

Новые стратегии диагностики и лечения эндокринных заболеваний

По материалам 58-й научно-практической конференции «Украинская школа эндокринологии»

5-6 июня в г. Харькове состоялась 58-я научно-практическая конференция с международным участием «Украинская школа эндокринологии», которую традиционно проводит ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины». Ведущие специалисты в области эндокринологии выступили с докладами, посвященными современным подходам к диагностике и лечению эндокринопатий и их осложнений. Учитывая, что многие эндокринные заболевания уже давно приобрели междисциплинарный характер, активное участие в мероприятии принимали специалисты смежных областей медицины: кардиологи, терапевты, педиатры и др.



Директор ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Юрий Иванович Караченцев рассмотрел проблему скрининга, диагностики и лечения узловой зоба. Согласно определению, узловой зоб – это собирательное клиническое понятие, объединяющее все пальпируемые очаговые образования в щитовидной железе (ЩЖ), которые имеют различные морфологические характеристики. Термин «узел» необходимо применять к любому образованию в ЩЖ, которое имеет капсулу и определяется как пальпаторно, так и с помощью визуализирующих методов исследования. Сюда относят узловой коллоидный зоб, фолликулярную аденому, рак ЩЖ, псевдоузлы при аутоиммунном тиреоидите.

На сегодня узловой зоб является наиболее распространенной патологией ЩЖ, частота которой продолжает неуклонно увеличиваться. Только за последние 5 лет заболеваемость узловым зобом в нашей стране выросла почти в 5 раз, составив по состоянию на 2012 год 610,6 случая на 100 тыс. населения. Поскольку узловой зоб достаточно часто малигнизируется, соответственно, увеличивается и распространенность рака ЩЖ (РЩЖ) – 80 случаев на 100 тыс. населения.

По данным разных авторов, частота выявления РЩЖ при узловом зобе составляет 8-12%. В Украине ежегодно диагностируют около 3 тыс. случаев тиреоидного рака и 400-500 летальных исходов, обусловленных РЩЖ.

Физикальное обследование (пальпация) позволяет выявить 38-63% узлов ЩЖ, в первую очередь клинически значимых. Большинство узлов ЩЖ являются бессимптомными, при этом отсутствие симптомов не исключает наличия РЩЖ. Риск последнего увеличивается при плотной консистенции узла, его неподвижности, быстрым росте, наличии шейной лимфаденопатии, дисфонии, дисфагии, одышки. Практическое значение клинических, биохимических и гормональных исследований при узлах ЩЖ минимально, поскольку в подавляющем большинстве случаев РЩЖ протекает на фоне эутиреоза.

Эффективным методом оценки состояния узлов является ультразвуковое исследование (УЗИ). Его чувствительность составляет 53-91%, точность – 64-81%, специфичность – 21-80%. Риск РЩЖ возрастает при гипоехогенности узла, нечетких контурах, неправильной форме, наличии микрокальцинатов, повышении васкуляризации, наличии извилистых васкулярных структур, увеличении регионарных лимфоузлов. Следует учитывать, что не существует значимых различий в вероятности обнаружения злокачественного процесса в узлах большого и малого размера, единичных и множественных, а также какой-либо связи с их функциональной активностью, поэтому каждый выявляемый узел должен быть надлежащим образом исследован.

Эффективным вспомогательным методом диагностики узлов ЩЖ является тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ), чувствительность которой при доброкачественном коллоидном зобе составляет 91%, при многоузловом зобе – до 80%, при обнаружении аденомы – до 70%, зоба фолликулярного типа – до 11%. На современном этапе развития эндокринной хирургии для выбора правильной тактики лечения необходимо иметь максимум информации о морфологической структуре узла. Однако стандартная аспирационная биопсия узла, по разным оценкам, в 15-30% случаев не способна дифференцировать доброкачественные и злокачественные опухоли, имеющие сходную патоморфологическую структуру (например, фолликулярный рак, фолликулярную

аденому, фолликулярный вариант папиллярного или мелкоклеточного рака). Кроме того, при многоузловой патологии не всегда есть возможность пропунктировать каждый узел, а также получить достаточное количество клеток. Следовательно, при таком уровне информативности ТАПБ не может быть основой для определения лечебной тактики у пациентов с узловой патологией ЩЖ.

