінок із пролактиномою й 65% жінок із прооперованою макропролактиномою приймали пероральні контрацептиви. До 15–20% чоловічого чинника неплідності у шлюбі асоційовано з підвищенням рівня пролактину. Гіперпролактинемія трапляється в 4–20% пацієнтів з еректильною дисфункцією.

Пролактинома є не лише найбільш поширеною пухлиною гіпофіза, а й пухлиною, що найчастіше рецидивує (13,3% випадків). Вік пацієнтів із пролактиномою становить 2–80 років, пік її розвитку — дітородний вік. У дитячому або підлітковому віці пролактиноми трапляються зрідка.

Етіологія

У нормі пролактин індукує і підтримує лактацію після пологів. Зростання рівня пролактину можуть викликати різні фізіологічні стани: вагітність, годування груддю, стрес, фізичне навантаження, сон, прийом низки медикаментів (табл. 1).

Таблиця 1. Етіологія гіперпролактинемії
Фізіологічна
Статевий акт, оргазм, тривале подразнення сосків (рефлекторна)
Фізичне навантаження
Лактація
Вагітність
Сон
Білкова їжа (у тому числі у складі безвуглеводної дієти)
Стрес (у тому числі венопункція, гіпоглікемія)
Фармакологічна
Анестетики
Протисудомні
Антигіпертензивні (верапаміл)
Холінергічні агоністи/холіноміметики
Інгібітори синтезу дофаміну в гіпоталамусі: адренолітики/симпатолітики, резерпін, метилдопа, леводопа
Блокатори/антагоністи дофамінових рецепторів: метоклопрамід, домперидон
Нейролептики/антипсихотичні препаати: фенотіазини, бутирофенони, атипичні антипсихотичні препарати
Антидепресанти: трициклічні (амітриптилін) і тетрациклічні, інгібітори моноамінооксидази (МАО), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (ІЗЗС) та ін.
Естрогени: прийом оральних контрацептивів і їх відміна
Блокатори H ₂ -гістамінових рецепторів (?)
Опіати та антагоністи опіатів
Кокаїн
Амфетаміни
Інгібітори протеази (?)
Нейропептиди
Патологічна
Пошкодження стебла гіпоталамо-гіпофізарної системи
Гранульоми, інфільтрація (саркоїдоз, гістіоцитоз Х, туберкульоз)
Опромінення гіпоталамуса і гіпофіза
Кіста кишені Ратке
Черепно-мозкова травма із перетинанням гіпофізарної ніжки, операції на супраселярній ділянці
Пухлини: краніофарингіома, гермінома, метастази в гіпоталамус, менингіома, супраселярний ріст пухлин гіпофіза
Гіпофізарна
Пролактинома
Ідіопатична гіперпролактинемія
Макропролактинемія
Акромегалія
Лімфоцитарний гіпофізит або параселярні пухлини гіпофіза
Макроаденома (із компресією хіазми)
Мікст-пухлина гіпофіза, що продукує пролактин і соматотропний гормон
Інтраселярна кіста
Синдром «порожнього» турецького сідла
Операція на гіпофізі
Травма гіпофіза
Системні захворювання та розлади
Первинний нелікований декомпенсований гіпотиреоз із вторинним (гіперпролактинемічним) гіпогонадизмом (синдром Ван Біка-Росса-Хеннеса)
Синдром полікістозних яєчників
Нейрогенна транзиторна стимуляція лактотропних клітин унаслідок операції і/або травми грудної клітки
Оперізуючий лишай
Хронічна ниркова недостатність, гіпернефрома
Бронхогенний рак легенів
Опромінення голови
Несправжня вагітність
Примітка. Адаптовано за S. Melmed і D. Weinberg (2008), M. Molitch (2005) із додатками автора.



М.Л. Кирилюк

Найчастішою причиною непухлинної гіперпролактинемії є застосування лікарських препаратів (метоклопрамід, фенотіазини, бутирофенони, рісперидон, сульпірид, домперидон, верапаміл і зрідка — ІЗЗС). Найчастіше гіперпролактинемію викликають нейролептики/антипсихотики. Серед пацієнтів, які приймають типові антипсихотичні препарати (фенотіазини або бутирофенони), у 40–90% випадків спостерігається гіперпролактинемія, на тлі лікування рісперидоном — у 50–100%. Причиною цього є антидофаміновий ефект цих медикаментів. За індукованої ліками гіперпролактинемії рівень пролактину після приймання препарату зростає повільно і переважно повертається до нормальних значень упродовж 3 діб після відміни препарату. За деяких варіантів побудови гена дофамінового D2-рецептора гіперпролактинемічний ефект зазначених препаратів може посилюватися. Є відомості, що у групі із 106 пацієнтів, які отримували антипсихотики, гіперпролактинемія спостерігалася у 81, 35, 29 і 38% осіб, які приймали рісперидон, оланзапін, зипразидон і типові антипсихотики відповідно.

Верапаміл викликає гіперпролактинемію у 8,5% випадків, переважно внаслідок блокування гіпоталамічного дофаміну. Опіати і кокаїн, впливаючи на Х-рецептори, спричиняють легку гіперпролактинемію. Роль естрогенів у її ініціації дискутується. У 12–30% жінок, які приймають оральні контрацептиви з високими дозами естрогенів, відбувається незначне підвищення рівня пролактину, однак цей факт рідко стає підставою для призначення терапії.

У деяких пацієнтів із первинним гіпотиреозом спостерігається помірна гіперпролактинемія. Тривалий перебіг захворювання без лікування взагалі або з неадекватним лікуванням може спричинювати гіперплазію гіпофіза, що імітує пухлину. Гіперпролактинемію і збільшення гіпофіза внаслідок порушення функції щитоподібної залози можна нівелювати шляхом застосування L-тироксину, більше того, останнє сприяє зниженню стимуляції лактотрофів ТРГ.

У пацієнтів із нирковою недостатністю також буває помірна гіперпролактинемія, викликана порушенням деградації пролактину в нирках і розладом центральної регуляції рівня пролактину. Гіперпролактинемія розвивається у третини пацієнтів із захворюваннями нирок через зниження кліренсу і посилення продукції гормону. Здійснення діалізу не впливає на рівень пролактину в сироватці крові, натомість після трансплантації нирки концентрація пролактину нормалізується. Гіперпролактинемія може поглиблювати прояви гіпогонадизму, характерні для хронічних захворювань нирок, і застосування агоністів дофаміну може сприяти відновленню статевої функції.

Оскільки секреція пролактину тонічно пригнічується дофаміном гіпоталамусу, деструкція або компресія гіпофізарної ніжки пухлиною гіпофіза, що не секретує пролактин, або іншим параселярним утворенням призводить до гіперпролактинемії. У пацієнтів із великими пухлинами гіпофіза, що не функціонують, краніофарингіомами або гранульоматозною інфільтрацією гіпоталамуса може розвиватися гіперпролактинемія внаслідок компресії гіпофізарної ніжки або пошкодження дофамінергічних нейронів. У хворих із гістологічно верифікованими макроаденомами гіпофіза, що не функціонують, граничним є рівень пролактину 94 мкг/л. Лікування агоністами дофаміну знижує рівень пролактину й поліпшує симптоматику в пацієнтів із компресією гіпофізарної ніжки, але не є методом лікування аденом гіпофіза, що не функціонують. У хворих із гіперпролактинемією важливо виключити наявність акромегалії, оскільки підвищення рівня пролактину спостерігається практично у половини пацієнтів із секретуючими соматотропний гормон пухлинами.

Продовження на стор. 38.

М.Л. Кирилюк, д. мед. н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Синдром гіперпролактинемії: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, сучасне лікування

Продовження. Початок на стор. 37.

Менш ніж у 10% пацієнтів з ідіопатичною гіперпролактинемією згодом виявляють мікроаденоми, але вони не часто прогресують до розмірів макроаденом. Спонтанна нормалізація рівня пролактину трапляється приблизно у 30% пацієнтів з ідіопатичною гіперпролактинемією. За даними аутопсій, приховані клінічно безсимптомні аденоми гіпофіза трапляються у приблизно 12% осіб у популяції.

Отже, у пацієнтів із симптоматичною нефізіологічною гіперпролактинемією рекомендується виключати насамперед медикаментозні причини підвищення рівня пролактину, наявність ниркової недостатності, гіпотиреозу, параселлярних пухлин.

Клініка

Незалежно від етіології гіперпролактинемія може супроводжуватися гіпогонадізмом, неплідністю, галактореєю або перебігати безсимптомно. Прولاктином також проявляються галактореєю (80%), сексуальною дисфункцією, порушенням фертильності, а також зменшенням мінеральної щільності кісток. Втрата кісткової тканини при гіперпролактинемії відбувається вторинно через опосередковане цим станом зниження секреції статевих гормонів. У жінок із гіперпролактинемією щільність кісткової тканини у хребті знижується на 25% і не завжди відновлюється після нормалізації рівня пролактину. У дівчаток гіперпролактинемія найчастіше проявляється порушеннями менструальної функції та галактореєю, у хлопчиків — затримкою статевого розвитку та гіпогонадізмом.

Хоча у багатьох пацієнтів індукована ліками гіперпролактинемія перебігає безсимптомно, у деяких жінок вона все-таки може супроводжуватися галактореєю й аменореєю, а в чоловіків проявлятися зниженням лібідо, інфертильністю й еректильною дисфункцією. Є також повідомлення про підвищений ризик втрати маси кісткової тканини на тлі гіперпролактинемії, індукованої антипсихотичними засобами.

У пацієнтів із макроаденомами гіпофіза можуть переважати неврологічні скарги — головний біль, запаморочення, ознаки ураження черепно-мозкових нервів. Прولاктинома може рости догори, досягаючи медіального краю зорового перехрестя і викликаючи верхньоквадрантну бітемпоральну геміанопсію, тоді як краніофарингіоми, стискаючи верхні краї зорового перехрестя, спричиняють нижньоквадрантну бітемпоральну геміанопсію. Подальший ріст будь-якої пухлини може призвести до цілковитої бітемпоральної геміанопсії.

Діагностика

Діагностика гіперпролактинемії є простою та ґрунтується на визначенні вмісту пролактину в сироватці крові, яке виконується за допомогою методу, що дає точні результати, а їх оцінка зазвичай не викликає труднощів у клінічних умовах. **Нормальні значення рівня пролактину для жінок є більшими, ніж для чоловіків, і мають не перевищувати 25 мкг/л.** Згідно із стандартом Всесвітньої організації охорони здоров'я 84/500 1 мкг/л (нг/мл) пролактину еквівалентний 21,2 мМО/л. Застосовуване раніше динамічне тестування секреції пролактину з використанням ТРГ, леводопи, номіфензину і домперидону вже не визнається таким, що має діагностичні переваги порівняно з одноразовим визначенням рівня пролактину в сироватці крові. Рівень пролактину понад 500 мкг/л свідчить про наявність макропролактиноми.

Індукована ліками гіперпролактинемія зазвичай супроводжується рівнем пролактину в межах 25–100 мкг/л, а підвищення його рівня >250 мкг/л зазвичай характерне для пролактиноми. Деякі лікарські препарати, такі як рисперидон, метоклопрамід і фенотіазини, можуть викликати підвищення рівня пролактину >200 мкг/л без наявності аденоми гіпофіза.

Навіть мінімальне підвищення рівня пролактину може свідчити про наявність пролактиноми, натомість при нормальному його рівні у першу чергу слід подумати про пухлину, що не продукує пролактин. Водночас наявність мікропролактиноми іноді може асоціюватися зі значним підвищенням рівня пролактину в крові. Первинне визначення рівня пролактину в сироватці слід

проводити без надмірного стресу під час венепункції, його можна виконувати у будь-який час доби. Зазвичай одноразового визначення досить для встановлення діагнозу гіперпролактинемії, проте за наявності сумнівів аналіз можна повторити в інший день із 15–20-хвилинним інтервалом для виключення пульсаторних коливань рівня пролактину.

Попри те що близько 85% циркулюючого пролактину представлено мономером (23,5 кДа), сироватка також містить ковалентно зв'язаний димер, «великий пролактин» і ще більшу за розміром полімерну форму — «великий-великий пролактин». Термін «макропролактинемія» застосовують до ситуації, коли циркулюючий пролактин представлений переважно сполукою з антипролактинними антитілами. Великі форми пролактину (макропролактин) мають меншу біологічну активність, тому запідозрити макропролактинемію можна за відсутності типових проявів гіперпролактинемії.

