ZU_2013_Endo_2.qxd 02.07.2013 12:11 Page 10

Актуальні проблеми вітчизняної ендокринології та шляхи їх вирішення

11-12 квітня у м. Києві відбулася науково-практична конференція «Обговорення та аналіз впровадження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з ендокринною патологією», організатором якої виступила ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». У межах цього заходу були розглянуті найбільш актуальні проблеми галузі та можливі шляхи покращення надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринною патологією. З деякими із доповідей ми пропонуємо ознайомитися нашим читачам.

Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «ендокринологія», головний лікар Київського міського клінічного ендокринологічного центру, доктор медичних наук, професор Микола Васильович Гульчій окреслив ситуацію із захворюваністю на ендокринну патологію в нашій країні, а також звернув увагу на основні проблеми й досягнення вітчизняної ендокринологічної служби.

– В останні десятиліття ми відмічаємо невпинне збільшення поширеності ендокринної патології. Так, за період із 2003 по 2012 р. розповсюдженість ендокринних захворювань зросла із 700 до 869,3 випадку на 10 тис. населення України. У м. Києві динаміка ще більш значна. Найвищі показники поширеності ендокринної патології зафіксовано у Вінницькій, Київській, Житомирській областях і Закарпатті, що передусім свідчить про ефективну роботу ендокринологічної служби цих областей з виявлення ендокринних захворювань.

У структурі ендокринної патології в Україні переважають захворювання щитоподібної залози (46,67%), цукровий діабет (31,88%) та ожиріння, тоді як на інші ендокринні захворювання припадає загалом менше 8% (гіпопаратиреоз, акромегалія, нецукровий діабет, хвороба Іценка-Кушинга, Адісонова хвороба, феохромоцитома тощо). На жаль, ці рідкісні захворювання дуже погано виявляються, а тому переважна більшість таких пацієнтів не отримують необхідного лікування.

У 2012 р. в Україні було зареєстровано 1 млн 303 тис. хворих на цукровий діабет (ЦД), що на 120 тис. більше порівняно з 2011 р. і перевищує відповідні показники приросту кількості нових випадків захворювання в попередні роки. Це свідчить про підвищення ефективності роботи ендокринологічної служби щодо виявлення ЦД 2 типу. Але проблема гіподіагностики все ще залишається дуже серйозною – сьогодні розповсюдженість ЦД в Україні становить лише 2,9%, що значно менше, ніж відповідні показники більшості розвинених країн світу (6-7%).

Однією з проблем лікування ЦД 2 типу є низький рівень призначення інсулінотерапії – 10% порівняно з 20-30% в інших країнах світу, що негативно позначається на компенсації діабету.

Іншою проблемою, пов'язаною із ЦД, є недостатня частота вимірювання рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) – показника, що визначає ступінь компенсації захворювання. За звітами минулого року, тільки у 80% пацієнтів із ЦД 1 типу проводили визначення рівня HbA_{1c}. Стовідсотково HbA_{1c} визначали у Волинській, Рівненській і Полтавській областях. На жаль, серед хворих із ЦД 1 типу 33,9% осіб знаходяться в стані декомпенсації, що асоціюється з підвищеним ризиком серйозних ускладнень. Серед пацієнтів із ЦД 2 типу тільки у 25% визначають рівень HbA_{1c}, із яких 31% осіб знаходяться в стані декомпенсації. Переважна більшість із них потребує переходу на інсулінотерапію.

Кількість ампутацій у пацієнтів із діабетом поступово зменшується. У 2012 р. було виконано 3370 ампутацій, що становить 0,74 випадку на 100 тис. населення. В Україні функціонують 52 кабінети діабетичної ступні, які минулого року прийняли близько 114 тис. пацієнтів. Найбільша кількість таких кабінетів знаходиться в Криму, Дніпропетровській і Донецькій областях, проте їх найвища завантаженість спостерігається в Полтавській області, що, можливо, і пояснює найменшу кількість ампутацій у цьому регіоні.

Також у нашій країні працює 199 шкіл соціальної адаптації хворих на ЦД, які у 2012 р. відвідали 125 тис. осіб. На жаль, в Україні немає єдиної стандартизованої програми для шкіл соціальної адаптації пацієнтів.

У структурі захворюваності на патологію ЩЗ найбільша частка припадає на нетоксичний вузловий зоб, поширеність якого становить 73,4% на 10 тис. населення і щорічно зростає. Основним недоліком надання медичної допомоги цій категорії хворих є надмірний обсяг оперативних втручань. Досить часто видалення вузла з підозрою на малігнізацію проводять без гістологічного дослідження, і в таких випадках хірург змушений безпідставно виконувати субтотальну або тотальну резекцію ЩЗ.