Одним из актуальных путей повышения диагностической эффективности ТАПБ является иммуноцитохимическое определение тиреоидной пероксидазы-47, дипептидиламинопептидазы IV и др., однако сфера применения данного подхода пока ограничена рамками узких исследований. Согласно рекомендациям Американской тиреоидной ассоциации, маркеры злокачественности не могут быть использованы при неопределенном потенциале тиреоидного новообразования.

Опухоли с неопределенным потенциалом занимают промежуточное положение между фолликулярной аденомой и высокодифференцированным папиллярным и фолликулярным РЩЖ. Это объясняется тем, что проблема установления злокачественности связана не только и не столько с морфологическими и клиническими особенностями самих опухолей, сколько с недостаточным знанием биологической сущности новообразований. Большинство маркеров малигнизации (цитокератины, Ki-67, p53, галектин-1,-3, E-кадгерин и др.) не обладают приемлемой специфичностью. Совокупная точность клинических, инструментальных и лабораторных методов диагностики узловой зоба по установлению морфологического происхождения очага пролиферации в ЩЖ даже по самым смелым подсчетам не превышает 80%.

Подводя итог сказанному, докладчик подчеркнул, что в отсутствие единственного и абсолютно точного метода диагностики РЩЖ узловые образования ЩЖ следует расценивать как предраковое состояние и применять в данном случае активную хирургическую тактику.



Кандидат медицинских наук Екатерина Васильевна Мисюра (ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины») рассказала о патогенезе и особенностях лечения диффузного нетоксического зоба (ДНЗ). Диффузный зоб (простой нетоксический, эндемический, спорадический) – диффузное увеличение ЩЖ, не связанное с нарушением функции и не являющееся следствием воспалительных и неопластических процессов. Основной причиной развития ДНЗ считается алиментарная йодная недостаточность, приводящая к снижению синтеза тиреоидных гормонов и компенсаторному увеличению уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Известно, что в условиях хронической йодной недостаточности происходят снижение образования йодированных липидов (йодлактонов) – веществ, сдерживающих пролиферативные эффекты аутокринных ростовых факторов (инсулиноподобный фактор роста I типа, эпидермальный фактор роста и фактор роста фибробластов), повышение чувствительности перечисленных факторов к эффектам ТТГ. Также снижается продукция трансформирующего фактора роста β, который в норме является ингибитором пролиферации, активируется ангиогенез. Кроме того, к ингибированию синтеза и секреции тиреоидных гормонов приводят дефицит микроэлементов (йода, селена, кобальта, меди, цинка, молибдена), белков и витаминов; воздействие токсических металлов (ртути, свинца, кадмия); генетически детерминированные нарушения синтеза тиреоидных гормонов; очаги хронической инфекции.

Таким образом, основу профилактики и лечения ДНЗ должна составлять нормализация поступления йода, прежде всего за счет йодсодержащих препаратов с фиксированной физиологической дозой йода. Если на фоне приема препаратов йода в течение 6 мес размеры ЩЖ остаются прежними или увеличиваются либо у больного зоб изначально больших размеров (II степень увеличения по классификации ВОЗ), необходимо назначение комбинации препарата йода и L-тироксина. Доза L-тироксина должна составлять ≥75-100 мкг/день до достижения целевого уровня ТТГ <1 МЕ/л (0,3-0,5 МЕ/л). Длительность лечения, как правило, варьирует от 12 до 24 мес. При нормализации размеров ЩЖ следует продолжить прием препаратов йода в физиологических дозах с целью предотвращения рецидива. Пациенты с наличием ДНЗ нуждаются в комплексном ежегодном эндокринологическом обследовании в условиях поликлиники (УЗИ, изучение тиреоидной гормональной панели, уровня антитиреоидных антител).