За відсутності комерційних реактивів, що визначають макропролактин, недорогим методом його виявлення у сироватці є преципітація з поліетиленгліколем. Ретроспективний аналіз даних пацієнтів із гіперпролактинемією виявив, що приблизно 40% із них мають макропролактинемію. Симптоматика гіперпролактинемії відсутня у відносно невеликої частки хворих на макропролактинемію, причому галакторея спостерігається у 20% випадків, аменорея — у 45%, аденома гіпофіза — у 20%. Оскільки макропролактинемія є частішою причиною гіперпролактинемії, рутинний скринінг на макропролактин дає змогу уникнути непотрібних діагностичних заходів і лікування. Через те що вірогідно відрізнити гіперпролактинемію від макропролактинемії за клінічними ознаками неможливо, пропонується проводити скринінг на макропролактинемію в усіх випадках безсимптомної гіперпролактинемії.

За наявності пролактиніном рівень пролактину в сироватці крові зазвичай відповідає розміру пухлини і змінюється відповідно до останнього. У більшості пацієнтів із вмістом пролактину понад 250 мкг/л є високою імовірність наявності пролактиноми. Утім, пролактинома може асоціюватися з будь-яким рівнем пролактину. Зазвичай рівень пролактину є вищим у пацієнтів із макро-, ніж із мікроаденомами. Із 46 чоловіків із пролактиномами рівень пролактину в сироватці крові був підвищеним у середньому до 99 мкг/л (16–385 мкг/л) у 12 пацієнтів із мікроаденомами і до 1415 мкг/л (387–67 900 мкг/л) у 34 пацієнтів із макроаденомами.

Макропролактиноми діаметром >10 мм зазвичай супроводжуються підвищенням рівня пролактину також >250 мкг/л. Зв'язок між рівнем пролактину і розміром пухлини не завжди є лінійним. Одна з можливих причин цього криється в «ефекті пастки» — лабораторному артефакті, що може спостерігатися на тлі високої концентрації пролактину, коли відбувається насичення антитіл у двобічному імунорадіометричному дослідженні. Вторинні (сигнальні) антитіла зв'язуються безпосередньо з надлишковим пролактином, що залишається у розчині, і таким чином стають менш доступними для пролактину, вже зв'язаного з первинними (сполученими) антитілами. Унаслідок цього на виході отримують хибно низькі значення пролактину. Тож у випадках, коли концентрація пролактину виходить значно нижчою за очікувану, рекомендується повторити аналіз із сироваткою, розведеною 1:100, для виключення потенційного «ефекту пастки» або після зв'язування з первинними антитілами провести вимивання надлишкового незв'язаного пролактину перед додаванням вторинних антитіл.

Помірне збільшення рівня пролактину може спостерігатися у пацієнтів із великими аденомами, що не функціонують, через зниження рівня дофаміну, який пригнічує секрецію пролактину нормальними лактотрофами, внаслідок дисфункції гіпофізарної ніжки.

У випадках, коли рівень пролактину в пацієнта з макроаденомою виявляється нижчим від очікуваного, також необхідно повторити визначення пролактину після розведення сироватки 1:100. Ця методика дає змогу уникнути «ефекту пастки» і диференціювати пролактиному від великої аденоми гіпофіза, що не функціонує. Через це рекомендується виключати зазначений артефакт у пацієнтів,

які мають макроаденому гіпофіза та нормальний або помірний підвищений рівень пролактину.

Отже, для встановлення діагнозу гіперпролактинемії рекомендується одноразове визначення вмісту пролактину у сироватці крові. Рівень пролактину понад норму підтверджує діагноз за умови, що венепункцію проведено без зайвого стресу для пацієнта. Для діагностики гіперпролактинемії не рекомендовано динамічне тестування секреції пролактину. У пацієнтів із безсимптомною гіперпролактинемією пропонується визначати макропролактин, а у разі невідповідності між великими розмірами пухлини гіпофіза і незначним підвищенням рівня пролактину слід здійснювати серійне розведення зразків, аби уникнути артефактів, що можуть траплятися у разі використання деяких імунорадіометричних тест-систем і давати хибно занижені результати.

Інструментальна діагностика. Після виключення потенційних вторинних причин гіперпролактинемії, у тому числі вагітності, виконується магнітно-резонансна томографія (МРТ) гіпоталамо-гіпофізарної ділянки. Сучасний протокол сканування гіпофіза передбачає динамічне 1,5Т МРТ із різними варіантами стандартних імпульсних послідовностей. Застосування 3,0Т МРТ дає змогу точніше верифікувати мікроаденоми гіпофіза і для динамічного спостереження за макроаденомами не є доцільним. Контрастування допомагає виявити наявну/потенційну гормонально активну пухлину і є важливим додатковим методом дослідження, що застосовується при проведенні диференціальної діагностики інциденталом гіпофіза. Комп'ютерна томографія вважається менш ефективною за МРТ у виявленні аденом малого розміру й діагностиці поширення пухлини, тому її застосовують лише у випадках, коли виконання МРТ є неможливим або протипоказаним.

Лікування

Лікування індукованої ліками гіперпролактинемії. Для пацієнтів із підозрою на індуковану ліками гіперпролактинемію і наявністю симптомів останньої пропонується відмінити підозрілий препарат на 3 дні або замінити його альтернативним із подальшим визначенням рівня пролактину в сироватці крові. Відміну або заміну антипсихотичних препаратів слід проводити лише після консультації з психіатром/невропатологом. Якщо препарат не можна відмінити, а поява гіперпролактинемії не збігається з початком застосування лікарського засобу, рекомендується проведення МРТ з метою диференційної діагностики між гіперпролактинемією, індукованою ліками, та симптоматичною гіперпролактинемією внаслідок об'ємного утворення гіпофіза або гіпоталамуса.

Пацієнти з індукованою ліками гіперпролактинемією мають обговорити зміни медикаментозної терапії зі своїм лікарем. На думку деяких авторів, за безсимптомного перебігу захворювання таким хворим не слід призначати спеціальне лікування. Першим етапом допомоги має стати відміна препарату, якщо це клінічно можливо. В іншому випадку слід замінити препарат на аналогічний, але такий, що не спричинює гіперпролактинемії. Це можуть бути препарати з меншою антидофаміновою активністю або арипіпразол — атипичний антипсихотик, що є одночасно дофаміновим агоністом і антагоністом. Такий підхід дасть змогу знизити рівень пролактину та зменшити пов'язані з гіперпролактинемією негативні ефекти.

На тлі тривалого гіпогонадізму або остеопорозу, зумовлених індукованою ліками гіперпролактинемією, у випадках неможливості відміни або заміни препарату необхідно розглянути можливість призначення препаратів естрогенів або тестостерону. У будь-якому разі рішення слід приймати, ґрутуючись на результатах зіставлення позитивного впливу препарату, його побічних ефектів і потенційних несприятливих наслідків тривалої гіперпролактинемії.

І все ж питання про необхідність лікування агоністами дофаміну пацієнтів з індукованою нейролептиками гіперпролактинемією залишається дискусійним. Дані деяких досліджень свідчать, що на тлі терапії агоністами дофаміну нормалізація рівня пролактину досягається лише у менш ніж 75% випадків, але може призводити до загострення психічного захворювання. Автори цих досліджень не рекомендують застосовувати агоністи дофаміну за гіперпролактинемії, спричиненої препаратами, які неможливо відмінити або замінити. Цей висновок ґрунтується на низькій цінності профілактики несприятливих наслідків гіперпролактинемії, низькій цінності відмови від потенційних позитивних ефектів агоністів дофаміну та високому ризику небажаних ефектів такого лікування, у тому числі загострення психотичного стану.

Для всіх форм гіперпролактинемії основним методом лікування є медикаментозний (табл. 2).

Таблиця 2. Препарати для лікування гіперпролактинемії
Похідні алкалоїдів ріжків (ерголінові агоністи дофаміну)
Каберголін
Бромокриптин
Бромокриптину мезилат
Бромокриптину метансульфонат
Похідні трициклічних бензогуанолінів (неерголінові агоністи дофаміну)
Хінаголід

У Національному консенсусі представлені дані щодо фітотерапії стрес-індукованих гіперпролактинемій (вітекс священий, *Vitex angus castus*), асоційованих із стресом, що базуються на даних Комісії Е Німеччини (German Commission E) щодо застосування її при передменструальному синдромі й мастодинії. Слід наголосити, що фітотерапія гіперпролактинемій у рекомендації Міжнародного ендокринологічного товариства не включена. Тоді чи слід включати фітотерапію гіперпролактинемій у майбутній протокол?

Лікування пролактином. Для лікування цього відносно рідкісного ендокринного захворювання необхідний економічно зважений підхід, заснований на принципах доказової медицини.

Першим із застосовуваних агоністів дофаміну є бромокриптин, який призначають для лікування гіперпролактинемічного синдрому з 1972 року. Каберголін був розроблений 1982 року, а офіційно зареєстрований — 1985 року. Для зниження рівня пролактину, зменшення розмірів пухлини, відновлення функції гонад у пацієнтів із симптоматичними пролактин-секретуючими мікро- або макроаденомами рекомендується проводити терапію агоністами дофаміну. На доручення Міжнародного ендокринологічного товариства було підготовлено систематичний огляд літератури з метою оцінки терапевтичних ефектів агоністів дофаміну в пацієнтів із гіперпролактинемією. У цьому огляді було переконливо продемонстровано переваги застосування агоністів дофаміну щодо основних точок клінічного дослідження, а також сурогатних критеріїв (медіана, діапазон) у вигляді зменшення розмірів пухлини (62%; 20-100%), корекції дефектів полів зору (67%; 33-100%); відновлення менструального циклу (78%; 40-100%) і фертильності (53%; 10-100%); поліпшення сексуальної функції (67%; 6-100%); припинення галактореї (86%; 33-100%) і нормалізації рівня пролактину (68%; 40-100%). Наведені докази було отримано переважно з обсерваційних досліджень, які у більшості були неконтрольованими. Декілька невеликих порівняльних досліджень давали неточну оцінку ефективності й мали короткий період спостереження. Водночас попри те, що дизайн цих праць не був досконалим, беззаперечна терапевтична ефективність агоністів дофаміну, дозозалежність (більші дози частіше були ефективнішими), подібність механізму дії до біологічних процесів, часова залежність між лікуванням та ефектом, порівнянність досліджень, умов і методів, а також наявність клас-ефектів препаратів дали авторам змогу дійти висновку про ефективність агоністів дофаміну в лікуванні пацієнтів із гіперпролактинемією. Із 271 жінки з гіперпролактинемією, яких спостерігали впродовж 29 років, 240 приймали агоністи дофаміну (включаючи бромокриптин, каберголін і квінаголід). Нормалізація рівня пролактину спостерігалась у 71% випадків, у 80% спостережень відбулася цілковита або часткова регресія пухлини.

У виборі препарату агоністів дофаміну перевагу слід віддавати каберголіну, адже він є найефективнішим у нормалізації рівня пролактину і зменшенні розмірів пухлини гіпофіза. Рекомендації із застосування каберголіну спираються на високу цінність зручності прийому препарату пацієнтом і можливість корекції гіпогонадізму.

У плацебо-контрольованому дослідженні лікування каберголіном (0,125-1,0 мг 2 р/тиж) упродовж 12-24 міс пацієнтів із пролактинсекретуючими мікроаденомами привело до нормалізації рівня пролактину в 95% випадків. У 82% жінок з аменореєю на тлі терапії каберголіном відновився менструальний цикл. У проспективному дослідженні у 26 пацієнтів із макропролактинемами, які раніше не отримували лікування, після

застосування каберголіну 0,25-2 мг щотижня впродовж 6 міс рівень пролактину нормалізувався у 81% випадків, у 92% хворих відбулося значне зменшення розмірів пухлини. У ретроспективному дослідженні за участю 455 пацієнтів каберголін нормалізував рівень пролактину в 92% хворих з ідіопатичною гіперпролактинемією або мікропролактиномами й у 77% випадків серед 181 пацієнта з макроаденомами. У 80% чоловіків із мікро- або макроаденомами після лікування бромокриптином, каберголіном та іншими агоністами дофаміну рівень пролактину нормалізувався. Уже після 6 міс лікування каберголіном у дозах 0,5-1,0 мг 2 р/тиж у чоловіків відновилися нічні ерекції, кількість і рухливість сперматозоїдів. У проспективному дослідженні з ескалацією дози препарату за участю 150 пацієнтів (122 жінки та 28 чоловіків), 93 з яких мали мікро- і 57 — макроаденоми, рівень пролактину нормалізувався у 149 осіб незалежно від розмірів пухлини. Загалом контроль гіперпролактинемії потребував застосування каберголіну в дозах від 0,25 до 3,0 мг на тиждень, натомість іноді необхідно було збільшувати дозу до 11 мг на тиждень.

