

О.В. Большова, д.м.н., ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Патогенетичні аспекти й основні напрями лікування гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду

Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду (ГСПП) – хронічне нейроендокринне захворювання, яке супроводжується порушенням жирового та вуглеводного обміну, трофіки шкіри, артеріальною гіпертензією (АГ). Після закінчення пубертатного періоду ожиріння та гормонально-метаболічні порушення у більшості випадків не зникають, а залишаються на все життя (С. Franca et al., 2006). В останні роки спостерігається збільшення кількості дітей, які мають увесь спектр метаболічних захворювань внаслідок ожиріння (B.J. Feldman, 2009).

Частіше ГСПП зустрічається у підлітків, які проживають у великих містах. Маніфестація захворювання зазвичай відбувається у препубертатному і ранньому пубертатному віці. За даними Ю.І. Строева (2003), ожиріння при ГСПП виникає у віці 8-9 років.

До етіологічних факторів ГСПП відносяться психологічні та черепно-мозкові травми (ГСПП може виникати через 6 і більше місяців після травми), менінгіт, інтоксикації, важкі або часті вірусні захворювання (грип, ГРВІ, кір, герпес), тонзиллярна інфекція, надмірне розумове навантаження, пологова травма (А.Д. Соловьева, 1988; Н.Т. Старкова, 1996). За даними літератури, головна роль у виникненні цієї патології належить систематичному надмірному споживанню їжі на тлі спадкової схильності до ожиріння. Дійсно, надмірне висококалорійне харчування, неправильний режим харчування можуть призводити до дисліпідемії у дітей, стійкого порушення функції центрів гіпоталамуса, які контролюють масу тіла (МТ); відбуваються порушення щоденної і тривалої регуляції харчової поведінки (Е.І. Соколов та співавт., 1994).

Наявні дані про спадковість ожиріння багато в чому суперечливі. Імовірність розвитку ожиріння у дитини становить 40-50%, якщо в одного з батьків спостерігається надлишкова МТ, але частота зростає до 70-80% при ожирінні в обох батьків (J. Argente та співавт., 1997; С. Maffei, 1998). Відмічено чіткий взаємозв'язок між МТ батьків (особливо матері) і ризиком розвитку ожиріння у дитини; за наявності ожиріння у батьків необхідно стежити за МТ дитини із самого раннього віку. Встановлено, що ожиріння у матері програмує розвиток дисметаболічного фенотипу, інсулінорезистентності (ІР) та жирової дистрофії печінки у нащадків, причому найбільш критичним є ранній постнатальний період. Вважають, що в ядрах гіпоталамуса відбуваються зміни сигналів, які відповідають за апетит, у зв'язку з високим рівнем лептину у грудному молоці в неонатальній жировій тканині.

Однак деякі автори вважають, що для розвитку вираженого ожиріння наявності тільки екзогенно-конституціональних факторів недостатньо; провідну роль відіграє патологія гіпоталамо-гіпофізарної системи (R.H. Lustig та співавт., 1991; M.G. Balleghin та співавт., 2004). Певне значення у виникненні ожиріння і розвитку ГСПП надається неправильному харчуванню в дитячому віці (І.В. Терещенко, О.Ю. Кривошекова, 1996). Надлишкове харчування у перші роки та місяці життя і в ембріональному періоді сприяє формуванню в підшкірному депо підвищеної кількості жирових клітин, у зв'язку з чим у цих дітей виникає гіперцелюлярна форма ожиріння (Я.Х. Туракулов та співавт., 1992).

Існує етіологічний зв'язок між хронічною фетоплацентарною недостатністю, внутрішньоутробними інфекціями, загрозою переривання вагітності, лікуванням алілестренолом і розвитком ГСПП (S.A. Sokur, 1995). Крім того, пубертатний період сприяє розвитку гіпоталамічної дисфункції, починається дозрівання нейронів і аксонів гіпоталамуса, розвиток кінцевих відростків аксонів і аборизація відростків нейронів. Завдяки цьому розвиваються синаптичні

зв'язки і полегшується передача нервових імпульсів у нейроендокринні нейрони, які секретують люліберини, що надходять з потоком крові по портальній системі в аденіпофіз (М. Phillip та співавт., 2002; О.І. Плехова та співавт., 2005).