Таким образом, основу профилактики и лечения ДНЗ должна составлять нормализация поступления йода, прежде всего за счет йодсодержащих препаратов с фиксированной физиологической дозой йода.

Если на фоне приема препаратов йода в течение 6 мес размеры ЩЖ остаются прежними или увеличиваются либо у больного зоб изначально больших размеров (II степень увеличения по классификации ВОЗ), необходимо назначение комбинации препарата йода и L-тироксина. Доза L-тироксина должна составлять ≥75-100 мкг/день до достижения целевого уровня ТТГ <1 МЕ/л (0,3-0,5 МЕ/л). Длительность лечения, как правило, варьирует от 12 до 24 мес. При нормализации размеров ЩЖ следует продолжить прием препаратов йода в физиологических дозах с целью предотвращения рецидива. Пациенты с наличием ДНЗ нуждаются в комплексном ежегодном эндокринологическом обследовании в условиях поликлиники (УЗИ, изучение тиреоидной гормональной панели, уровня антитиреоидных антител).



Заведующая кафедрой пропедевтики внутренней медицины № 1, основ биэтики и биобезопасности Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Ольга Николаевна Ковалева темой своего выступления избрала влияние нарушений обмена глюкозы на сердечно-сосудистый риск. Хорошо известно, что сахарный диабет

(СД) как 1, так и 2 типа относится к факторам высокого сердечно-сосудистого риска, а в сочетании с ≥1 кардиоваскулярным фактором (сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, перенесенный инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, коронарная реваскуляризация, ишемический инсульт, заболевания периферических артерий и др.) и/или повреждением органов-мишеней – к факторам очень высокого сердечно-сосудистого риска. Так, риск развития кардиоваскулярной патологии при СД выше в 2-3 раза у мужчин и в 3-5 раз у женщин по сравнению с соответствующим показателем у лиц без СД. Не так давно выяснилось, что кардиоваскулярный риск возрастает не только при диабете, но и в случае других нарушений углеводного обмена (гипергликемии натощак) и нарушении толерантности к глюкозе, объединенных термином «предиабет». Исследование Honolulu Heart Study с периодом наблюдения 23 года показало, что постпрандиальная гипергликемия ассоциируется с увеличением частоты внезапной коронарной смерти. Предиабет существенно влияет на течение инфаркта миокарда, ухудшает клиническую картину и выживаемость больных, что было показано в исследовании GAMI (Glucose Tolerance in Patients with Myocardial Infaction). За период наблюдения 50 мес продолжительность жизни больных после коронарных событий была достоверно короче у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе по сравнению с изучаемым показателем у лиц с нормальными показателями углеводного обмена.

Согласно данным W. Bakker и соавт. (2009), у представителей различных популяций отмечается положительная ассоциация между каротидным атеросклерозом и инсулинорезистентностью, определенной с помощью различных индексов, в том числе с помощью индекса НОМА. При этом у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе риск каротидного стеноза оказался в 3 раза выше, чем у лиц с нормогликемией. Таким образом, постпрандиальные эффекты глюкозы могут служить детерминантом поражения артерий.

В исследовании DECODE проведен сравнительный анализ влияния различных типов дисгликемий на частоту сердечно-сосудистой смерти. При этом отмечено значительное увеличение смертности при этом состоянии при обеих формах предиабета, однако более агрессивный эффект имеет место при нарушенной толерантности к глюкозе по сравнению с гипергликемией натощак.

Предиабет не имеет специфических симптомов, однако данное состояние необходимо своевременно выявлять и корректировать. Механизмы формирования гипергликемии имеют необратимый характер, вызывая повреждение сосудов по типу гипергликемической памяти.