Остаточо не з'ясовано, чому каберголін є ефективнішим за бромокриптин, хоча цей факт можна пояснити більшою спорідненістю каберголіну до рецепторів дофаміну. Менша кількість небажаних ефектів від застосування каберголіну також є його перевагою перед бромокриптином.

Клінічних досліджень із прямим порівнянням пухлиноредукувального ефекту різних агоністів дофаміну не проводили. Натомість результати низки досліджень засвідчили, що бромокриптин у 2/3 випадків сприяє зменшенню розміру пухлини гіпофіза приблизно на 50%, а каберголін — на 90%. **Дані літератури і власний досвід лікування каберголіном хворих на макроаденому, що продукує пролактин, свідчать про можливість багаторічного спостереження за такими хворими без оперативного втручання із суттєвим зменшенням розмірів пухлини.**

Спостереження за пацієнтами, які отримують терапію агоністами дофаміну, має включати:

- періодичне визначення рівня пролактину, первинно через 1 міс від початку лікування для корекції дози препарату з метою нормалізації рівня пролактину і зворотного розвитку гіпогонадізму;
- повторне проведення МРТ головного мозку через 1 рік (або через 3 міс у пацієнтів із макропролактиномами, у яких продовжує підвищуватися рівень пролактину на тлі прийому агоністів дофаміну або виникають нові симптоми, такі як галакторея, порушення полів зору, головний біль, інші гормональні порушення);
- дослідження полів зору в пацієнтів із макроаденомами з ризиком стиснення хіазми;
- оцінку і корекцію супутніх захворювань та ускладнень, а саме втрати кісткової маси, зумовленої зниженням рівня статевих стероїдів, персистуючої галактореї на тлі нормального рівня пролактину, порушень секреції інших гормонів гіпофіза.

Пропонується не застосовувати агоністи дофаміну для лікування пацієнтів із мікропролактиномами без клінічної симптоматики.

Пацієнтам з аменореєю, спричиненою мікроаденомою, можна запропонувати застосовувати агоністи дофаміну або оральні контрацептиви, адже мікроаденоми ростуть зрідка.

У лікуванні жінок пременопаузного періоду з гіперпролактинемічним гіпогонадізмом, які не планують вагітності, замість агоністів дофаміну можна застосовувати оральні контрацептиви. Проте порівняльних контрольованих досліджень цих методів лікування не проводили. Слід зазначити, що аменорея не вважатиметься проявом рецидиву гіперпролактинемії у пацієток, які застосовують оральні контрацептиви.

Молоді жінки з мікроаденомами, які не бажають завагітніти, можуть приймати агоністи дофаміну або оральні контрацептиви. Порівняльних контрольованих досліджень цих методів лікування не проводили, натомість оральні контрацептиви дешевші та мають менше побічних ефектів. Рандомізованих контрольованих досліджень впливу пероральної терапії естрогенами на ріст мікроаденом не проводили. Водночас відомо, що у пацієток, які отримували оральні контрацептиви та естроген/прогестеронову замісну терапію впродовж 2 років, збільшення розміру пухлин не відбувалося.

Вважають, що за умов ретельного клінічного й біохімічного динамічного контролю терапію агоністами

дофаміну можна поступово скорочувати і навіть відмінити в пацієнтів, що отримують таке лікування впродовж щонайменше 2 років і в яких зберігається нормальний рівень пролактину та відсутні ознаки пухлини на МРТ. Показано, що у певної частини пацієнтів агоністи дофаміну можна безпечно відмінити після 2 років лікування, якщо досягнуто сталої нормопролактинемії та значного зменшення розмірів пухлини. Для жінок із мікропролактиномами можна відмінити агоністи дофаміну після настання менопаузи. Періодично слід контролювати розміри пухлини гіпофіза. Ризик рецидиву після відміни варіює від 26 до 69% і залежить від рівня пролактину на час встановлення діагнозу і розмірів пухлини.

У Національному консенсусі зазначено, що вагітність є критерієм відміни медикаментозної терапії, проте в рекомендаціях Міжнародного ендокринологічного товариства це навіть не обговорюється. Більш того, в літературі наголошується на проведенні адекватної терапії гіперпролактинемії і періодичному обов'язковому офтальмологічному обстеженні (1 раз на 3 міс) вагітних з макро-, але не з мікроаденомами, що продукують пролактин.

Головними особливостями перебігу вагітності у хворих із синдромом гіперпролактинемії вважають часте виникнення загрози переривання вагітності в I (48,4%) і в II (40,3%) триместрах гестаційного періоду, а також невиношування вагітності (16,1%). Типовим ускладненням III триместру є розвиток пізнього гестозу, переважно у вигляді водянки вагітних (45%), а також хронічної плацентарної недостатності 1-2 ступеня у 76,2% вагітних.

Рецидиву можна очікувати у перший рік після відміни медикаментозного лікування, причому в одному з досліджень було встановлено ризик рецидиву у 18% на кожен міліметр пухлини. Після відміни терапії збільшення розмірів пухлини не відбувалося, але у 28% хворих розвивався вторинний гіпогонадізм, що свідчить про необхідність тривалого спостереження та лікування таких хворих.

Для пацієнтів, у яких після 2 років терапії досягнуто нормального рівня пролактину, немає видимих залишків пухлини і яким терапію агоністами дофаміну було скорочено або відмінено, необхідний такий режим спостереження:

- 1) вимірювання рівня сироваткового пролактину кожні 3 міс у перший рік, потім — щорічно;
- 2) проведення МРТ головного мозку за умов підвищення рівня пролактину понад норму.

Резистентні та злоякісні пролактиноми. Для пацієнтів із клінічними проявами гіперпролактинемії, у яких за допомогою стандартних доз агоністів дофаміну не вдається досягти нормалізації рівня пролактину та зменшення розмірів пухлини (резистентні пролактиноми), **необхідно підвищувати дози препаратів до максимально переносимих, а вже потім розглядати можливість хірургічного втручання.**

Відповідь на агоністи дофаміну може бути різною. Більшість пацієнтів із пролактиномами відповідають на стандартні дози агоністів дофаміну нормалізацією рівня пролактину і зменшенням розмірів пухлини. Проте у частини хворих досягти цього не вдається. Термін **«резистентність до агоністів дофаміну» означає неможливість досягти нормального рівня пролактину і 50% зменшення розмірів пухлини за максимально переносимих доз цих препаратів.** Відображенням резистентності до лікування також може бути неможливість відновлення фертильності за стандартних доз агоністів дофаміну. Деякі пацієнти можуть виявляти дискордантну відповідь на лікування (наприклад, зменшення розмірів пухлини без нормалізації рівня пролактину або навпаки), інші можуть бути частково резистентними та потребують збільшення доз препаратів для досягнення адекватної відповіді.

Слід розрізняти резистентність до агоністів дофаміну і непереносимість цих препаратів, коли побічні ефекти перешкоджають їх застосуванню. Автор спостерігав 2 власних клінічних випадки, коли застосування агоністів дофаміну призводило до яскравих психотичних розладів. Механізм резистентності до агоністів дофаміну цілком не з'ясовано. Встановлено, що в резистентних пролактиномах знижено кількість D2-рецепторів, але це спостерігається не в усіх випадках. Зв'язувальну здатність дофамінових рецепторів у пролактиномах не порушено, і мутації рецепторів не ідентифіковано. У цих пухлинах може змінюватися співвідношення ізоформ D2-рецепторів, а також порушуватися

М.Л. Кирилюк, д. мед. н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Синдром гіперпролактинемії: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, сучасне лікування

Продовження. Початок на стор. 37.

молекулярні механізми передачі сигналу. Ймовірно, підґрунтям формування резистентності пролактином до агоністів дофаміну є різні механізми.

Мікроаденоми є менш резистентними до агоністів дофаміну, ніж макропролактиноми. У 10% випадків серед пацієнтів із мікроаденомами і в 18% — з макроаденомами не відбувається нормалізації рівня пролактину у відповідь на лікування каберголіном. У чоловіків імовірність формування резистентності до агоністів дофаміну є більшою, ніж у жінок. Для визначення резистентності деяким пацієнтам необхідно підвищувати дозу каберголіну до 11 мг на тиждень.

З огляду на необхідність застосування високих доз каберголіну для подолання резистентності слід бути обережним, оскільки тривале лікування високими дозами препарату може супроводжуватися підвищеним ризиком розвитку регургітації крові крізь клапани серця. У пацієнтів із хворобою Паркінсона, які отримують каберголін у дозі понад 3 мг/добу, є ризик розвитку регургітації крові крізь клапани серця середнього і навіть тяжкого ступеня. З іншого боку, з 7 досліджень, присвячених вивченню стану клапанів серця у 500 пацієнтів із пролактиномами, які отримували стандартні дози каберголіну, не виявили ознак клінічно значущих захворювань серцевих клапанів. В одному дослідженні, де частота регургітації крізь трикуспідальний клапан у хворих, які отримували каберголін, дорівнювала 57%, відзначено також високу частоту регургітації і в контрольній групі. Загалом підвищувати дозу слід поступово і під контролем рівня пролактину, а пацієнтам, які потребують тривалої терапії високими дозами, необхідно провести ехокардіографію (ЕхоКГ) для виключення патології серцевих клапанів. Незважаючи на те що наразі точно не визначено дозу і тривалість лікування, пацієнти, які отримують звичайні дози каберголіну (1-2 мг на тиждень), не потребують проведення регулярного ЕхоКГ-контролю.

Каберголін рекомендовано як препарат вибору у хворих із пролактиномою, але близько 10% пацієнтів є резистентними до нього. З іншого боку, 25% пацієнтів є резистентними до лікування бромокриптином, і у 80% із них можлива нормалізація рівня пролактину на тлі застосування каберголіну. Тому **хворих, резистентних до бромокриптину, необхідно переводити на каберголін**. Клінічних випробувань, у яких безпосередньо порівнювали б ефективність різних агоністів дофаміну стосовно зменшення розмірів пухлини, не проводили. Натомість результати різних досліджень вказують, що в разі застосування бромокриптину розміри пухлини можна зменшити наполовину у 2/3 випадків, тоді як із каберголіном ця цифра сягає понад 90%.

За підтвердженої непереносимості високих доз каберголіну або резистентності до агоністів дофаміну пацієнтам із клінічними проявами пролактиноми рекомендовано хірургічне втручання (трансфеноїдальне оперативне лікування), що дає змогу в 50% випадків досягти сталої нормалізації рівня пролактину без медикаментозного лікування. Установлено, що ефективність хірургічного лікування становить 60% для мікропролактиноми і лише 25% для макропролактиноми, 70% хворих після операції потребують лікування агоністами дофаміну. **Намагання переконати пацієнта в перевагах хірургічного втручання, апелюючи до фінансових аспектів терапевтичного лікування, є неприпустимим і вважається поганою практикою**.

Контрольованих досліджень ефективності хірургічного лікування пацієнтів із резистентними до ліків пухлинами до сьогодні не проводили. Проте встановлено, що 7-50% секретуючих пролактин пухлин після хірургічного лікування рецидивують. Ускладнення хірургічного лікування, які рідше трапляються у досвідчених нейрохірургів, включають гіпопітuitarизм, нецукровий діабет, лікворею і місцеве запалення.

Лише за неефективності хірургічного лікування, за агресивних або злоякісних пролактином призначається **променева терапія**, яка включає лікування вузькоколімованими фотонними пучками (гамма-ніж), високоенергетичним випромінюванням із застосуванням медичних лінійних прискорювачів (LINAC), кібер-ножем (CyberKnife®), протонами. Променева

терапія є резервним методом лікування резистентних або злоякісних пролактином. Загалом нормалізація рівня пролактину після променевої терапії відбувається у третини пацієнтів. Попри те що за допомогою променевого методу можна контролювати ріст пухлини, необхідно близько 20 років для досягнення максимального ефекту, а рівень пролактину не завжди нормалізується.

Показано, що звичайна фракційна радіотерапія приводить до зниження рівня пролактину приблизно у 25% хворих. За результатами 24,5-місячного спостереження виявлено, що лише у 26% пацієнтів із рефрактерними до хірургічного і медикаментозного лікування пролактиномами відбулася нормалізація рівня пролактину після радіотерапії гамма-ножем. За даними 16 праць, після променевого лікування 330 хворих із пролактиномами рівень пролактину нормалізувався у 87 (26%), знизився у 204 (62%) і не змінився у 4 хворих, а в 9 навіть підвищився (термін спостереження — 5-41 міс). Променева терапія супроводжується низкою побічних ефектів, серед яких гіпопітuitarизм, рідше — пошкодження черепно-мозкових нервів, крововилив у пухлину і утворення вторинних пухлин. Використання гамма-ножа в радіохірургії пухлин обмежене чітко визначеними пухлинами з діаметром <3 см і розташованими на відстані щонайменше 3 мм від зорового перехрестя.