Ожиріння в осіб молодого віку є вагомим, але потенційно переборним фактором ризику розвитку метаболічних, серцево-судинних захворювань, новоутворень, порушень згортання крові та функції дихальної системи (Н.Т. Старкова, 1996). Зниження маси тіла на 10% і більше значно зменшує ризик подальшого розвитку серцево-судинних захворювань (М. Smotkin-Tangorra та співавт., 2006).

У 98% хворих на ГСПП спостерігається ожиріння (рівномірне, за гіноїдним або евнухїдним типом, зі швидко виникаючими багрян-рожевими смугами розтягнення). Основою розвитку ожиріння є енергетичний дисбаланс (невідповідність між кількістю калорій, що надходять з їжею, й енергетичними витратами організму) (J. Argente та співавт., 1997). У свою чергу, дисбаланс є наслідком неадекватної взаємодії генетичних факторів (гени відповідальні за збільшення і розподіл жиру в організмі) і зовнішнього середовища (соціальних, харчових, психологічних, фізичного навантаження). Вплив зовнішніх факторів на анаболічні процеси в організмі реалізується через нервову й ендокринну системи (І.В. Дворяшина, Е.В. Малыгина, 1993; І.І. Дедов, 1992).

Відмінною рисою жирових клітин є надзвичайно висока чутливість їх рецепторів майже до всіх відомих на цей час гормонів. Два процеси фактично сприяють і протидіють розвитку ожиріння – ліпогенезу і ліполізу. До регуляторів ліпогенезу відносяться інсулін, простагландини, вазопресин, до регуляторів ліполізу – гормон росту (ГР), катехоламіни, глюкагон, адренкортикотропний гормон, гонадотропні, тиреотропний, статеві гормони, ліпотропіни (А.Д. Соловьева, Т.Г. Вознесенская, 1988; J. Argente та співавт., 1997).

Гіперінсулінемія, що постійно спостерігається при цьому захворюванні, сприяє підвищенню концентрації соматомединів, а останні за механізмом зворотного зв'язку інгібують секрецію ГР. Вважають, що порушення секреції ГР є наслідком захворювання, тому що зниження МТ супроводжується відновленням нормальної реакції та концентрації ГР у плазмі. Крім того, встановлено тісний взаємозв'язок між ГР й адипоцитом за допомогою посередників – вільних жирних кислот і лептину. При цьому вільні жирні кислоти здійснюють гальмуючий, а лептин – стимулюючий вплив на продукцію ГР. Інші дослідники говорять про ГР як про причину ожиріння: введення людям рекомбінантного людського ГР сприяє зниженню маси тіла, кількості переважно вісцерального жиру, загального холестерину, тригліцеридів, підвищенню активності ліпопротеїнази (Н.Т. Старкова і соавт., 2002).

Для підлітків з ГСПП характерною є гіперфункція гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (підвищення рівнів продукції кортикотропін-релізинг-фактора, АКТГ і кортикостероїдів). Клінічні прояви синдрому визначаються перш за все

гіперпродукцією кортизолу та дегідроепіандростерону. Кортизол стимулює глюконеогенез у печінці та викликає розвиток ІР, внаслідок якої виникають гіперінсулінемія і відносна інсулінова недостатність. Глюкокортикоїди пригнічують експресію рецепторів ліпопротеїнів низької щільності, що супроводжується значною атерогенною гіперліпопротеїнемією. Інсулін стимулює синтез холестерину й атерогенних ліпопротеїнів у печінці, сприяє інфільтрації холестерином судинної стінки, потенціює формування атеросклеротичних бляшок. Порушення функціонального стану кори надниркових залоз спостерігається майже в усіх підлітків з ГСПП, що може призводити до відхилень у фізичному і статевому розвитку хворого (високорослість, пришвидшений статевий розвиток). Збільшення синтезу і секреції β-ендорфінів призводить до зменшення виділення дофаміну, наслідком чого є зміни циклічної секреції лютеїнізуючого гормону (ЛГ). У результаті порушується процес фолікулогенезу в яєчниках і розвивається кістозна атрезія фолікулів. У свою чергу, у кістозних фолікулах порушується синтез стероїдів із зменшенням утворення кінцевого продукту – естрогенів і накопичення їх попередників – андрогенів. Зменшення пулу естрогенів за механізмом зворотного зв'язку викликає збільшення виділення ЛГ і підвищення його базального рівня у крові (Я.Х. Туракулов та співавт., 1992). На порушення регуляції функції яєчників великий вплив здійснює надлишкова жирова тканина, у якій підвищена кількість андрогенів яєчникового походження інтенсивно метаболізується в естрогени. Вплив підвищеного рівня андрогенів на яєчник проявляється збільшенням кількості атрезуючих фолікулів, потовщенням і склерозом капсули і стромі коркового шару, тобто формуванням полікістозних яєчників – морфологічного субстрату порушення менструального циклу і гіперандрогенії, що призводить до безпліддя (Н.Т. Старкова, Е.В. Бирюкова, 2004). Гіперкортицизм сприяє формуванню таких симптомів, як гіперглікемія, гіпертензія, поява смуг розтягнення на шкірі.

