

VIII З'їзд асоціації ендокринологів України: досягнення, проблеми та перспективи розвитку галузі

20-22 жовтня у м. Києві відбувся VIII З'їзд асоціації ендокринологів України, присвячений 50-річчю з дня створення ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». За 7 років з часу проведення попереднього з'їзду в галузі фундаментальної та клінічної ендокринології було зроблено досить багато важливих та перспективних відкриттів, що згодом будуть упроваджені в клінічну практику. Таким чином, провідним вітчизняним ендокринологам було чим поділитися зі своїми колегами. Під час наукового зібрання активно обговорювались інноваційні технології в профілактиці і лікуванні найпоширеніших ендокринних захворювань, проблемні питання патогенезу і лікування цукрового діабету (ЦД) та його ускладнень, тиреоїдної патології, ендокринної хірургії та ін. Короткий огляд ключових доповідей з'їзду ми пропонуємо до уваги наших читачів.



Про роль фундаментальних досліджень у покращенні діагностики, лікування та профілактики ендокринної патології розповів академік НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор **Микола Дмитрович Тронько**.

Доповідач зазначив, що запорукою розвитку медицини в цілому та ендокринології зокрема є поєднання фундаментальної та прикладної науки. Це передбачає необхідність у визначенні найбільш пріоритетних напрямів наукових досліджень, на яких варто сконцентрувати зусилля та фінансування. Одним із таких сегментів у сфері ендокринології є розшифрування молекулярних механізмів дії гормонів. У ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» протягом останніх років діяльність науковців спрямована на вивчення регуляторної функції надниркових залоз. Зокрема, вивчається проблема перенесення та реалізації сигналів регуляторів та модуляторів кори надниркових залоз, що відіграють визначальну роль у забезпеченні функції всіх ендокринних залоз. Важливим показником практичного значення цього напрямку є створення лікарських засобів, здатних активно пригнічувати сигнальні шляхи в змінених клітинах.

Тривалий час знання про регуляцію активності кори надниркових залоз зводилися до їх стимуляції кортикостероїдом та ангіотензином II. Результати, отримані при дослідженні внутрішньоклітинних шляхів реалізації дії гормонів, показали, що значну роль у них також відіграють іони калію, пролактин і естрогени. Було доведено, що велике значення в реалізації дії цих агоністів мають протеїнкінази різних типів, які здійснюють фосфорилування білків. Важливу роль у трансдукції регуляторних сигналів відіграє розгалужена система ядерних транскрипційних факторів.

Останнім часом активно обговорюються питання фенотипового зв'язку експресії рецепторної тирозинкінази (РТК) у клітинах зі злоякісною трансформацією і метастатичним потенціалом тканини. Отримані молекулярно-біологічні дані свідчать про можливі відмінності в експресії мРНК РТК між умовно нормальною та пухлинною тканиною в карциномах кори надниркових залоз. Експресія РТК у злоякісних пухлинах є найбільш вираженою і відрізняється від експресії РТК у доброякісних новоутвореннях надниркових залоз.

Використання цього методу може бути перспективним для діагностики карцином адренокортикальної тканини. Також інгібітори тирозинкінази сьогодні розглядаються як перспективні канцеростатичні препарати.

Однією із найбільш пріоритетних фундаментальних проблем сьогодення є вивчення молекулярно-біологічних особливостей радіогенного раку щитоподібної залози, захворюваність на який різко зросла в Україні після аварії на Чорнобильській АЕС. За участі фахівців інституту та провідних учених із США, Великої Британії, Німеччини та Японії виявлена експресія різних онкогенів (RET, MET, p53, NM23) як у самих пухлинах, так і в метастатично уражених лімфатичних вузлах, що свідчить про вплив цих онкогенів на розвиток дитячих високоінвазивних тиреоїдних папілярних карцином. Установлено, що наявність RET/PTC-транслокацій і BRAF-мутацій пов'язана з віком пацієнтів і структурними особливостями папілярної карциноми.

Наступним проектом з вивчення канцерогенезу щитоподібної залози буде реалізація унікальної програми,

яка була підписана у вересні цього року спільно з провідними фахівцями США у галузі молекулярної генетики. Розпочато широкомасштабні повногеномні дослідження радіогенних папілярних тиреоїдних карцином, видалених у пацієнтів, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, та в осіб зі спорадичними випадками раку, які народилися після аварії. Проведення таких досліджень сприятиме виявленню нових онкомаркерів, а також розширить можливості щодо оцінки ризику виникнення радіогенного раку щитоподібної залози ще до клінічної маніфестації цього захворювання.