Малігнізована пролактинома характеризується метастатичним поширенням у центральній нервовій системі та поза її межами, трапляється досить рідко — загалом у літературі за 2011 рік описано близько 50 випадків. Гістологічно відрізнити карциному від аденоми практично неможливо. Наразі не існує також надійного патоморфологічного маркера, що давав би змогу оцінити злоякісний потенціал пухлини. Найчастіше малігнізація та метастазування відбуваються у вигляді прогресування вже діагностованої інвазивної пролактиноми, після кількох років малоэффективного медикаментозного, хірургічного або променевого лікування. **Дуже рідко пролактинома із самого початку є злоякісною**. Лікування малігнізованих пролактином є досить складним, а тривалість життя таких пацієнтів становить у середньому 1 рік. Деякі пацієнти потребують паліативного хірургічного втручання для усунення компресії прилеглих структур мозку.

Хіміотерапія прокарбазином, вінкристином, цисплатином та етопозидом дає незначний ефект. Є повідомлення про позитивні результати застосування алкілуючого препарату — темозоломід. Темозоломід знижує рівень пролактину й стримує ріст пухлини, якщо її зразки не експресують метилгуанін-ДНК-метил-трансферазу, але прогностичну цінність цього тесту обмежено.

Гіперпролактинемія у дітей та підлітків. Ця тема в Національному консенсусі не представлена.

Гіперпролактинемія у дітей трапляється відносно рідко порівняно дорослими особами. Літературних даних про це небагато. В одному дослідженні 2011 року показано, що найбільш поширеними симптомами в підлітків є менструальні проблеми, галакторея і головний біль. Гіперпролактинемія була зумовлена мікроаденомою у 10, макроаденомою — у 7 та індукована фармпрепаратом — у 4 підлітків. Бромокриптин і каберголін були однаково ефективні для зниження рівня пролактину в сироватці крові. Хірургічне лікування дітей з макропролактиномою не було успішним (цілющим), виникла потреба в терапії агоністами дофаміну після операції.

Результати другого дослідження (2009) показали, що розвиток пролактиноми у дітей та підлітків залишається суперечливим. Серед дівчаток більше поширені мікропролактиноми, їх ознаки та симптоми пов'язані з гіперпролактинемією і гіпогонадотропним гіпогонадизмом. У хлопчиків частотніше трапляються макроаденоми, що призводять до виникнення нейроофтальмологічних ознак. Автори вказують, що дофамінергічні агоністи є початковою терапією вибору в дітей та підлітків так званого педіатричного віку.

Є цікаве повідомлення про клінічну картину, відповідь на медикаментозне лікування і тривалі спостереження в 39 дітей та підлітків із пролактиномами (30 жіночої та 9 чоловічої статі) — 30 макро- та 9 мікроаденомами, діагностованими у віці 9-20 років. Середня тривалість спостереження становила 56 міс.

Усі пацієнти отримували бромокриптин у дозах від 2,5 до 20 мг/добу або каберголін у дозах від 0,5 до 2 мг на тиждень перорально. Два пацієнти отримали зовнішню традиційну променеву терапію після операції. У пацієнтів із макропролактиномою (21 жіночої статі та 9 чоловічої) головний біль і/або візуальні дефекти були першими симптомами. Усі хворі жіночої статі мали первинну або вторинну аменорею. Спонтанна або провокаційна галакторея спостерігалася у всіх осіб жіночої статі, і в жодного хворого чоловічої статі не виявлено гінекомастію. Середня концентрація пролактину в сироватці крові на момент діагностики становила 322,50 нг/мл у пацієнтів із мікроаденомою, 522,38 нг/мл — у пацієнтів із макроаденомою та 2294,86 нг/мл — у пацієнтів із макроаденомою із супраселярним продовженням. У 25 пацієнтів бромокриптин нормалізував рівень пролактину і зумовив різне, проте значне, зменшення розміру пухлини. Каберголін нормалізував концентрацію пролактину в 14 хворих. Вагітність виникла у 6 хворих під час лікування, яка закінчилася у строк. Після операції 6 пацієнтів мали ознаки гіпопітuitarизму. Автори вважають, що медикаментозне лікування агоністами дофаміну є ефективним і безпечним у пацієнтів з пролактиномою, що виникла в дитинстві, і це дає змогу зберегти функцію гіпофіза.

Повідомлено про тривалу еволюцію (2-20 років) пролактином у 40 пацієнтів (29 жіночої статі, 11 — чоловічої): у дівчат вік настання симптомів коливався від 8 до 16 років і вік встановлення діагнозу — від 15 до 19 років; у хлопчиків — від 8 до 17 років і від 13,8 до 19 років відповідно. У дівчат спостерігалася переважання мікропролактином (22/29) і симптоматики внаслідок функціональних розладів, тоді як у хлопчиків переважали макропролактиноми (8/11) і симптоми були переважно пов'язані з більшою масою пухлини. Хірургічна операція застосовувалася як первинна терапія у 9 пацієнтів і як додаткова — у 6 хворих. Серед хворих, що лікувалися переважно медикаментозно, 24 дітям було призначено бромокриптин і 7 — каберголін. У 25 з 31 пацієнта, які отримували медикаментозну терапію, гонадотропна функція була відновлена до норми, а 15 пацієнтів повністю одужали або в них відбулося істотне зменшення пухлини.

Автор декларує відсутність конфлікту інтересів.

Література

- Argonz J., del Castillo E.B. A syndrome characterized by estrogenic insufficiency, galactorrhea and decreased urinary gonadotropin // Journal of Clinical Endocrinology, Baltimore. — 1953. — 13. — P. 9-87.
- Acharya S.V., Gopal R.A., Bandgar T.R., Joshi S.R., Menon P.S., Shah N.S. Clinical profile and long term follow up of children and adolescents with prolactinomas // Pituitary. — 2009. — 2 (3). — P. 186-189.
- Brada M. et al. Radiosurgery for pituitary adenomas // Clin. Endocrinol. — 2004. — Vol. 61, № 5. — P. 541-543.
- Casanueva F.F., Molitch M.E., Schlechte J.A. et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas // Clin. Endocrinol. — 2006. — 65. — P. 265-273.
- Clinical course of hyperprolactinemia in children and adolescents: a review of 21 cases. // Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. — 2011. — 3 (2). — P. 65-69.
- Diagnosis & Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / S. Melmed, F.F. Casanueva, A.R. Hoffman, D.L. Kleinberg, V.M. Montori, J.A. Schlechte, J.A.H. Wass // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2011. — 96 (2). — P. 273-288 (пер. на рус. Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного эндокринологического общества // Ожирение и метаболизм. — 2011. — 2. — С. 79-94).
- Fideleff H.L., Boquete H.R., Sequera A., Suarez M., Sobrado P., Giaccio A.J. Peripubertal prolactinomas: clinical presentation and long-term outcome with different therapeutic approaches // Pediatr Endocrinol Metab. — 2000. — Mar; 13 (3). — P. 261-2.
- Fideleff H.L., Boquete H.R., Suarez M.G., Azaretsky M. Prolactinoma in children and adolescents // Horm Res. — 2009; 72 (4): 197-205. Epub 2009 Sep 29, 67.
- Halperin I., Aller J., Varela C. et al. No clinically significant valvular regurgitation in long term cabergoline treatment for prolactinoma // Clin Endocrinol (Oxf). — 2012. — Vol. 77 (2). — P. 275-280.
- Masami Ono, Nobuhiro Miki, Kosaku Amano et al. Individualized High-Dose Cabergoline Therapy for Hyperprolactinemic Infertility in Women with Micro- and Macroprolactinomas // J. Clin. Endocrin. Metab. — 2010. — Vol. 95 (6). doi: 0.1210/jc.2009-2605.
- Nassiri F., Cusimano M.D., Scheithauer B.W. et al. Prolactinomas: diagnosis and treatment // Expert Rev. Endocrinol. Metab. — 2012. — Vol. 7 (2). — P. 233-241.
- Shimon I., Benbassat C., Hadani M. Effectiveness of longterm cabergoline treatment for giant prolactinoma: study of 12 men // European Journal of Endocrinology. — 2007. — Vol. 156. — P. 225-231.
- Дзеранова Л.К., Бармина И.И. Особенности диагностики и лечения гиперпролактинемического синдрома // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. — 2009. — 2 (21). — С. 157-159.
- Кирилюк М.Л. Пролактинома. Клиника и методы лечения // Здоровье мужчины. — 2007. — 1. — С. 2-7.
- Кирилюк М.Л. Гіперпролактинемічний синдром: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, сучасне лікування // Клінічна ендокринологія і ендокринна хірургія. — 2013. — № 4 (45). — С. 52-61.
- Національний консенсус щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією / М.Д. Тронько, Ю.Г. Антипкін, В.В. Камінський та ін. // Репродуктивна ендокринологія. — 2016. — 4 (30). — С. 8-18.
- Жукова Э.В. и соавт. Беременность и роды у больных с гиперпролактинемическим гипогонадизмом // Вестник репродуктивного здоровья. — 2009. — 1. — С. 2-7.

С.П. Фоміна, д. мед. н., ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України», м. Київ

Цукровий діабет та діабетична нефропатія у дітей: окремі питання

Захворюваність на цукровий діабет (ЦД) та хронічну хворобу нирок (ХХН) щороку зростає в усьому світі. На жаль, ця тенденція поширюється й на дитячу практику. Однак на сьогодні в світі перелік досліджень, присвячених проблемі коморбідності ЦД та ХХН у дітей, є дуже обмеженим. Метою нашого огляду, результати якого вперше було опубліковано в журналі «Український журнал нефрології та діалізу», є аналіз сучасних публікацій, присвячених вищезначеному питанню.

ЦД та ХХН за темпами приросту серед основних причин смерті посідають відповідно друге та третє місце: з 1990 до 2010 року кількість випадків смерті від ХХН у світі зросла приблизно на 82%, від ЦД – на 93% (на першому місці ВІЛ/СНІД – 396%) [10].

Сьогодні світ перенасичено вуглеводами, зокрема цукром (рис. 1).

За даними тривалих попередніх опитувань щодо індивідуального харчування з 1994 року (CSFII), середнє споживання вуглеводів коливалося в межах 220–330 г/добу для чоловіків, 180–230 г/добу – для жінок [7]. Водночас на той період (результати дослідження були оприлюднені в 2005 році) розрахункова середня потреба у вуглеводах мала становити 100 г/добу (для вагітних та годувальниць ця цифра вища, а для немовлят – нижча: у віці до 6 місяців – 60 г/добу, 7–12 місяців – 95 г/добу). Враховуючи додаткові витрати енергії на утилізацію глюкози мозком, споживання вуглеводів змінюється: $\pm 15\%$ від денної потреби, сягаючи 130 г/добу [7]. За прийнятими стандартами, 45–65% енергетичної потреби людини на добу було рекомендовано забезпечувати за рахунок вуглеводів у раціоні.

Останні настанови Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо споживання вуглеводів у дорослих і дітей (Guideline: Sugar intake for adults and children, 2015) наголошують на необхідності зменшення кількості вільного цукру в раціоні харчування до 10% від добової кількості калорій, додатково пропонується подальше зниження до 5% [12]. Термін «вільний цукор» включає моно- та дисахариди, додані до їжі та напоїв

(виробником, кухарем чи споживачем), та цукор, наявний у меду, сиропі, фруктових соках і фруктових концентратах. Можна дискутувати щодо біохімічних процесів, класифікацій вуглеводів щодо полі-, моно-, ди- та олігосахаридів як складових раціону, але оприлюднені рекомендації наголошують на нагальності перегляду ставлення до кількісного та якісного споживання вуглеводів людиною (виключення становлять пацієнти, які потребують лікувальної дієти або мають розлади харчування).

Надлишок вуглеводів у раціоні асоціюють із появою зайвої ваги – однієї із проблем сучасності. Зокрема, до 30% дітей віком від 2 до 18 років страждають на ожиріння [18]. Зайва вага призводить до формування метаболічного синдрому у дорослих і дітей, проявами якого є ЦД 2 типу, інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози. Саме перенасиченість цукром визнана одним із чинників зростання кількості пацієнтів із ЦД (рис. 2) [23].