Симптомом, що значно обтяжує перебіг ГСПП, є підвищений артеріальний тиск. АГ спостерігається у 65-70% хворих і часто супроводжується головним болем, запамороченням. Патогенез АГ у підлітків з ГСПП до кінця не вивчений, але існують докази тісного зв'язку АГ та гіперінсулінемії (Е.В. Малыгина, 1992). Імовірно, що гіперінсулінемія підвищує периферичну резистентність судин, стимулює поглинання кальцію і натрію стінками судин, клітинний ріст і проліферацію гладком'язових клітин у судинах. Крім того, спостерігається зниження клубочкової фільтрації в нирках, порушення процесів розведення сечі зі зниженням виділення осмотично вільної води.

Головна мета лікування ГСПП – нормалізація функції гіпоталамо-гіпофізарної системи та корекція метаболічних і гемодинамічних порушень. Лікування довготривале, потребує постійної взаємодії лікаря з пацієнтом і його батьками. Виходячи з особливостей патогенезу, метаболічних і гормональних змін при ГСПП, лікування цього захворювання має бути комплексним і складатися з таких головних етапів.



О.В. Большова

1. Дієта

– Рацион складається з урахуванням МТ, віку, статі, рівня фізичної активності.

– Зниження МТ відбувається за рахунок зменшення енергетичної цінності добового раціону. При значенні ІМТ 27-35 кг/м² дефіцит має становити 300-500 ккал/добу, приблизна втрата ваги – 40-70 г/добу. При значенні ІМТ більше 35 кг/м² – 500-1000 ккал/добу, втрата ваги 70-140 г/добу.

– Обмеження споживання жиру до 25% від добової норми калорій, холестерину – до 250 мг на добу.

– Відмова від споживання вуглеводів, що швидко засвоюються.

– Уведення в раціон великої кількості харчових волокон у вигляді свіжих овочів і фруктів.

– Зменшення обсягу порції на один раз.

– Харчування 4-5 разів на добу. Останнє вживання їжі має бути не пізніше 18.00-19.00 год.

Метою дієтології не є досягнення ідеальних значень ІМТ. Це дуже важливий момент для створення мотивації у хворого. Оптимальною вважається втрата 5-10% фактичної ваги протягом 8-12 місяців. На цьому тлі поліпшуються показники ліпідного складу крові, знижується рівень артеріального тиску, підвищується чутливість до інсуліну. Найважливіше зберегти отриманий результат протягом більш тривалого часу, тому мінімум 2 роки варто продовжувати дотримуватися відпрацьованої схеми харчування і фізичних навантажень.

2. Збільшення фізичної активності

Рекомендується регулярне виконання аеробних фізичних вправ 4-5 разів на тиждень починаючи з мінімального навантаження з поступовим збільшенням інтенсивності й тривалості занять.

Приклади помірного фізичного навантаження (витрачається приблизно 150 ккал на день, або 1000 ккал на тиждень):

- гра у волейбол – 45 хв;
- гра у футбол – 30-45 хв;
- робота в саду або на присадибній ділянці – 30-45 хв;
- ходьба 2,5-3 км за 35 хв;
- їзда на велосипеді 7-8 км за 30 хв;
- швидкі танці – 30 хв;
- водна аеробіка – 30 хв;
- плавання – 20 хв;
- стрибки на скакалці – 15 хв.