Одним із найбільш важливих завдань клінічної ендокринології є пошук та впровадження в клінічну практику нових високоефективних сполук для лікування пухлин залоз внутрішньої секреції. Зокрема, з японськими колегами розроблено новий підхід до лікування із застосуванням таксанів. Показано, що клітини фолікулярного, а особливо анапластичного раку щитоподібної залози є чутливими до таксанів. Крім того, препарати цієї групи впливають тільки на пухлинні клітини органа, не уражуючи нормальні клітини.

У відділі ендокринології репродукції та адаптації створюється лікарський засіб на основі оригінального наноконструктивного комплексу рекомбінантного цитокіну EMAP-II для лікування гормонозалежного раку передміхурової залози та інших потенційно злоякісних пухлин. Виявлено його деструктивний вплив на ракові клітини, проапоптотичну та протизапальну дію. У 2014 р. автори цих досліджень були відзначені Премією НАН України ім. В.П. Комісаренка.

Актуальною є проблема відновлення функції залоз внутрішньої секреції, оскільки застосування природних або синтетичних гормональних препаратів не завжди забезпечує адекватний гомеостаз у хворих із різною формою ендокринної патології. Одним із важливих напрямів патофізіологічних досліджень є експериментальна терапія ендокринопатій методом трансплантації тканин ендокринних органів. Останнім часом учені інституту працюють над технологією приготування трансплантату клітин парашитоподібних залоз в альгінатних мікросферах. В експериментах на тваринах з індукованою паратиреоїдною недостатністю доведена можливість компенсації гіпокальціємії та підтримання гормонального гомеостазу. При цьому морфологія мікроінкапсульованої тканини щитоподібної залози людини після ксенотрансплантації щучрам зберігається тривалий час.



Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Ендокринологія», член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор **Борис Микитович Маньковський** звернув увагу учасників з'їзду на сучасні проблеми та перспективи розвитку ендокринологічної служби в Україні.

Б.М. Маньковський нагадав, що у вересні цього року відбувся ювілейний 50-й Конгрес Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD), на якому була представлена доповідь про історію розвитку асоціації та зміни, що відбулися в наданні допомоги хворим на ЦД за останні півстоліття. Виявилося, що дані 50-річної давності про рівень компенсації ЦД та якість лікування в Європі нагадують сьогоденню ситуацію в Україні та свідчать про наявність серйозних недоліків у організації та якості надання допомоги пацієнтам з ЦД. Отже, у 1964 р. в Європі були відсутні система навчання хворих, самоконтроль та визначення

рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), не визначалася мікроальбумінурія, не було інсулінових ручок та помп. Для лікування використовували тільки тваринні інсуліни, метформін та препарати сульфонілсечовини. Не застосовували статини та інгібітори ренін-ангіотензинової системи. Більшість хворих мали незадовільні показники контролю глікемії та артеріального тиску. У зв'язку з високою частотою ускладнень більшість хворих на ЦД 2 типу не доживали до стадії ниркової недостатності, що свідчить про низьку тривалість життя. За останні 50 років ці недоліки були викорінені. Відбулося зниження загальної та кардіоваскулярної смертності хворих на ЦД, ризику інфаркту міокарда та інсульту, проліферативної ретинопатії та сліпоти, ниркової недостатності та кількості ампутацій нижніх кінцівок.

В Україні ЦД 2 типу діагностують на пізніх стадіях, коли вже наявні його ускладнення. Несвоєчасна інтенсифікація лікування, включаючи пізні призначення інсулінотерапії, супроводжується низьким рівнем компенсації захворювання. Відзначаються недостатній облік побічних ефектів інтенсивної інсулінотерапії (гіпоглікемія, збільшення маси тіла, кардіоваскулярні ускладнення), низька прихильність до лікування, неадекватне охоплення пацієнтів освітніми програмами.

Актуальними проблемами надання медичної допомоги хворим на ЦД в Україні є незначна кількість ендокринологів (діабетологів), низький рівень знань сімейних лікарів у галузі діабетології, недостатнє охоплення скринінговими програмами в регіонах. Медичні сестри майже не беруть участі у навчанні пацієнтів, як це прийнято у більшості розвинених країн світу.

Існує багато недоліків у системі забезпечення пацієнтів з ЦД лікарськими засобами. Абсолютно неприпустимим є тендерний характер державних закупівель інсулінів, що позбавляє лікаря та хворого права на вибір інсуліну та індивідуалізовану терапію.

На сьогодні немає даних про частоту ускладнень ЦД та показники смертності.