Розрахунок поширеності ЦД у світі, виконаний на аналізі показників 2010 року, передбачив, що у 2030 році кількість пацієнтів з цим діагнозом зросте до 439 млн осіб і становитиме 7,7% населення проти 6,4% в 2010 році (або 285 млн) [22]. Однак цей прогноз виявився занадто оптимістичним: уже у 2014 році в доповіді ВООЗ була оприлюднена нова цифра – у світі було зареєстровано 422 млн дорослих із ЦД [11]. А за оновленими даними Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation – IDF), за збереження поточних тенденцій до 2040 року на ЦД страждатимуть не менш як 642 млн людей (один із 10 дорослих) [4].

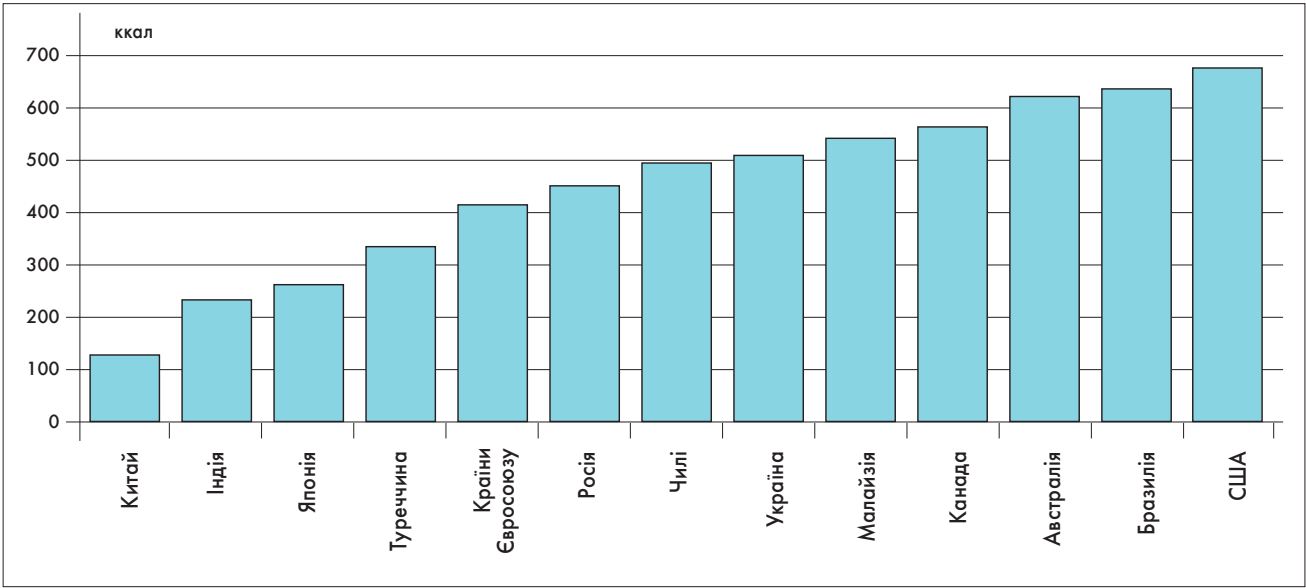


Рис. 1. Насиченість вуглеводами (ккал/добу) на людину в окремих країнах світу (адаптовано [16])



Рис. 2. Залежність поширеності ЦД від доступності цукру

Таблиця 1. Розрахунок поширеності ЦД у дорослих та витрати системи охорони здоров'я у 2007, 2010 і 2020 роках				
Група хворих	Поширеність серед дорослих, %		Витрати в доларах США, млрд	
	2007	2020*	2007	2020*
Переддіабет	26,3	36,8	27	587
ЦД не діагностований	2,9	4,1	12	253
ЦД 1 типу	0,2	0,2	4	73
ЦД 2 типу	7,6	10,8	110	2,439
Загалом	37,0	51,9	153	3,351

Примітка. *Розрахункові дані.



С.П. Фоміна

Відомо, що 75% таких хворих живуть у країнах із середнім або низьким доходом, при цьому домінуюча кількість із них – 90% – мають ЦД 2 типу [4]. Україна як країна з обмеженими ресурсами не відхиляється від світових тенденцій: станом на 2014 рік кількість хворих із ЦД наближається до 1,4 млн, із них 2 тип діагностовано у 1,14 млн осіб (93%) [1].

Одночасно зі зростанням захворюваності на ЦД 2 типу серед дорослого населення особливістю сьогодення визнано швидке та неаргументоване збільшення поширеності ЦД 1 типу серед молодих людей у певних регіонах [14]. У 7-му виданні Атласу діабету IDF уперше наведено дані щодо поширеності гіперглікемії під час вагітності – стану, який дуже часто не діагностують. Не лише ЦД матері, а й транзиторне збільшення у неї рівня глюкози крові збільшує ризик розвитку ЦД 2 типу в дитини. У 2013 році постраждалими від гіперглікемії вагітної визнано 21,4 млн новонароджених [4].

Вражає розрахунок поширеності ЦД на 2020 рік та прогнозовані витрати на обстеження та лікування хворих з цим діагнозом, виконаний науковцями зі Швейцарії (табл. 1) [23].

Таблиця 2. Діагностичні критерії ЦД та проміжних станів			
Діагноз/стан	Критерій		
	показник	межові значення	обов'язкова наявність
ЦД	Глюкоза плазми натще	$\geq 7,0$ ммоль/л	Однієї з ознак
	Глюкоза плазми через 2 год*	$\geq 11,1$ ммоль/л	
	HbA _{1c}	$\geq 6,5\%$	
Порушення толерантності до вуглеводів	Глюкоза плазми натще	$< 7,0$ ммоль/л	Обох ознак
	Глюкоза плазми через 2 год*	$\geq 7,8$ ммоль/л, але $< 11,1$ ммоль/л	
Підвищення глікемії натще	Глюкоза плазми натще	6,1–6,9 ммоль/л	Обох ознак
	Глюкоза плазми через 2 год*	$< 7,8$ ммоль/л	
Гестаційний діабет	Глюкоза плазми натще	5,1–6,9 ммоль/л	Однієї з ознак
	Глюкоза плазми через 1 год*	$\geq 10,0$ ммоль/л	
	Глюкоза плазми через 2 год	8,5–11,0 ммоль/л	

Примітка. *Після введення 75 г глюкози per os.

Продовження на стор. 42.

С.П. Фоміна, д. мед. н., ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України», м. Київ

Цукровий діабет та діабетична нефропатія у дітей: окремі питання

Продовження. Початок на стор. 41.

Як зазначив Nam Han Cho (президент IDF у 2016-2017 роках), кожні 2 секунди у світі лікарі підтверджують новий випадок ЦД, а кожні 6 секунд

помирає одна людина з цим діагнозом, хоча причину смерті часто навіть не пов'язують саме з ЦД [4]. У 2012 році кількість смертей, так чи інакше пов'язаних із ЦД, сягнула 1,5 млн осіб, додатково 2,2 млн смертей визнано пов'язаними з гіперглікемією [11]. Критерії, які дають змогу встановити такий зв'язок,

Таблиця 3. Недоліки окремих діагностичних маркерів ЦД [2]	
Показник	Можливі зміни, які впливають на діагноз
HbA _{1c}	↑ при дефіциті заліза, вітаміну B ₁₂ , порушенні еритропоєзу, зниженні рН еритроцитів ↑ при алкоголізмі, ХНН, спленектомії, гіпербілірубінемії ↑ на тлі терапії ацетилсаліциловою кислотою, опіатами ↓ на тлі терапії еритропоєтином, препаратами заліза, вітамінами B ₁₂ , С, Е ↓ на тлі терапії ацетилсаліциловою кислотою, антиретровірусними препаратами, рибавірином ↓ при ретикулоцитозі, гемоглобінопатії, спленомегалії ↓ при ревматоїдному артриті, гіперхолестеринемії
Глікозильований альбумін	↑ або ↓ при гіпоальбумінемії, гіперліпідемії, гіпербілірубінемії, гемолізі, збільшенні рівня сечової кислоти чи креатиніну сироватки, альбумінурії ↑ або ↓ при цирозі печінки, дисфункції щитоподібної залози ↑ або ↓ при надлишковій вазі, зміні нутриційного статусу, курінні ↑ або ↓ залежно від віку пацієнта ↑ або ↓ на тлі терапії ацетилсаліциловою кислотою
Фруктозамін	↑ або ↓ при ХНН ↑ або ↓ при нефротичному синдромі, дисфункції щитоподібної залози ↑ або ↓ при цирозі печінки, жовтяниці ↑ або ↓ на тлі терапії глюкокортикостероїдами
1,5-ангідроглюцитол	↑ або ↓ на тлі фітотерапії ↑ або ↓ при тубулопатії, ХНН

Примітка. ХНН – хронічна ниркова недостатність.

Таблиця 4. Варіанти визначення рівня альбумінурії				
	Екскреція		Концентрація, мг/л	Альбумін/креатинін сечі, мг/ммоль
	вранці, мг/хв	доба, мг		
Нормоальбумінурія	<20	<30	<20	<2,5(3,5)
Мікроальбумінурія	20-200	30-300	20-200	2,5(3,5)-25
Макроальбумінурія	>200	>300	>200	>25

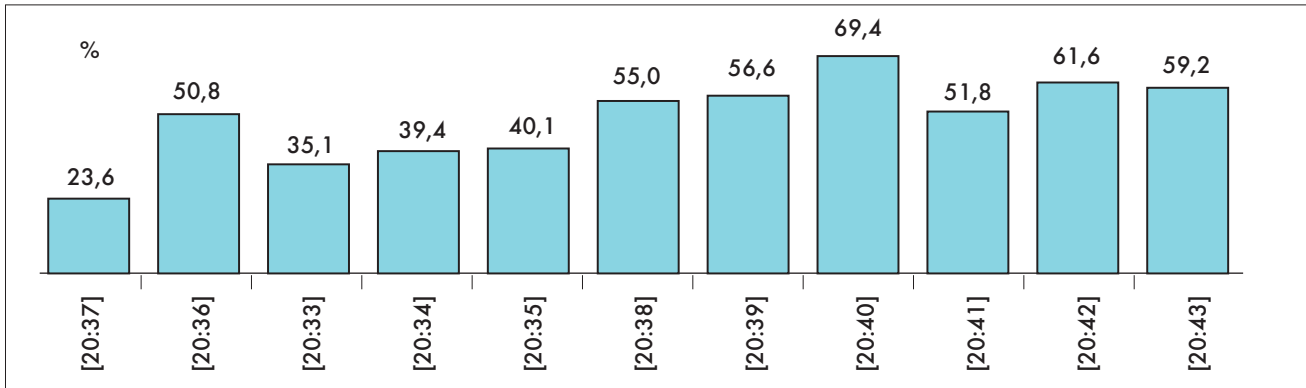


Рис. 3. Частка хворих із нормоальбумінурією при ХНН III-V стадії та ЦД (адаптовано [20])

Таблиця 5. Класифікація ЦД з урахуванням ступеня дефіциту інсуліну та інсулінорезистентності				
Варіант ЦД	Дефіцит інсуліну	Інсулінорезистентність	Прогресування ХНН	Корекція гіперглікемії
ЦД 1 типу	+++++	+++	Швидке	Інсулін
		±	Повільне	
Ідіопатичний ЦД Кетоацидоз, який призводить до ЦД	++++	++	?	Інсулін (± метформін за умови резистентності)
ЦД 2 типу	++	+++++	Швидке	Оральні агенти або інсулін, або антагоністи рецепторів GLP-1
		+++	Повільне	
Моногенний ЦД	++	+	?	Оральні агенти (сульфонілсечовина) чи інсулін (при мутації глюкокінази – дієта + стиль життя)
Мітохондріальний ЦД	+++	±	?	Оральні агенти (метформін обережно) + інсулін
Латентний аутоімунний ЦД дорослих	+++	+	?	Інсулін (± метформін за умови резистентності)
Хвороби підшлункової залози з порушенням екзокринної функції	+++	±	?	Інсулін

вкотре було окреслено у Глобальній доповіді ВООЗ за 2016 рік [11]. Найважливішим (ідеальним) маркером знову наголошено саме рівень глікемії та його подовжене вимірювання (через 1 та/чи 2 години після навантаження) (табл. 2). За відсутності клінічної симптоматики перед остаточним діагнозом рекомендовано повторне визначення рівня глюкози наступної доби.

Інші інформативні маркери хоча і мають вагу для діагностики ЦД, однак їх значення залежать від численних факторів, що робить оцінку за ними стриманою та обмежує їх застосування (табл. 3). Зокрема, що важливо при ХНН, коливання рівня креатиніну та продуктів пуринового обміну може змінювати кінцеві показники.