С целью раннего выявления нарушений метаболизма глюкозы медицинский сайт Американской ассоциации по изучению сахарного диабета предлагает обращать внимание на клинические эквиваленты синдрома инсулинорезистентности:

- постоянное ощущение голода независимо от количества пищи, съеденной накануне;
- почти после каждого приема пищи у пациента появляется непреодолимое желание съесть что-либо сладкое, даже если он сыт;
- увеличение массы тела, несмотря на то что пищевые привычки не изменились; в дополнение к этому трудности со снижением веса, даже если ограничивается пищевой рацион и повышаются физические нагрузки;
- постоянное ощущение усталости независимо от продолжительности и степени сна, отдыха, физической нагрузки; человек чувствует усталость даже после сна и отдыха;
- после еды наступает вялость, сонливость, даже если было достаточно времени для отдыха;
- ухудшение зрения;
- метеоризм, диарея сменяется запорами;
- повторяющиеся мочеполовые инфекции, частое мочеиспускание.

При тяжелой форме инсулинорезистентности появляются темные пятна на шее, коленях, локтях, в подмышечных впадинах (acanthosis nigricans).

При наличии перечисленных симптомов следует определить уровень глюкозы натощак. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации сахарного диабета скрининг уровня глюкозы натощак необходимо проводить уже с 30-45-летнего возраста и повторять по крайней мере каждые 3 года. Более ранний и частый скрининг желателен осуществлять у лиц с высоким риском.

Физическая активность, изменение рациона и снижение массы тела – эффективные методы коррекции нарушений углеводного обмена на ранних стадиях. Если существует риск предиабета, который потенциально приводит к СД 2 типа с жизнеугрожающими последствиями, даже незначительные изменения образа жизни могут привести к большим достижениям.



Влиянию коррекции эндотелиальной дисфункции на состояние органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и СД посвятила доклад профессор кафедры терапии и нефрологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук **Марина Николаевна Кочуева**. Согласно современным представлениям эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в развитии и прогрессировании многих сердечно-сосудистых заболеваний – ишемической болезни сердца, АГ, цереброваскулярной патологии, хронической сердечной недостаточности, легочной гипертензии, а также СД. Под эндотелиальной дисфункцией понимают дисбаланс физиологических механизмов и биологических веществ, которые в норме обеспечивают гомеостаз и тонус сосудов, в первую очередь дефицит оксида азота (NO). Известно, что NO является физиологическим ангиопротектором (снижает адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке и уменьшает их повреждающее действие на эндотелий, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток и патологическое ремоделирование стенки сосуда, угнетает агрегацию тромбоцитов и пристеночное тромбообразование) и вазодилататором. Одной из основных причин недостаточного образования NO считается низкое содержание в организме запасов единственного субстрата для его синтеза – L-аргинина.

Благоприятное воздействие L-аргинина на функцию эндотелия было подтверждено с позиций доказательной медицины. В 2009 г. V. Vai и соавт. представили результаты метаанализа 13 рандомизированных исследований, в которых изучали эндотелиопротекторный эффект L-аргинина при гиперхолестеринемии, стабильной стенокардии, заболеваниях периферических артерий, хронической сердечной недостаточности. Метаанализ показал, что пероральное применение L-аргинина даже короткими курсами по сравнению с использованием плацебо существенно увеличивает эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии, что является показателем улучшения функции эндотелия.

A.J. Maxwell и соавт. (2000) продемонстрировали увеличение толерантности к физической нагрузке по данным пробы с 6-минутной ходьбой и при велоэргометрии у пациентов с ишемической болезнью сердца. Применение инфузий L-аргинина у данной категории больных приводило

к увеличению диаметра просвета сосуда в стенозированном сегменте на 24-30%. Помимо этого, показано, что у больных СД на фоне введения L-аргинина улучшаются функциональное состояние эндотелия и уровень чувствительности к инсулину (T.C. Wascher et al., 1997).