Доповідач наголосив, що до невідкладних завдань вітчизняної діабетології, які необхідно вирішити найближчим часом, належать:

- покращення діагностики ЦД 2 типу;
- введення системи реімбурсації в забезпеченні хворих на ЦД;
- усунення адміністративних перешкод при виборі оптимальних індивідуальних схем лікування лікарем;
- створення системи референтного ціноутворення;
- організація системи навчання хворих за загальноприйнятою програмою;
- забезпечення умов для можливості самоконтролю ЦД;
- упровадження скринінгу з метою виявлення ранніх стадій розвитку діабетичної нефропатії, ретинопатії, нейропатії;
- створення мережі педіатричних кабінетів;
- здійснення контролю ЦД на основі визначення рівня HbA1c 2-4 рази на рік;
- покращення можливостей замісної ниркової терапії та трансплантації нирки.



Особливостям перебігу ЦД у дітей та підлітків присвятила доповідь керівник відділу дитячої ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України (м. Київ), доктор медичних наук, професор **Олена Василівна Большова**.

Професор звернула увагу на стрімке зростання захворюваності на ЦД у дитячій популяції. Щорічно кількість хворих дітей на ЦД 1 типу збільшується на 3,9%. І якщо в 2005 р. в країнах Європи було діагностовано близько 15 тис. нових випадків цього захворювання, то, згідно з прогнозами, у 2020 р. ця кількість перевищить 24 тис.

Усе частіше у дітей та підлітків виявляють ЦД 2 типу. За період з 2001 по 2006 р. кількість випадків уперше виявленого ЦД 2 типу серед дітей збільшилась у 10 разів.

Понад 60 тис. дітей в Європі мають метаболічний синдром та входять до групи ризику розвитку ЦД 2 типу.

До перших проявів ЦД 1 типу у дітей належать:

- кетоацидоз (блювання, дегідратація, порушення свідомості, дихання Куссмауля, ін.);

- поліурія;
- полідипсія;
- порушення апетиту (булімія, відмова від їжі);
- зниження маси тіла;
- ніктурія;
- нічний енурез;
- біль у ділянці живота;
- біль у ногах;
- головний біль;
- сонливість;
- порушення поведінки і настрою.

Доповідач зазначила, що при ЦД 1 типу у дітей часто відзначається супутня патологія, зумовлена порушеннями функціонування імунної системи: гіпотиреоз, гіпертиреоз, первинна недостатність надниркових залоз, целиакія, системний червоний вовчак та ін., генетичні синдроми (Тернера, Дауна, Клайнфельтера), психічні розлади.

Згідно з даними Т.М. Tgolo та співавтор. (2011), при обстеженні 461 дитини з ЦД 1 типу у 33% із них виявили як мінімум одне антитіло до острівців підшлункової залози, у 24,8% – антитіла до тиреоїдної пероксидази, у 11,6% – антитіла до тканинної трансглутаминази (із яких у 24,6% спостерігалися клінічні ознаки целиакії), 12,3% мали клінічно виражений аутоімунний тиреоїдит. Ці стани необхідно своєчасно діагностувати та коригувати.

У період статевого дозрівання часто відбувається погіршення перебігу ЦД 1 типу, знижується чутливість периферичних тканин до інсуліну, зростає потреба в інсуліні. Тому у підлітковому віці найбільш показана інтенсифікована інсулінотерапія (базальний інсулін та інсулін ультракороткої дії). Інсулінорезистентність може виявлятися з моменту манифестації ЦД 1 типу і залежить не стільки від залишкової секреції інсуліну, метаболічних порушень і ступеня декомпенсації, скільки від надмірної маси тіла та ступеня статевої зрілості. Незадовільна компенсація вуглеводного обміну відзначається у більшості дітей та підлітків, хворих на ЦД 1 типу (від 60% у країнах Європи до 80-90% у країнах СНД) з високими середніми показниками HbA1c (від 8,3 до 9,6%).

Значно змінилися характеристики фізичного розвитку в період манифестації ЦД 1 типу. В останні 20 років хворі діти значно перевищують за показниками зросту, ваги, індексу маси тіла, окружності талії своїх здорових однолітків і це зворотно корелює з віком манифестації захворювання. Майже втричі збільшилася частота випадків манифестації ЦД 1 типу на тлі надмірної маси тіла – в цілому за 12,6 до 36,8%. При тривалому перебігу ЦД 1 типу надмірна маса тіла виявляється приблизно у 30% хворих віком 6-16 років, переважно у дівчаток.

Клінічними симптомами, які свідчать про можливість розвитку ЦД 2 типу у дитини/підлітка з гіперглікемією, є:

- ожиріння (маса тіла >85-го перцентилу у дітей та >95-го перцентилу у підлітків);
- ЦД 2 типу у найближчих родичів (~90%);
- acanthosis nigricans;
- ознаки інсулінорезистентності (гіпертензія, дисліпідемія, жирові інфільтрації печінки);
- оваріальна гіперандрогенія;
- синдром обструктивного апное сну.

Критеріями діагнозу ЦД 2 типу у дітей та підлітків є відсутність антитіл до декарбоксилази глутамінової кислоти, β-клітин, інсуліну; норма- або гіперглікемія не вище 10 ммоль/л натше; постпрандіальна гіперглікемія в межах 7,8 ммоль/л, HbA1c 6,4-8,2% на момент виявлення захворювання.

Лікування пацієнтів з ЦД 2 типу починається з модифікації способу життя та нормалізації маси тіла. Якщо ці заходи не дозволяють досягти компенсації захворювання, слід призначити метформін.



Завідувач відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», кандидат медичних наук Наталя Андріївна Спринчук розповіла про сучасні технології в лікуванні дітей з ЦД 1 типу.

Доповідач акцентувала увагу учасників конференції на можливостях помпового введення інсуліну з безперервним моніторингом рівня глюкози, що дозволяють суттєво підвищити ефективність лікування ЦД 1 типу. Сьогодні постійна підшкірна інфузія інсуліну за допомогою помпи вважається найбільш фізіологічним методом його введення. Помпова інсулінотерапія дозволяє забезпечити точне постійне дозування інсуліну короткої або ультракороткої дії з мінімальною кратністю дози (0,05-0,025 ОД/год), виключає депонування інсуліну в підшкірній клітковині, дає можливість оперативно змінювати дозу і час введення інсуліну. Це сприяє зменшенню загальної добової дози інсуліну при покращенні контролю захворювання. Сучасні інсуліни



VIII з'їзд Асоціації ендокринологів України

помпи дозволяють проводити вимірювання глікемії в режимі реального часу, забезпечують автоматичну зупинку введення базального інсуліну у разі ризику розвитку гіпоглікемії і повідомляють про показники глікемії, що виходять за межі цільових значень.

Показання до застосування постійної підшкірної інфузії інсуліну:

- часті гіпоглікемії;
- лабільний перебіг і декомпенсація ЦД;
- феномен «ранкової зорі»;
- висока чутливість до інсуліну (<0,4 ОД/кг);
- період ремісії;
- пубертатний період з високою активністю контрінсулярних гормонів;
- планування вагітності і вагітність;
- початкові ускладнення ЦД;
- схильність до ліподистрофії;
- бажання пацієнта підвищити якість життя.

Помпова терапія забезпечує 2 класичних режими інсулінотерапії – базальний і болосний при застосуванні одного препарату інсуліну короткої або ультракороткої дії.

Базальний режим лікар підбирає індивідуально на основі даних постійного моніторингу глікемії або частого вимірювання рівня глікемії за допомогою глюкометра. Для налаштування помпи враховуються індивідуальні фізіологічні особливості та основні події дня, наприклад фізичні тренування. Може бути заданий профіль вихідного дня, фізичних навантажень та повсякденної активності.

Зазначені профілі програмуються в помпі і можуть бути обрані пацієнтом залежно від передбачуваної діяльності. Болосне помпове введення інсуліну здійснюється перед прийомом їжі (прандіальний болос). Пацієнт може задати звичайний болос (вуглеводи, мала кількість білків і жирів), болос подвійної (велика кількість вуглеводів, білків і жирів, волокон, тривалий прийом їжі) і квадратної (помірна кількість вуглеводів, білків, жирів, гастропарез або тривалий прийом їжі) хвилі.

Немає вікових обмежень і протипоказань до використання помпи. На сьогодні помпова інсулінотерапія з безперервним моніторингом рівня глюкози вважається найбільш оптимальним методом лікування ЦД 1 типу у дітей.



Доктор медичних наук, професор Вікторія Василівна Попова (ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ) розповіла про можливості доклінічної діагностики ЦД 1 типу у дітей.

Доповідач нагадала, що співробітниками ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» близько 10 років тому

була запропонована концепція розвитку ЦД 1 типу, що передбачає прогресуюче наростання імунологічних порушень до розвитку клінічних проявів захворювання. Виявлення цих змін може бути використане для прогнозування розвитку ЦД 1 типу і тривалості його доклінічної стадії. Відомо, що в основі розвитку ЦД 1 типу лежить селективна органоспецифічна деструкція клітин підшлункової залози аутоімунної етіології – аутоантигени острівцевих клітин розпізнаються аутоантитілами та аутореактивними ефекторними Т-лімфоцитами (як гуморальна, так і клітинна відповідь імунної системи). Клоні аутореактивних Т- і В-лімфоцитів, що беруть участь у деструкції β-клітин підшлункової залози, з'являються вже на доклінічній стадії захворювання. У відповідь на руйнування β-клітин і вивільнення в кров антигенів плазматичні клітини секретують нові антитіла в зростаючих титрах.

Після відкриття методів прижиттєвого нетравматичного визначення імунологічних маркерів деструкції β-клітин –

аутоантитіл до клітин острівців Лангерганса (ААОЛ) – з'явилася можливість прогнозувати манифестацію ЦД 1 типу у дітей задовго до появи перших клінічних ознак захворювання. Поява стандартизованих методів визначення ААОЛ стимулювала створення в багатьох розвинених країнах національних і регіональних програм, спрямованих на виявлення ААОЛ-позитивних осіб з підвищеним ризиком розвитку захворювання (родичів з ЦД 1 типу). Однак у подібних програмах мало уваги приділяється вивченню стану імунної системи.

У ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» було ініційовано дослідження, присвячене вивченню імунітету в доклінічний період розвитку ЦД 1 типу. У рамках цього проекту проводиться проспективне клініко-імунологічне обстеження практично здорових дітей з обтяженою спадковістю щодо ЦД 1 типу, маркерпозитивних і маркернагативних за наявністю підвищених титрів діабетосоційованих аутоантитіл (GADA, IA-2A, IAA) аж до розвитку у них захворювання.

У ході дослідження проводили визначення титру діабетосоційованих аутоантитіл периферичної крові за допомогою радіоімунологічного методу; лейкоцитарного складу крові, імунофенотипу лімфоцитів периферичної крові – методу проточної цитометрії з використанням моноклональних антитіл до CD3, CD4, CD8, CD20, CD56; концентрації цитокінів та хемокинів (інтерлейкінів – ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, фактора некрозу пухлин) – імуноферментного методу. Крім того, визначали глікемію натщесерце і постпрандіальну глікемію, глікемічний профіль протягом доби, GADA, IA-2A, IAA, рівень HbA1c, базального та стимульованого С-пептиду. Зазначені дослідження проводилися не менше 2 разів на рік аж до клінічної манифестації ЦД 1 типу.

У 94 дітей були виявлені діабетосоційовані аутоантитіла з різко підвищеним титром аутоантитіл до тирозинфосфатази і декарбоксилази глутамінової кислоти. Із них у 49 осіб протягом 10 років дебютував ЦД 1 типу. Серед дітей, у яких діабетосоційовані аутоантитіла не виявлялися, захворювання виникло тільки в одному випадку.

Аналіз динаміки титрів аутоантитіл до інсуліну, тирозинфосфатази, декарбоксилази глутамінової кислоти продемонстрував найвищу частоту виявлення всіх трьох видів аутоантитіл у доклінічній стадії захворювання. У міру розвитку ЦД частота їх виявлення неухильно знижувалася. Крім того, максимально високі титри діабетосоційованих аутоантитіл реєструвалися в доклінічний період захворювання.

Найчастіше відзначалося поєднане підвищення титрів аутоантитіл до тирозинфосфатази і декарбоксилази глутамінової кислоти. При цьому найбільш суттєве підвищення титрів цих аутоантитіл виявляли в пізню доклінічну стадію розвитку ЦД 1 типу, коли висота і напруженість процесів аутодеструкції сягали максимуму.

Також було встановлено, що у дітей з наявністю діабетосоційованих аутоантитіл з більш швидкою клінічною манифестацією ЦД 1 типу та тривалістю доклінічної стадії розвитку захворювання до 3 років титри аутоантитіл до тирозинфосфатази і декарбоксилази глутамінової кислоти були значно вищими як на початку, так і в кінці доклінічного періоду розвитку ЦД 1 типу. Отримані дані дають змогу спрогнозувати час клінічного дебюту ЦД 1 типу у цієї категорії пацієнтів.

Проведене дослідження продемонструвало високу діагностичну цінність визначення титрів діабетосоційованих аутоантитіл для раннього прогнозу розвитку ЦД 1 типу у здорових осіб з нормоглікемією та обтяженою спадковістю. Це дає можливість виявити групу ризику, здійснювати спостереження і в разі манифестації ЦД 1 типу попередити розвиток діабетичної коми.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

3