Скільки пацієнтів із ЦД мають ураження нирок, остаточно невідомо. ХНН у пацієнтів із ЦД може бути наслідком численних супутніх недіабетичних захворювань нирок, а саме: макросудинної ангіопатії, інтерстиціального нефриту внаслідок токсичного впливу лікарських засобів, рецидивуючої інфекції сечових шляхів, які за клінічними проявами можуть бути подібними між собою. Нефробіопсія, яка залишається стандартом в уточненні варіанта ушкодження нирок при ХНН, може привести до несподіваних гістологічних знахідок за наявності супутнього ЦД та радикально змінити план терапії. У літературі [21] зазначено, що з 28 узагальнених оглядів за період з 1975 року (від 300 до 14 тис. нефробіопсій у кожному центрі) ЦД не був приводом для виконання дослідження в жодному разі, хоча й супроводжував від 1 до 8% випадків. Основними гістологічними діагнозами при ЦД виявилися ІgА-нефропатія (від 3 до 59% залежно від клініки), гострий інтерстиціальний нефрит (від 18 до 49%), фокально-сегментарний гломерулосклероз (від 6 до 38%), мембранозна нефропатія (від 7 до 35%). Тяжкі судинні зміни, можливо, як ознака діабетичної нефропатії (ДН) визначено у 15% спостережень.

У класичному розумінні ДН – це діабетичний гломерулосклероз (ураження клубочків: мезангіальна експансія, потовщення базальної мембрани, гломерулярний склероз; залучення артеріол: гіалінові депозити), який може мати вузловий чи дифузний характер. Саме ДН, на яку страждає близько третини дорослих осіб із ЦД, найчастіше призводить до ХНН, супроводжується значною серцево-судинною захворюваністю та смертністю [8].

Сьогодні існує багато експериментальних маркерів ДН, але клінічна практика орієнтується здебільшого на наявність альбумінурії, яка маніфестує як у дорослих, так і в дітей у середньому через 5 років від початку ЦД. Швидкість прогресування ДН при природному перебігу, безперечно, залежить від рівня альбуміну сечі: за рік уповільнення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) становить 0,3% за умови нормоальбумінурії, 1,5% – при мікроальбумінурії; 5,7% – при макроальбумінурії (табл. 4) [24].

Діагноз ДН вірогідно не підтвердиться не лише у випадку, якщо альбумінурію виявлено у пацієнта з анамнезом ЦД <5 років, а й у разі її появи:

- «гостро» (без поступового збільшення);
- у поєднанні зі змінами в сечовому осаді (циліндри, еритроцити);
- без супутньої нейропатії і/чи ретинопатії.

Водночас наявність альбумінурії в педіатричній практиці часто провокують фізична активність (зміни зберігаються не менше ніж добу після завершення навантаження), гіпертермія, синдром циклічної блювоти, менструальні втрати, синдром артеріальної гіпертензії. Рівень альбуміну в сечі зростає також при інфекційних процесах, патології серцево-судинної системи, інфекції сечових шляхів тощо. Може, саме тому кожен третій випадок альбумінурії при ЦД має зворотний характер [24]. Але поява макроальбумінурії або протеїнурії свідчить про прогресування патологічного процесу в нирках, а її ступінь корелює зі швидкістю втрати функції нирок.

На жаль, відсутність альбумінурії не гарантує стабільний стан нирок у пацієнта з ЦД. За даними різних науковців, від 23 до 69% хворих із ЦД мають документовану ХНН III-V стадії, за якої рівень альбуміну сечі <30 мг/добу [20]. Сьогодні вже очевидно, що існує і нормоальбумінуричний шлях розвитку ХНН, можливо, пов'язаний з макроангіопатією чи недиагностованими епізодами гострого ушкодження нирок. На рисунку 3 показана частка хворих із нормоальбумінурією при ХНН III-V стадії та ЦД.

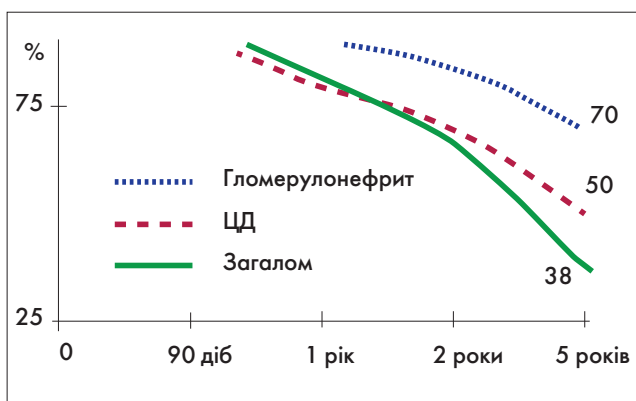


Рис. 4. Імовірність виживання хворих із ХХН, які отримують ЗНТ (нескоригована)

Майже половина хворих з ЦД та ХХН у високотехнологічних країнах потребують замісної ниркової терапії (ЗНТ), близько половини випадків термінальної ХНН (End Stage Renal Disease – ESRD) становлять саме ці пацієнти [8, 15]. Аналіз даних за 54 країнами, здійснений експертами BOO3 у 2015 році, показав, що мінімум 80% випадків ESRD було зумовлено ЦД чи артеріальною гіпертензією або їх комбінацією з коливанням частки ЦД від 15 до 55% [11].

Виживання при ЗНТ у пацієнтів із ЦД протягом 5 років не перевищує 40%. На рисунку 4 представлено дані, отримані протягом 2003-2007 рр., однак результати більш пізніх досліджень практично не змінилися, з покращенням наслідків у межах лише 1% [8].

Сучасні класифікації ЦД ураховують супутню ХХН, а не орієнтуються тільки на дефіцит інсуліну чи інсулінорезистентність [15]. Контрольований рівень глікемії зменшує ризик розвитку ДН та прогресування ХНН, при швидкій втраті діючих нефронів та уповільненні ШКФ важче компенсувати ЦД (табл. 5).

Природний перебіг ДН включає 5 послідовних класичних стадій, які відрізняються функціональним станом нирок, наявністю артеріальної гіпертензії, рівнем альбумінурії (рис. 5). Від цих стадій залежить терапевтичний супровід.

До 45% випадків ЦД супроводжує ДН із клінічними проявами, зазвичай поєднана з іншими мікро-васкулярними захворюваннями (ретинопатією, нейропатією). Для завершення стадійності ДН та розвитку термінальної ХНН потрібно в середньому від 10 до 20 років.

У педіатричній практиці ДН вважають рідкістю, відповідно, епідеміологічні дані лімітовані. Частіше цей діагноз (що логічно) зустрічається вже в пацієнтів старше 12 років. У 2016 році були оприлюднені результати великого дослідження щодо ЦД у дітей, яке охоплює період 12 років і стосується специфічної когорти соціально захищених пацієнтів (застрахованих) [19]. З 2002 року кількість хворих подвоїлася і становила в 2013 році 3 дитини на кожні 1000 обстежених з дитячого населення (рис. 6).

Таблиця 6. MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young або ЦД 2 типу у молодих осіб)		
Мутація	Прояви (основні фенотипові категорії)	Терапія
Kir6.2 (відповідає за формування на бета-клітині субодиниці сульфамілідного рецептора SUR1)	Виникає в перші 6 міс життя: абсолютна інсулінова недостатність	Сульфаміліди у високій дозі, можливо – інсулін
Глюкокіназа	Стабільна помірна гіперглікемія натще	Специфічне лікування
Фактори транскрипції NNF-1α (ядерний фактор 1-α-гепатоцитів) та NNF-4α	Сімейний анамнез	Сульфаміліди в мінімальній дозі
NNF-1β, мітохондріальна мутація m.324A>G	Значні екстрапанкреатичні прояви, можлива глухота	Інсулін

Рис. 5. Стадії природного перебігу ДН та вибір лікарських засобів (адаптовано [17])

Можна дискутувати щодо зростання поширеності захворювання чи покращення його діагностики як причин такого росту, однак безперечним фактом є те, що у дітей

домінує ЦД 1 типу на відміну від дорослих (рис. 6). Задкументовано також стрімке збільшення кількості хворих із ДН: у 2013 році її діагностовано в 3,4% випадків у дітей, хворих на ЦД (рис. 7).

У кожному з аналізованих років, як не дивно, ДН визначали у кількох дітей молодше 6 років (від 1 до 14 осіб), хоча для її формування потрібна певна тривалість анамнезу (рис. 8, А); серед цих пацієнтів переважали дівчатка (рис. 8, Б) і, як уже було згадано, хворі з ЦД 1 типу (рис. 8, В).

На відміну від ЦД 1 типу при зменшенні ваги дитини можна запобігти розвитку ЦД 2 типу або призупинити його прогресування. Крім того, особливістю ЦД 2 типу

Продовження на стор. 44.

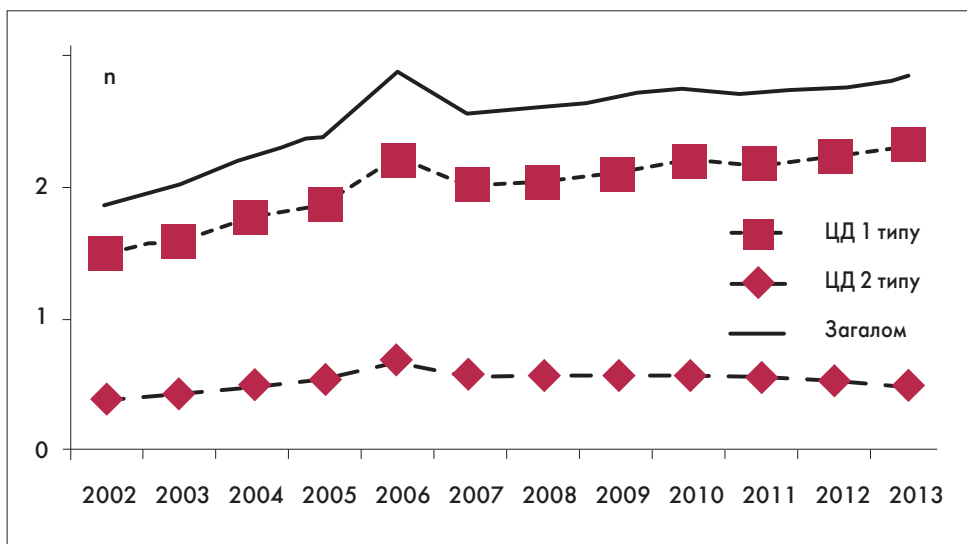


Рис. 6. Поширеність ЦД (на 1000 дитячого населення)

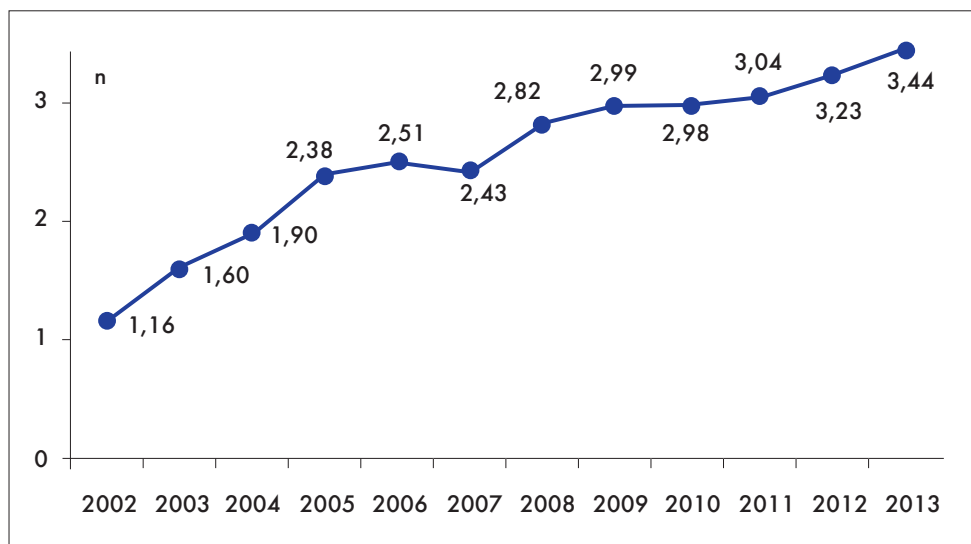


Рис. 7. Поширеність ДН (на 100 дітей, хворих на ЦД)

С.П. Фоміна, д. мед. н., ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України», м. Київ

Цукровий діабет та діабетична нефропатія у дітей: окремі питання

Продовження. Початок на стор. 41.