Положительное влияние L-аргинина на функциональное состояние эндотелия было продемонстрировано в исследовании, проведенном на базе ХМАПО. В него включили пациентов с АГ II стадии и СД 2 типа (n=44; 14 мужчин и 30 женщин). Пациенты первой группы (n=20) получали стандартную терапию (лизиноприл 10-30 мг, фелодипин 5-10 мг, аспирин 100 мг, аторвастатин 20 мг, гликлазид 60 мг/сут утром до еды + метформин 500-1500 мг/сут); второй (n=20) – дополнительно препарат L-аргинина в течение 4 нед. В группе L-аргинина по сравнению с группой стандартной терапии отмечались увеличение степени эндотелийзависимой вазодилатации в 2,4 раза (на 28,3 и 11,8% соответственно), снижение инсулинорезистентности (индекс НОМА-IR) в 2 раза (на 13,5 и 26,3% соответственно), суточной альбуминурии в 2 раза (на 13,6 и 26,8% соответственно).

Таким образом, у пациентов с СД и факторами сердечно-сосудистого риска L-аргинин является важным и необходимым дополнением терапии.



Старший научный сотрудник ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины» (г. Харьков), кандидат медицинских наук **Светлана Александровна Чумак** акцентировала внимание слушателей на роли правильной техники инъекций инсулина в достижении целей терапии. Учитывая, что инсулин является быстродействующим гормоном, с целью постепенного высвобождения крайне важно вводить его в подкожную жировую клетчатку (ПЖК). Энергетические потребности жировых клеток являются крайне низкими, а сама жировая ткань характеризуется медленным и стабильным кровотоком, поэтому депонирование инсулина в подкожной клетчатке позволяет обеспечить его медленное высвобождение в кровоток и с высокой точностью рассчитать его дозу.

Выполняя инъекцию инсулина, следует учитывать такие моменты, как глубина инъекции, длина и угол введения иглы; длительность удержания кожной складки, иглы под кожей; соблюдение места и времени введения, перемешивание мутного инсулина, однократное использование иглы. В типичных для инъекций местах толщина кожи относительно постоянна и составляет в среднем 2 мм независимо от возраста, пола, индекса массы тела и этнической принадлежности. Перед выполнением инъекции врачу необходимо оценить выраженность подкожной клетчатки, чтобы удостовериться в том, что предполагаемая толщина слоя подкожной клетчатки вместе с толщиной кожи превышает выбранную длину иглы. Если суммарная толщина кожи и ПЖК меньше длины выбранной иглы, для предотвращения внутримышечного введения инсулина необходимо собрать кожную складку.

Следует обратить внимание, что слой подкожной клетчатки наиболее толстый в средней части плеча (около 8 мм) и значительно истончается возле суставов (около 4 мм). При инъекциях инсулина в проекции прямой мышцы живота с использованием более длинной иглы (например, 8 мм) препарат будет депонироваться в подкожной клетчатке. Однако даже у пациентов с избыточной массой тела слой ПЖК истончается при смещении латерально от прямой мышцы живота (в проекции косой мышцы живота), что повышает риск внутримышечной инъекции. Более толстый слой ПЖК представлен в верхней части бедра (расстояние от кожи до мышцы около 10 мм), постепенно истончаясь к средней (около 7 мм) и нижней части (4-5 мм).

Следует учитывать, что даже в пределах одного места инъекции с использованием одной и той же длины иглы (как правило, 8 мм) можно попасть в мышцу, поэтому в настоящее время предпочтение отдают коротким иглам. Иглы длиной ≤5 мм могут использоваться всеми пациентами (взрослыми и детьми), включая лиц с избыточным весом.

Существуют факторы, влияющие на скорость абсорбции инсулина из мест введения. Увеличивают скорость абсорбции слабо выраженный слой ПЖК, маленькая доза инсулина, инъекции в область живота и плеча, повышение температуры тела в месте инъекции, мышечная активность. Уменьшают скорость абсорбции выраженный слой ПЖК и наличие липогипертрофий, большая доза инсулина, инъекции в область бедра и ягодиц, снижение температуры тела в месте инъекции, отсутствие мышечной активности.