Зростають розповсюдженість і захворюваність на тиреотоксикоз (у 2012 р. 15,1 та 1,61 випадку на 10 тис. населення відповідно). Такі хворі часто потребують хірургічного лікування, проте оперативне втручання нерідко виконують несвоєчасно – або занадто рано, коли показання до операції відсутні, або запізно, коли вже виникли тяжкі ускладнення. Слід наголосити, що тиреотоксикоз, який неможливо компенсувати прийомом максимальних доз тиреостатиків, необхідно лікувати оперативно.

Захворюваність на рак ЩЗ (РЩЗ) становить сьогодні 6,6 випадку на 100 тис. населення. Найвищі показники захворюваності зареєстровано в Київській, Черкаській, Херсонській, Сумській областях. Тактика лікування цієї патології добре відпрацьована, що дозволяє досягати непоганих результатів. На сьогодні п'ятирічне виживання хворих із високодиференційованим РЩЗ становить 98%. Помилки в лікуванні РЩЗ пов'язані в більшості випадків із неправильним визначенням типу раку. Хочу підкреслити, що у разі неможливості проведення адекватного гістологічного дослідження видаленої пухлини краще взагалі не виконувати оперативного втручання, а направити хворого у спеціалізований медичний заклад.

Директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, президент Української асоціації ендокринних хірургів, доктор медичних наук, професор Олександр Сергійович Ларін нагадав учасникам конференції сучасні принципи оперативного лікування РЩЗ.

– Найважливішим компонентом комбінованого лікування РЩЗ вважається радикальна хірургічна операція.

Мінімальним обсягом оперативного втручання є тотальна екстрафасціальна тиреоїдектомія. Якщо діагноз РЩЗ підтверджено на момент оперативного втручання, операцію слід доповнити виконанням серединної дисекції шиї. Вона передбачає видалення передгортанних, претрахеальних чи хоча б одного з паратрахеальних басейнів лімфатичних вузлів. Ізольоване видалення тільки макроскопічно змінених лімфатичних вузлів підвищує ризик рецидиву захворювання. Радикальна модифікована дисекція шиї показана за умов передопераційного чи інтраопераційного виявлення метастазів у лімфовузлах латеральних колекторів шиї (II-V рівні), а також профілактично: при пухлинах T4a, T3, несприятливому прогнозі (BRAF-мутації, радіаційний

спадковий анамнез, діти до 18 років, зниження диференціювання клітин пухлини, медулярний РЩЗ з рівнем кальцитоніну вище 400 нг/мл).

До хірурга, що виконує оперативне втручання з приводу РЩЗ, висуваються певні вимоги. Такий фахівець повинен виконувати не менше 50 операцій на рік з приводу РЩЗ, обов'язково володіти анатомічною безкровною методикою екстрафасціальної тиреоїдектомії поряд з умінням ідентифікувати поворотні нерви, методиками профілактики пошкодження верхніх гортанних нервів, ідентифікації та збереження життєздатних прищитовидних залоз.

Для підвищення тривалості життя пацієнтів з РЩЗ необхідний ретельний післяопераційний моніторинг з використанням надійних біохімічних критеріїв (тиреотропний гормон, кальцитонін) та адекватні лікувальні дії.

Керівник відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук, професор Вадим Валерійович Корпачов присвятив доповідь проблемним питанням і перспективам персоніфікованої терапії хворих на ЦД 2 типу.

– Незважаючи на велике розмаїття цукрознижувальних препаратів і значні фінансові витрати на розробку нових ліків, існуючі терапевтичні підходи не в змозі забезпечити досягнення задовільної компенсації захворювання у значної кількості хворих на ЦД 2 типу. Це свідчить про необхідність зміни концептуальних поглядів на механізми розвитку цього захворювання і підходи до його терапії.

Сьогодні в лікуванні ЦД 2 типу лікарі найчастіше використовують спільні рекомендації Європейської асоціації з вивчення діабету та Американської діабетичної асоціації (EASD/ADA), що ґрунтуються на принципах і даних доказової медицини. Ці рекомендації зручні для практичного застосування й дозволяють забезпечити компенсацію захворювання у більшості пацієнтів. Проте на практиці виявляється, що відповідь реального хворого на лікування далеко не завжди збігається з відповіддю середньостатистичного пацієнта в контрольованому клінічному дослідженні. Тому нині в розвинених країнах усе більшого розповсюдження набуває персоніфікована медицина.

Встановлено, що у хворих з однаковим діагнозом один лікарський засіб може мати різну ефективність і токсичність, тобто він може виявитися токсичним, але ефективним, нетоксичним і неефективним, токсичним і неефективним, нетоксичним і ефективним. Це залежить від особливостей метаболізму ліків в організмі конкретної людини. Надлишкова продукція певних ензимів призводить до прискореної трансформації та виведення препарату з організму, а недостатній синтез супроводжується швидким накопиченням препарату й передозуванням. Сьогодні вже виявлено чимало генетичних маркерів, відповідальних за ферменти, які метаболізують певні лікарські препарати. Створено й перший генний тест (AmpliChip), який дає можливість визначити варіації двох генів печінкових ензимів, відповідальних за метаболізм приблизно 25% лікарських препаратів. Він уже рекомендований FDA для практичного використання. У розвинених країнах впроваджується паспортизація хворих за фенотипами метаболізуючих систем, що дозволить обрати найбільш ефективний і безпечний препарат в оптимальній дозі.

ZU_2013_Endo_2.qxd 02.07.2013 12:11 Page 11

Терапія ЦД 2 типу також має бути персоніфікованою. При персоніфікованому підході до лікування слід у р а х о в у в а т и генотип, вік, рівень HbA_{1c}, стать, фенотип, стадію розвитку ЦД 2 типу. Персоніфікація інсулінотерапії передбачає врахування рівня ендогенної секреції, можливі побічні ефекти, конфірмаційні властивості інсуліну. Слід зазначити, що інсулін при ЦД 2 типу варто призначати лише у разі неефективності максимальних доз цукрознижувальних препаратів і їх комбінацій або за наявності протипоказань до їх застосування. Перед призначенням інсулінотерапії обов'язково необхідно враховувати потенційний ризик розвитку онкологічних і серцево-судинних захворювань. Персоніфікація початку інсулінотерапії має проводитися за вмістом С-пептиду, рівень якого відповідає інтенсивності ендогенного синтезу інсуліну. Визначення С-пептиду має певні переваги порівняно з вимірюванням концентрації самого інсуліну, оскільки дозволяє оцінити секрецію інсуліну навіть на фоні прийому екзогенного інсуліну та за наявності аутоантитіл до нього.

Завідувач відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук, професор Олена Василівна Большова розповіла про основні принципи діагностики й терапії ЦД 2 типу у дітей і підлітків.

– В останнє десятиліття ми спостерігаємо неухильне зростання поширеності таких захворювань, як ожиріння і ЦД 2 типу, серед дитячого населення. Так, в Україні захворюваність і поширеність ожиріння у віковій групі 0-14 років за період з 2001 по 2010 рік зросли з 1,6 до 3,12 і з 7,2 до 11,42 випадку на 1 тис. населення. Значне збільшення цих показників відмічається у підлітків – з 1,9 до 4,54 і з 8,9 до 21,92 випадку на 1 тис. населення відповідно. Глобальна епідемія підліткового ожиріння викликає серйозне занепокоєння в експертів, оскільки ожиріння асоціюється з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, атерогенної дисліпідемії, раннього атеросклерозу, порушення толерантності до глюкози, ЦД 2 типу, неалкогольного стеатозу печінки тощо.

В Україні немає власних даних щодо поширеності ЦД 2 типу серед дітей і підлітків, оскільки захворювання діагностують лише в поодиноких випадках, найчастіше випадково при зверненні з приводу іншої патології. Та згідно з даними літератури у Франції 2% дітей віком до 17 років хворіють на ЦД 2 типу, а в Австрії – 1,5% дітей віком до 15 років.

Запідозрити наявність у дитини ЦД 2 типу дозволяють ожиріння, ЦД 2 типу у близьких родичів, acanthosis nigricans, прояви інсулінорезистентності (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, жирова інфільтрація печінки), оваріальна гіперандрогенія, апное сну тощо.

Критеріями діагностики ЦД 2 типу у дітей і підлітків є:

- відсутність антитіл до глутаматдекарбоксилази, β-клітин чи інсуліну;
- нормоглікемія натще або гіперглікемія не вище 10 ммоль/л;
- постпрандіальна гіперглікемія не вище 7,8 ммоль/л;
- глікозильований гемоглобін 6,4-8,2% на момент виявлення захворювання;
- індекс маси тіла, вищий за середні показники вікової норми;
- відсутність схильності до кетонурії;
- глюкозурія не вище 10 г/л або її відсутність;
- тривалий латентний період.

Слід зазначити, що зниження чутливості до інсуліну в підлітковому віці розглядається як вагомий фактор ризику розвитку ниркової недостатності в молодому віці. У середньому вже через 1,3 року після встановлення діагнозу ЦД 2 типу у 25% пацієнтів виявляють мікроальбумінурію.

Основними завданнями терапії ЦД 2 типу у дітей і підлітків є боротьба з ожирінням, збільшення рухової активності, нормалізація глікемії, контроль ускладнень, включаючи артеріальну гіпертензію, дисліпідемію, нефропатію, жировий гепатоз.

Лікування безсимптомного ЦД 2 типу починається з дієти і фізичних навантажень. Якщо не вдається досягти цільового значення HbA_{1c}<7%, слід додати фармакологічні препарати. Основу медикаментозного лікування ЦД 2 типу становлять препарати метформіну в початковій дозі 500 мг. Максимальна добова доза не має перевищувати 1000 мг. У разі рівня HbA_{1c} >7% через 3-6 міс лікування метформіном рекомендується підсилити терапію інсуліном.

Керівник відділу ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, доктор медичних наук, професор Сергій Макарович Черенько звернув увагу учасників конференції на актуальні питання діагностики й лікування первинного гіперпаратиреозу.

– Гіперпаратиреоз – це ендокринне порушення, яке характеризується надмірним синтезом і секрецією гормону прищитовидних залоз (паратгормону). Дія паратгормону спрямована на підвищення рівня кальцію в крові.

Розрізняють первинний, вторинний і третинний гіперпаратиреоз. Первинний гіперпаратиреоз (ПГПТ) – ендокринне захворювання, викликане пухлинними або гіперпластичними змінами однієї або декількох паращитовидних залоз. Вторинний і третинний гіперпаратиреоз розвивається в результаті хронічної стимуляції паратиреоцитів зовнішніми факторами, як правило, у відповідь на зниження рівня кальцію в крові. Найбільш частою причиною виникнення вторинного гіперпаратиреозу (понад 95% випадків) є хронічна ниркова недостатність і пов'язане з нею зниження синтезу 1,25(OH)2 – вітаміну D_3.

Слід зазначити, що поширеність ПГПТ не має расової і географічної залежності, а частота його виявлення пов'язана лише з якістю проведення скринінгу й надійністю лабораторних методів діагностики. Хворіють переважно жінки (3:1), в основному в період постменопаузи.

Тривалий прихований характер розвитку захворювання, відсутність патогномонічних симптомів, недосконалість традиційних лабораторних методик призводять до того, що в нашій країні ПГПТ діагностують досить рідко – здебільшого на стадії незворотних руйнівних процесів в організмі (перш за все скелета й нирок). У Європі серед жінок віком 55-75 років щороку виявляють 21 новий випадок ПГПТ на 1 тис., що в перерахунку на загальну популяцію становить 3 випадки на 1 тис. населення (Adami, 2002). У Франції щорічно діагностують 50-80 тис. нових випадків ПГПТ, у США – понад 100 тис. Водночас в Україні щороку діагностують не більше 150-200 випадків ПГПТ, тоді як має реєструватися не менше 20-50 тис.

Запідозрити ПГПТ можна за наявністю таких симптомів з боку органів і систем:

- ЦНС – швидка втомлюваність, слабкість, депресія, деменція.
- Опорно-рухова система: біль у кістках і м'язах, подагра, артрит, хондрокальциноз, переломи, остеопороз, кісткові кісти, остеомаляція та ін.
- Шлунково-кишковий тракт: пептична виразка, езофагіт, жовчнокам'яна хвороба, панкреатит.
- Нирки: поліурія, спрага, сечокам'яна хвороба, нефрокальциноз.
- Серцево-судинна система: артеріальна гіпертензія, аритмії, кальциноз судин і серця.
- Очне яблуко: катаракта, кальциноз рогівки.
- Інші: анемія, лихоманка.

Ключовими критеріями лабораторного діагнозу ПГПТ є підвищений рівень паратгормону й підвищений рівень кальцію в плазмі крові. Одночасне виявлення у пацієнта цих двох лабораторних показників чітко вказує на діагноз ПГПТ. Усі випадки гіперкальціємії ендогенного (злоякісні пухлини, мієломна хвороба, гранулематоз, тиреотоксикоз і т.д.) або екзогенного (гіпервітаміноз D, тіазидні діуретики, молочно-лужний синдром та ін.) походження характеризуються зниженим або навіть нульовим рівнем паратгормону в крові.

Діапазон нормальних значень загального кальцію – 2,1-2,55 ммоль/л; іонізованого кальцію – 1,05-1,30 ммоль/л. Слід зазначити, що навіть правильно виконаний аналіз на визначення загального кальцію вимагає коригування за вмістом білків у крові, насамперед альбуміну. Чим менша концентрація альбуміну порівняно з нормою (40 г/л), тим вищою має бути дійсна концентрація кальцію порівняно із зареєстрованою, і навпаки – при підвищенні концентрації альбуміну корекцію необхідно проводити в бік зниження рівня кальцію в крові. Метод є досить приблизним і вимагає поправки на 0,2 ммоль/л на кожні 10 г/л відхилення від середнього значення альбуміну (тобто 40 г/л). Наприклад, якщо показник концентрації загального кальцію крові – 2,5 ммоль/л, рівень альбуміну – 20 г/л, то коригована концентрація кальцію становитиме 2,9 ммоль/л (2,5 + (40 -20): 10 × 0,2).

Нормальний діапазон концентрації паратгормону у здорових осіб становить 10-65 мкг/л. Як правило, на практиці спостерігається саме помилкове заниження результатів дослідження, тому з кількох серійних досліджень, виконаних за короткий час, слід орієнтуватися на найвищий показник. Дуже важливим моментом є не тільки стандартизація самого гормонального дослідження, а й етап забору крові та підготовки сироватки до аналізу. Це має відбуватися за максимально коротких термінів перебування крові в неохолодженому вигляді.

До необхідних лабораторних досліджень при ПГПТ слід віднести також генетичне тестування на наявність можливих мутацій, які визначають розвиток спадкових форм захворювання (МЕН 1, МЕН 2а, синдром HPT-JT) і варіантів патології гена, що кодує кальцієвий рецептор. Однак ці методи поки що недоступні для широкого клінічного застосування в Україні.

Єдиним радикальним методом терапії ПГПТ є оперативне лікування. Рекомендується оперувати всі симптомні форми захворювання. Дітей необхідно оперувати в найближчий час після встановлення діагнозу, оскільки в цієї категорії пацієнтів швидко виникають грубі зміни в кістках і їх деформація.

Провідний науковий співробітник відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», кандидат медичних наук Валерія Леонідівна Орленко розповіла про сучасні підходи й перспективні напрями профілактики ЦД 1 типу.

– Відомо, що ЦД 1 типу має чіткі генетичні передумови, але водночас для розвитку захворювання необхідна дія зовнішніх факторів, що стимулюють генетично запрограмований аутоімунний процес.

Виділяють п'ять основних класів антитіл, що визначаються у хворих із ЦД 1 типу: аутоантитіла до глутаматдекарбоксилази, тирозинфосфатази, β-клітин підшлункової залози, інсуліну, транспортера цинку. За наявності принаймні одного з перерахованих антитіл можна з великим ступенем вірогідності спрогнозувати розвиток ЦД 1 типу. Наявність кількох із перерахованих антитіл значно підвищує ризик розвитку захворювання і свідчить про фазу предіабету, яка може тривати кілька років. Визначення цих антитіл доцільно проводити серед осіб, у яких родичі першої лінії хворіють на ЦД 1 типу.

У разі їх виявлення ми можемо загальмувати розвиток захворювання, блокуючи деструкцію β-клітин за допомогою неспецифічних імуносупресорів (кортикостероїди, метотрексат, азатіоприн, циклофосфамід, циклоспорин). Дослідження із застосуванням циклоспорину продемонструвало збільшення рівня С-пептиду на фоні прийому препарату, проте не дозволило запобігти розвитку захворювання (Feutren et al., 1986). Крім того, цим препаратам властивий широкий спектр побічних ефектів і їх не можна застосовувати протягом тривалого часу.

Сьогодні активно вивчаються можливості використання специфічних блокаторів спрямованої дії – моноклональних антитіл до CD3- і CD4-антигенів, антидіабетичних протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10), інгібіторів прозапальних продіабетичних цитокінів (ФНОα, ІЛ-1, ІЛ-6 тощо). Цікавим напрямом є створення протидіабетичних вакцин (ослаблені клони специфічних Т-лімфоцитів та ін.) і застосування фрагмента p277 пептиду теплошокового протеїну.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***