в дитячому віці є більш часте (ніж при ЦД 1 типу) виявлення альбумінурії та високий ризик розвитку термінальної ХНН (в 5 разів частіше порівняно з дорослими пацієнтами). Гістологічні зміни в нирках часто представлені вторинним фокально-сегментарним гломерулосклерозом (за рахунок ожиріння).

Щоб не пропустити ДН у дітей, хворих на ЦД, експерти [18] рекомендують як мінімум: при ЦД 1 типу з 5-річним і більше анамнезом – скринінг альбумінурії 1 раз на рік, акцент на хворих із нейропатією і/чи ретинопатією; при ЦД 2 типу – дослідження співвідношення альбумін/креатинін у сечі 1 раз на рік, акцент на дітей із зайвою вагою і/чи курців.

У дитячій практиці частіше трапляється спадковий ЦД, частка якого становить близько 3%. Сьогодні

визначено основні фенотипові категорії хворих, які дають можливість припустити наявність відповідної мутації, виконати генетичний скринінг та провести корекцію програми терапії (табл. 6). Генетики наголошують на детермінованості ДН при ЦД у дітей: відповідні гени ідентифіковано на хромосомах 7q21.3, 10p15.3 та ін. [9].

Терапія ДН базується на традиційних підходах: модифікації стилю життя, регуляції глікемії, контролю артеріального тиску і ренопротекції [3, 17] (рис. 5). Крім того, застосовують нововведення (витратні, але ефективні) та продовжують перспективні експериментальні розробки, які дають надію на майбутнє (табл. 7).

Таблиця 7. Терапія ДН: сучасність та перспективи [3]	
Стан розробки	Точки впливу
Підтверджено	- Блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС): іАПФ, БРА - Контроль артеріального тиску - Регуляція глікемії
Нововведення	- Інгібітори DDP-4 (dipeptidyl peptidase-4) - Інгібітори SGLT-2 (sodium-glucose co-transporter) - Селективні антагоністи рецепторів ET (ендотеліну) - Активатори VDR (vitamin D receptor) - MRA (mineralocorticoid receptor antagonists)
Експеримент	- Антиоксиданти: NAC (N-acetylcysteine), інгібітори NOX (NADPH oxidase) - Інгібітори протеїнкінази С: ruboxistaurin - Антифібротична терапія: анти-TGF-В антитіла - Інгібітори ксантиноксидази: алопуринол, фебуксостат - Модуляція хемокінів: анти-CCR2/5 - Інгібітори матриксної металопротеїнази

Таблиця 8. Гіпоглікемічні оральні засоби при ЦД і ХНН: доведеність доказів	
Заходи	Сила та якість доказів
Додаткове призначення препарату з низьким ризиком гіпоглікемічних станів (за необхідності)	1В: рекомендуємо, якість доказів середня
Тимчасова відміна метформіну при зневодненні, під час проведення рентгеноконтрастних досліджень та при високому ризику гострого ушкодження нирок	1С: рекомендуємо, якість доказів низька
Ретельний контроль глікемії у випадку епізодів тяжкої гіпоглікемії	1В: рекомендуємо, якість доказів середня
Посилений контроль глікемії для зниження рівня НbA _{1с} при >8,5%	1С: рекомендуємо, якість доказів низька
Посилений контроль глікемії для зниження рівня НbA _{1с} в усіх інших випадках	2D: пропонуємо, якість доказів дуже низька
Дотримання інтенсивного самоконтролю тільки для запобігання гіпоглікемії при високому ризику її розвитку	2D: пропонуємо, якість доказів дуже низька

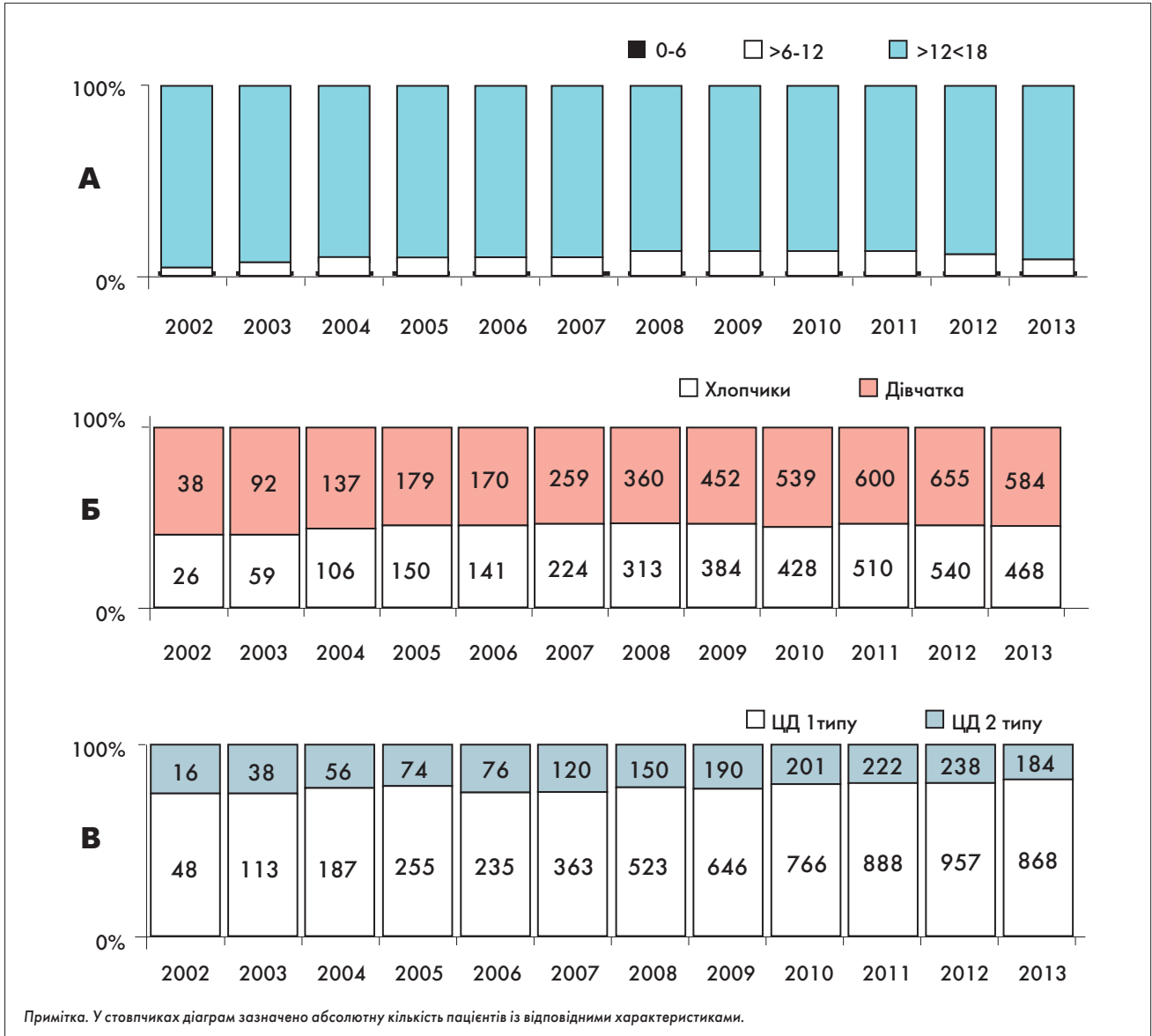


Рис. 8. ДН у дітей: розподіл за віком (А), статтю (Б), типом (В)

Таблиця 9. Добова доза гіпоглікемічних препаратів з урахуванням стадії ХНН						
Лікарський засіб	ХНН, стадія					
	I	II	III	IV	V	VD
Метформін			1,5-0,85 г	0,5 г		?
Похідні сульфонісечовини	Хлорпропамід		100-125 мг		X	
	Ацетогексамід		X			
	Толазамід		X			
	Толбутамід		250-750 мг		X	
	Гліпізид					
	Гліказид		Низька доза, титрування кожні 1-4 тиж			
	Глібурид		X			
	Глімепірид		1 мг		X	
	Гліквідон					
Репаглінід						0
Натеглінід					60 мг	X
Інгібітори α-глюкозидази	Акарбоз				<50 мг	
	Міглітол		0			
Проглітазон						
Інгібітори DPP-IV	Ситагліптин		50 мг		25 мг	
	Відагліптин		50 мг			
	Саксагліптин		2,5 мг			
	Лінагліптин					
	Алогліптин		12,5 мг			
Інкретинο-міметики	Ексенатид		5-10 мкг		X	
	Ліраглютид		0			
	Ліксисенатид		Обережно!		0	
Прамлінтид			0			
Інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу	Дапагліфлозин		0			
	Канагліфлозин		Обережно!		X	
	Емпагліфлозин		0			

Примітки. Темно-сірий колір – звичайний режим; світло-сірий колір – можливе застосування з редуцією дози; 0 – досвід відсутній; ? – дискутується; X – уникати застосування.

Для корекції глікемії і досягнення цільових значень НbA_{1с} при ЦД 2 типу останні настанови для пацієнтів з ХНН IIIb-V стадії (ШКФ <45 мл/хв) як засобу першої лінії рекомендують метформін (з адаптацією дози щодо ШКФ) (1В: рекомендуємо, якість доказів середня) [6]. Додаткові рекомендації та пропозиції щодо застосування гіпоглікемічних засобів наведено в таблиці 8.

При використанні метформіну ризик гіпоглікемії невисокий, проте зростає під час застосуванні інсуліну та за наявності окремих особливих станів, у тому числі термінальної ХНН (рис. 9) [5].

Особливості дозування препаратів, які застосовують для корекції гіперглікемії, з обмеженням залежно від ШКФ представлено в таблиці 9 [5].

Обов'язковою опцією терапії хворого з ЦД і ХНН при уповільненні ШКФ є призначення статинів

Таблиця 10. Максимальні дози статинів, які використовують при ЦД і ХНН	
Лікарський засіб	Добова доза, мг
Ловастатин	Немає даних
Флувастатин	80
Правастатин	40
Симвастатин	
Аторвастатин	20
Симвастатин/ezetиміб	20/10
Розувастатин	10
Пітавастатин	2

Таблиця 11. Гіпохолестеринемічні засоби при ЦД і ХХН: доведеність доказів	
Заходи	Сила та якість доказів
Починають у пацієнтів із ЦД при ХХН ІІІб і ІV стадії	1В: рекомендуємо, якість доказів середня
Використовують у пацієнтів із ЦД і ХХН V стадії	2С: пропонуємо, якість доказів низька
Не починають у пацієнтів із ЦД та ХХН VД стадії	1А: рекомендуємо, якість доказів висока
Застосовують фібрати у пацієнтів з ХХН ІІІб стадії, які не сприймають статини	2В: пропонуємо, якість доказів середня

(рекомендовані дози для дорослих подано в [25]) (табл. 10). Чіткі вікові особливості або категоричні обмеження для цієї групи лікарських засобів у дитячому віці не оприлюднені, а з огляду на те, що комбінація зазначених діагнозів (ЦД і ХХН) притаманна старшим дітям (пацієнтам-підліткам із наближеними до дорослих зросто-ваговими характеристиками), відмінності дозування в клінічній практиці відсутні.