3. Медикаментозна терапія

1) Метформін поліпшує чутливість периферичних тканин до інсуліну, сприяє гальмуванню процесів глюконеогенезу й глікогенолізу в печінці, зниженню системної гіперінсулінемії. За рахунок активування АМФ-кінази знижується рівень глюкози. Метформін пришвидшує окислення жирних кислот, знижує засвоєння вуглеводів з кишково-шлункового тракту, відбувається стабілізація або зниження МТ. Покращується чутливість інсулінових рецепторів, за рахунок чого знижується рівень інсуліну (що має значення для схуднення). Метформін пригнічує почуття голоду і запобігає переїданню. Добре себе зарекомендував лікарський засіб цієї групи – препарат німецької фармацевтичної компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ» (Німеччина) Метфогам®. Призначення метформіну пов'язане з його комплексним впливом на основні патогенетичні ланки ожиріння, такі як зниження периферичної ІР, гіполіпідемічний ефект, пригнічення глюконеогенезу в печінці, підвищення утилізації глюкози у тканинах,

а також анорексигенний ефект. Метфогама® сприяє зниженню рівня цукру у крові натще, а за тривалого застосування – рівня глікозильованого гемоглобіну, що свідчить про поліпшення стану вуглеводного обміну. Важливою особливістю Метфогами є здатність знижувати рівень тригліцеридів, холестерину і ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності, а також не змінювати концентрацію ліпопротеїнів іншої щільності. Це дозволяє призначати Метфогаму за умов виявлення у пацієнта порушення ліпідного обміну й ожиріння. Препарат виявляє фібринолітичну дію внаслідок пригнічення інгібітора активатора плазміногену тканинного типу і рідко викликає гіпоглікемічні реакції. Доза Метфогами становить 1250–2500 мг двічі на добу під час або зразу ж після їди. Метфогаму можна призначати дітям починаючи з 10-річного віку. Метфогама® має широкий вибір доз: по 500, 850 і 1000 мг метформіну гідрохлориду в 1 таблетці та зручні упаковки по 30 і 120 таблеток. Дозування 1000 мг представлено у зручній формі SnapTab, що дозволяє легко, майже не натискаючи на таблетку, розділяти її.

Метфогама® знижує рівень цукру у крові не за рахунок стимуляції секреції інсуліну бета-клітинами підшлункової залози, а внаслідок збільшення поглинання глюкози клітинами периферичних тканин – насамперед м'язами, що становлять значний обсяг МТ. Він підвищує кількість транспортерів глюкози й синтез глікогену в м'язах, збільшує силу м'язів. Відсутність стимуляції секреції інсуліну приводить до зниження апетиту, а також нормалізації початкового підвищеного рівня інсуліну та С-пептиду, тобто до зниження ІР.

Зменшуючи всмоктування глюкози в кишечнику, Метфогама® перешкоджає підвищенню рівня цукру у крові після їди і подальшому збільшенню МТ. Крім того, Метфогама® ефективно зменшує апетит, МТ й ІР уже на стадії надлишкової МТ, запобігаючи або значно знижуючи ризик розвитку порушення толерантності до вуглеводів і цукрового діабету 2 типу. Як правило, застосування Метфогами добре переноситься.

2) Отримані дані свідчать про роль мікроелементів, деяких амінокислот й антиоксидантів (глутатіону, коензиму Q10, альфа-ліпоевої кислоти) у відновленні чутливості до інсуліну.

Альфа-ліпоева (тіоктова) кислота – речовина, що синтезується в організмі й виконує роль коензиму в окисному декарбоксилюванні α -кетокислот, а також відіграє важливу роль у процесі утворення енергії у клітині (ендогенний антиоксидант). Вона сприяє зменшенню цукру у крові та збільшенню глікогену в печінці. Дефіцит або порушення обміну α -ліпоевої кислоти внаслідок інтоксикацій або надлишкового накопичення деяких продуктів розпаду (наприклад, кетонів тіл) призводить до порушення аеробного гліколізу. Альфа-ліпоева кислота може існувати у двох фізіологічно активних формах (окислена і редукована), яким притаманна антиоксидантна й антиоксидантна дія. Вона впливає на обмін холестерину, бере участь у регулюванні ліпідного та вуглеводного обміну, поліпшує функцію печінки (внаслідок гепатопротекторної, антиоксидантної, дезінтоксикаційної дії) і трофіку нейронів, а фармакологічними властивостями подібна до вітамінів групи В, сприятливо впливає на процеси запалення і регенерацію тканин, сприяє зниженню концентрації глюкози у крові та підвищенню вмісту глікогену в печінці, а також подоланню ІР. Додавання в їжу антиоксидантів знижує оксидативний стрес і ризик розвитку ускладнень у підлітків з ожирінням – доведено позитивний зв'язок між ІМТ та вживанням клітковини, фолієвої кислоти, магнію, вітамінів А, С, Е.

Препаратом α -ліпоевої кислоти є Тіогама® ампули німецької фармацевтичної компанії «Вьорваг Фарма ГмБХ і Ко.КГ», які призначають перші 5–10 днів по 600 мг внутрішньовенно на 200,0 фізіологічного розчину, а потім продовжують лікування Тіогамою таблетки (600 мг на добу за 30 хв до їди) протягом 1,5–2 місяців. Останнім часом компанія-виробник значно знизила ціну упаковки Тіогами ампул, і тепер цей препарат стає більш доступним для українських пацієнтів. Слід зазначити, що згідно з

інструкцією дитячий вік (до 18 років) є протипоказанням до призначення препарату Тіогама®. В інструкції також зазначено, що ефективність і безпека застосування препарату Тіогама® у дітей не встановлені.

3) У розвитку АГ при синдромі ІР провідне місце посідає комплексний вплив гіперінсулінемії та супутніх метаболічних розладів.

З метою нормалізації артеріального тиску у підлітків віком 16–18 років можна рекомендувати препарат німецької фармацевтичної компанії Моксогама®, діючою речовиною якого є моксонідин. Моксогама® – антагоніст імідозолінових рецепторів – зменшує активність симпатичної нервової системи, знижує рівень глюкози у крові й ІР, артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень. Моксогама® випускається у трьох дозах: по 0,2; 0,3 і 0,4 мг моксонідину, упаковка містить 30 таблеток.

Не втрачає актуальності призначення сечогінних препаратів, сірчаною кислотою магnezію. При симптомах внутрішньочерепної гіпертензії рекомендовано ацетазоламід. Спіронолактон доцільно призначати дівчатам з ожирінням і рожевими смугами розтягнення.

Вітаміни групи В, серед яких чільне місце посідає препарат Мільгама® таблетки, до складу якого входить піридоксину гідрохлорид та унікальне жиророзчинне поєднання тіаміну – бенфотіамін, що має високу біодоступність порівняно з тіаміном. Бенфотіамін активує ферменти, які беруть участь в утилізації глюкози, збільшує синтез АТФ і покращує кровотік у нервових волоках.

4) Мільгама® (розчин для внутрішньом'язових ін'єкцій) містить вітаміни В₁, В₆ і В₁₂ у лікувальних дозах і лідокаїн. За рахунок лідокаїну зменшується болісність введення.

Курс терапії: 10 ін'єкцій по 2,0 мл – 2 курси на рік. Препарати Мільгама® у вигляді ампул і таблеток виробляють тільки в Німеччині вже понад 20 років, і вони зарекомендували себе у багатьох країнах світу як безпечні й ефективні лікарські засоби.

5) Корекцію вегетативних порушень проводять за допомогою настоїв валеріани, звіробію, комбінованих рослинних препаратів.

6) Призначення ноотропних засобів сприяє покращенню мікроциркуляції, трофіки й обміну в головному мозку.

Ефективність терапії підлітків з ГСПП залежить від своєчасної діагностики та вибору адекватної медикаментозної патогенетичної терапії. Велике значення мають раціональне харчування з правильним харчовим режимом і збільшення фізичної активності пацієнта.

3

МЕТФОГАМА®

ПРЕПАРАТ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ ДЛЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

ДОЗУВАННЯ: 500, 850 ТА 1000 мг МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ

УПАКОВКИ ПО 30 ТА 120 ТАБЛЕТОК



- ➔ Зменшує глюконеогенез
- ➔ Знижує масу тіла
- ➔ Збільшує в присутності інсуліну периферичну утилізацію глюкози м'язами та жировою тканиною
- ➔ Знижує гіперглікемію у хворих на цукровий діабет 2 типу і ожиріння
- ➔ Гальмує всмоктування глюкози в кишечнику
- ➔ Має антитромботичну дію
- ➔ Покращує ліпідний обмін

Унікальна форма таблеток 100мг
Snap Tab



ДОСТУПНА
НІМЕЦЬКА
ЯКІСТЬ

ЕКОНОМІЧНА УПАКОВКА
120 ТАБЛЕТОК



Представництво «Вьорваг Фарма ГмБХ і Ко.КГ» в Україні:
04112, м. Київ, вул. Дегтярівська, 62
Тел./факс: (044) 501-55-47
e-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua, www.woerwagpharma.kiev.ua

PC.: UA/5247/01/02; UA/5247/01/03; UA/5247/01/01