Поскольку скорость высвобождения инсулина в местах липогипертрофии непредсказуема, очень важно проводить адекватную профилактику развития последней. С этой целью следует использовать очищенные человеческие инсулины или их аналоги, проводить постоянное чередование областей для инъекций и расширение инъекционных зон, придерживаться правила «в одно и то же место в одно и то же время», отказаться от повторного использования игл, использования коротких игл (4-5 мм) и введения инсулина, температура которого ниже комнатной.



Заместитель директора по научной работе ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор **Елена Ивановна Плехова** в качестве темы доклада избрала роль коррекции уровня мелатонина в терапии нарушений полового развития у подростков. Мелатонин – гормон эпифиза (шишковидной железы), который

регулирует ритм сна-бодрствования, а также обладает рядом других дополнительных эффектов, таких как:

- регуляция биологических ритмов;
- участие в адаптивных процессах;
- созревание и функционирование половой системы;
- иммуномодулирующее действие;
- антиоксидантное действие;
- регуляция настроения и сна;
- влияние на метаболические процессы;
- подавление клеточной пролиферации, противоопухолевое действие.

Мелатонин реализует действие на всех уровнях организации: системном, органном, клеточном. Ему принадлежит важная роль в развитии плода начиная с ранних сроков беременности. Обладая липофильными свойствами, мелатонин свободно проникает через плаценту и обеспечивает становление суточных ритмов у плода. Определенная концентрация мелатонина необходима для поддержания самой беременности. Функционируя как эндокринный модулятор, иммуномодулятор, прямой и непрямой антиоксидант, цитопротекторный агент мелатонин является весьма важным фактором успешного течения беременности. В период гестации его концентрация в крови увеличивается, достигая пика на 32-й неделе.

После рождения ребенка концентрация мелатонина в крови постепенно нарастает, достигая максимума к 6 мес у мальчиков и к 2 годам у девочек и оставаясь на таком уровне до начала полового созревания. Суточный ритм формируется у доношенных детей к 9-12-й неделе с пиком продукции в 1-3 часа ночи, у недоношенных детей суточный ритм формируется на 2-3 нед позже.

Нарушение продукции мелатонина приводит к нарушению развития детского организма, формированию патологических состояний. Перед началом полового созревания происходит снижение синтеза мелатонина как у мальчиков, так и у девочек. Поскольку мелатонин обеспечивает торможение гонадотропной функции гипофиза, снижение его уровня приводит к активации синтеза гонадолиберина. Угнетение синтеза мелатонина в раннем возрасте является одним из важнейших патогенетических звеньев формирования преждевременного полового развития. И наоборот, если в подростковом возрасте не происходит снижения уровня мелатонина, наступает задержка полового развития центрального генеза.

Описываемые нарушения можно корректировать путем влияния на содержание мелатонина с помощью различных методов: использования препаратов мелатонина, стимуляции биосинтеза эндогенного мелатонина, снижения продукции мелатонина с использованием фототерапии.

С.А. Левенец и О.Г. Верхошанова предложили метод лечения девочек с преждевременным половым развитием по изосексуальному типу, основанный на определении суточной экскреции мелатонина. При ее снижении относительно возрастной нормы девочкам назначается мелатонин в дозе от 0,5 до 3 мг/сут в соответствии с возрастом, массой тела и степенью развития молочной железы на срок 6-12 мес (Патент Украины на полезную модель № 16769 «Способ лечения девочек с преждевременным половым развитием»).

У мальчиков с задержкой полового развития хорошие результаты лечения были достигнуты в результате изменения светового режима в осенне-зимний период с помощью люминесцентных ламп: 16 ч – свет, 8 ч – темнота, что обеспечивает угнетение продукции мелатонина (Патент Украины № 28631 «Технология лечения задержки полового развития мальчиков-подростков»).