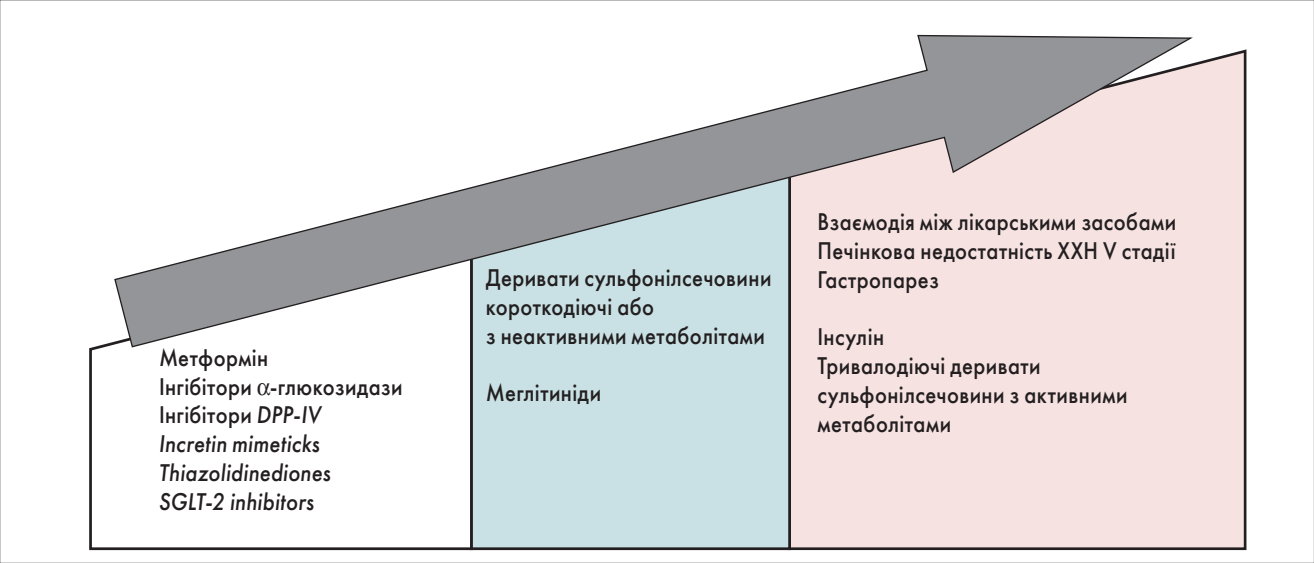


Рис. 9. Ризик розвитку гіпоглікемії залежно від використаних препаратів і з урахуванням окремих станів

Таблиця 13. Окремі препарати для лікування синдрому артеріальної гіпертензії у дітей та їх дозування при уповільненні ШКФ				
Препарат, доза		ШКФ, мл/хв		
		20-50	10-20	<10
Атенолол	0,5-2 мг/кг/добу (<100 мг/добу): 1-2 рази на добу	50%	25-50%	25%
Бісопролол	0,04 мг/кг/доба (<10 мг/добу): 1 раз на добу	75%	50-75%	50%
Метопролол	1-6 мг/кг/добу (<200 мг/добу): 2 рази на добу	100%	50%	25-50%
Пропранолол	1-4 мг/кг/добу (<640 мг/добу): 2-3 рази на добу			
Амлодипін	0,06-0,3 мг/кг/добу (<10 мг/добу): 1 раз на добу	100%		
Ісрадіпін	0,05-0,8 мг/кг/добу (<20 мг/доба): 3-4 рази на добу			
Ніфедипін	0,25-3 мг/кг/добу (<120 мг/добу): 1-2 рази на добу			
Апресин	0,25-7,5 мг/кг/добу (<200 мг/добу): 1 раз на добу			
Моксонідин	<12 років: 0,1-1 мг/кг/добу (<50 мг/добу); >12 років: 5-100 мг/добу			
Каптоприл	0,3-0,6 мг/кг/добу (<6 мг/добу): 2-3 рази на добу	75% 12 год	50% 12-24 год	50% 24 год
Еналаприл	0,1-0,6 мг/кг/добу, 2-4 мг/м²/добу (<40 мг/добу): 1-2 рази на добу	75-100%	50%	
Беназеприл	0,2-0,6 мг/кг/добу (<40 мг/добу): 1 раз на добу	50-75%	50%	25-50%
Раміприл	1,25-5 мг/добу, 1-6 мг/м²/добу (<10 мг/добу): 1 раз на добу		25-50%	25%
Периндоприл	2-8 мг/добу: 1 раз на добу	100%	Невідомо	
Квінаприл	5-10 мг/добу (<80 мг/добу): 1 раз на добу	100%	75-100%	75%
Фозиноприл	0,1-0,6 мг/кг/добу (<40 мг/добу): 1 раз на добу	100%		75-100%
Лозартан	0,7-1,4 мг/кг/добу; 12,5-50 мг/м²/добу (<100 мг/добу): 1 раз на добу	100%	50-75%	25-50%
Валсартан	<6 років: 5-10 мг/добу; >6 років: 1,3-2,7 мг/кг/добу; 18,75 мг/м²/добу (<100 мг/добу): 1 раз на добу			
Ірбесартан	6-12 років: 75-150 мг/добу; >12 років: 150-300 мг/добу; 37,5 мг/м²/добу: 1 раз на добу	100%		
Аліскірен	75-300 мг/добу: 1-2 рази на добу			

Таблиця 12. Гіпотензивні засоби при ЦД і ХХН: доведеність доказів	
Заходи	Сила та якість доказів
Не комбінують різні класи лікарських засобів (іАПФ, БРА, прямі інгібітори реніну)	1А: рекомендуємо, якість доказів висока
Використання селективних β-блокаторів як стартової терапії в пацієнтів при ХХН ІІІб стадії і вище	2С: пропонуємо, якість доказів низька

Використання статинів доцільно вже при уповільненні ШКФ <45 мл/хв (табл. 11), але угоди щодо припинення їх прийому у пацієнтів із ЦД і ХХН VД стадії немає [5].

Щодо гіпотензивних препаратів при ЦД, експерти наголошують на недоцільності комбінації БРА та іАПФ (табл. 12) [3, 5]. Ця рекомендація має вищу силу та якість доказів 1А. Починають корекцію тиску з селективних β-блокаторів із наданням переваги ліпофільним, а не гідрофільним засобам.

У настанові не згадані, але залишаються актуальними для корекції артеріального тиску традиційні сечогінні препарати, селективні блокатори кальцієвих каналів (рис. 5).

Дози лікарських засобів, які застосовують при синдромі артеріальної гіпертензії, потребують додаткової корекції з огляду на дитячий вік та стадію ХХН [13] (табл. 13).

За відсутності синдрому артеріальної гіпертензії призначення препаратів з групи іАПФ, БРА (найбільш ефективні при ЦД 2 типу), селективних блокаторів кальцієвих каналів (дилтіазем, верапаміл) сприяє редукції альбумінурії та уповільнює прогресування ДН. На всіх стадіях перебігу ДН доцільно застосовувати й препарати метаболічної дії з антиоксидантним ефектом, які покращують кровообіг у нирках, вітаміни, препарати кальцію (рис. 5).

У діагностиці та лікуванні ДН не існує простих рішень, але скоординовані заходи на межі дисциплін (ендокринології/діабетології та нефрології) здатні змінити ситуацію в суспільстві як із ЦД, так і з ХХН, стати на заваді катастрофічному поширенню цих хвороб.

Література

1. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2014 рік. К. [б. в.]. 2015. — 38 с.
2. Are there better alternatives than haemoglobin A1c to estimate glycaemic control in the chronic kidney disease population? / M. Speeckaert, W. Van Biesen, J. Delanghe [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2014. — Vol. 29. — P. 2167-2177.
3. Chan G.C.W. Diabetic nephropathy: landmark clinical trials and tribulations / G.C.W. Chan, S.C.W. Tang // Nephrol. Dial. Transplant. — 2015. — Vol. 31 — P. 359-368.
4. Cho N.H. Q&A: five questions on the IDF Diabetes atlas 2015 / N.H. Cho // Diabetes Voice. — 2016. — Vol. 61. — P. 14-16.
5. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min) / Clinical Practice Guideline // Nephrol. Dial. Transplant. — 2015. — Vol. 30. — ii. 1-142.
6. Diagnosis and treatment of early renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus: what are the clinical needs? / J.F.E. Mann, P. Rossing, A. Wieöcek [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2015. — Vol. 30 (suppl. 4). — iv. 1-5.
7. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients) [Електронний ресурс] / Institute of Medicine of the National Academies. — The National Academies Press: Washington; 2005. — Режим доступу: www.nap.edu.
8. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2012 [Електронний ресурс] // Academic Med. Center, Dept. Med. Informatics. — Amsterdam, The Netherlands; 2014. — 136 p. — Режим доступу: <http://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2012.pdf>.
9. Exeter molecular genetics laboratory Monogenic Diabetes gene panel [Електронний ресурс] / Diabetes Genes. — NHS Foundation Trust; 2016. — Режим доступу: www.diabetesgenes.org/sites/default/files/tngs_genes.
10. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman [et al.] // Lancet. — 2012. — Vol. 380. — P. 2095-2128.
11. Global report on diabetes [Електронний ресурс] / WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. — WHO Press; 2016. — 88 p. — Режим доступу: <http://www.who.int>.
12. Guideline: sugar intake for adults and children [Електронний ресурс] / WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. — WHO Press; 2015. — 59 p. — Режим доступу: <http://www.who.int>.
13. Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents // J. Hypertens. — 2016. — Vol. 34. — P. 1887-1920.
14. IDF Diabetes Atlas [Електронний ресурс] / 7th edn. — International Diabetes Federation; 2015. — 144 p. — Режим доступу: www.diabetesatlas.org.
15. Karalliedde J. Diabetes mellitus, a complex and heterogeneous disease, and the role of insulin resistance as a determinant of diabetic kidney disease / J. Karalliedde, L.Gnudi // Nephrol. Dial. Transplant. — 2016. — Vol. 31. — P. 206-213.
16. Lustig R.H. Public health: the toxic truth about sugar / R.H. Lustig, L.A. Schmidt, C.D. Brindis // Nature. — 2012. — Vol. 482. — P. 27-29.
17. Mogensen C.E. How to protect the kidney in diabetic patients: with special reference to IDDM / C.E. Mogensen // Diabetes. — 1997. — Vol. 46 (suppl. 2). — S. 104-111.
18. Oxford specialist handbooks in paediatrics. Paediatric nephrology / L. Rees, P.A. Brogan, D. Bockenhauer, N.J.A. Webb. — 2nd edn. — Oxford University Press; 2012. — 638 p.
19. Prevalence of diabetes and diabetic nephropathy in a large U.S. commercially insured / L. Li, S. Jick, S. Breitenstein, A. Michel // Diabetes Care. — 2016. — Vol. 39. — P. 278-284.
20. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy / G. Pugliese // Acta Diabetol. — 2014. — Vol. 51. — P. 905-915.
21. Renal biopsy in 2015 — from epidemiology to evidence-based indications / M. Fiorentino, D. Bolognani, V. Tesar, A. Pisano // Am. J. Nephrol. — 2016. — Vol. 43 — P. 1-19.
22. Shaw J.E. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 / J.E. Shaw, R.A. Sicree, P.Z. Zimmet // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2010. — Vol. 87. — P. 4-14.
23. Sugar consumption at a crossroad [Електронний ресурс] / S. Natella, V. Divan, M. Rana, C. Mills. // Credit Suisse AG Research Institute. — Switzerland; 2013. — 23 p. — Режим доступу: www.credit-suisse.com/researchinstitute.
24. The use of eGFR and ACR to predict decline in renal function in people with diabetes / Hoefield R.A., Kalra P.A., Baker P.G. [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2011. — Vol. 26. — P. 887-892.
25. Tonelli M. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline // M. Tonelli, C. Wanner // Ann. Intern. Med. — 2014. — Vol. 160. — P. 182.

АКТОВЕГИН



Мощный универсальный антигипоксанта

ЭНЕРГИЯ ЖИЗНИ

- Для лечения заболеваний головного мозга сосудистого генеза, в том числе постинсультных когнитивных нарушений и деменции*
- Для патогенетической терапии диабетической полинейропатии*
- Для лечения патологии сосудов нижних конечностей*



Победитель ежегодного конкурса профессионалов фармацевтической отрасли Украины «Панацея» 2006, 2010–2012, 2014–2017 годов

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Актовегин. Действующее вещество. Депротеинизированный гемодериват из крови телят. **Лекарственная форма.** Раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы. Код АТС А16АХ10. **Показания.** Лечение заболеваний головного мозга сосудистого генеза, в том числе постинсультных когнитивных нарушений и деменции; лечение нарушений периферического (артериального, венозного) кровообращения и их осложнений (артериальная ангиопатия, венозная трофическая язва); лечение диабетической полинейропатии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к компонентам препарата. **Фармакологические свойства.** На молекулярном уровне Актовегин способствует ускорению процессов утилизации кислорода (повышает устойчивость к гипоксии) и глюкозы, тем самым способствует повышению энергетического метаболизма. У пациентов с сахарным диабетом и диабетической полинейропатией объективно уменьшаются расстройства чувствительности, улучшается качество жизни. **Побочные реакции.** Препарат обычно хорошо переносится. В редких случаях могут возникать анафилактические (аллергические) реакции, анафилактический шок. **Категория отпуска.** По рецепту. **Р. с. МЗ Украины:** №UA/11232/01/01, №UA/11232/02/01. **Производитель:** ООО «Кусум Фарм», Украина (упаковка из формы in bulk фирмы-производителя «Такеда Австрия ГмбХ», Австрия). Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для публикации в специализированных изданиях, для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в ООО «Такеда Украина» по тел.: (044) 390 0909. * Инструкция по медицинскому применению препарата Актовегин.

ООО «Такеда Украина»: 03110, г. Киев, ул. Соломенская, дом 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua