Здоров'я України
Видавничий дім

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Діабетологія
Тиреоїдологія
Метаболічні розлади

№ 4 (48) 2019 р.

15 000 примірників*
Передплатний індекс 37632

член-кореспондент НАМН України
Борис Маньковський

Підсумки року в діабетології: вражаючі нові дослідження та кардинальні зміни рекомендацій

Читайте на сторінці **12**

Академік НАМН України
Микола Тронько

Сучасні тенденції в діагностиці та лікуванні ендокринних захворювань

Читайте на сторінці **16**

Доктор медичних наук, професор
Володимир Паньків

Стан щитоподібної залози та йодний дефіцит як барометр погоди в суспільстві

Читайте на сторінці **20**

Доктор медичних наук, професор
Андрій Кваченюк

Сучасні настанови щодо менеджменту хворих на акромегалію

Читайте на сторінці **16**

Доктор медичних наук, професор
Олег Іркін

Алгоритми лікування гострого інфаркту міокарда у хворих на цукровий діабет 2 типу

Читайте на сторінці **17**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів в галузі охорони здоров'я

П. І. Б. _____

Олтар®

Глімепірид

Подвійна дія для надійного контролю глікемії[1]

UA_Olt_02_2019_V1_Print.
Затверджено до друку: 22.01.2019.

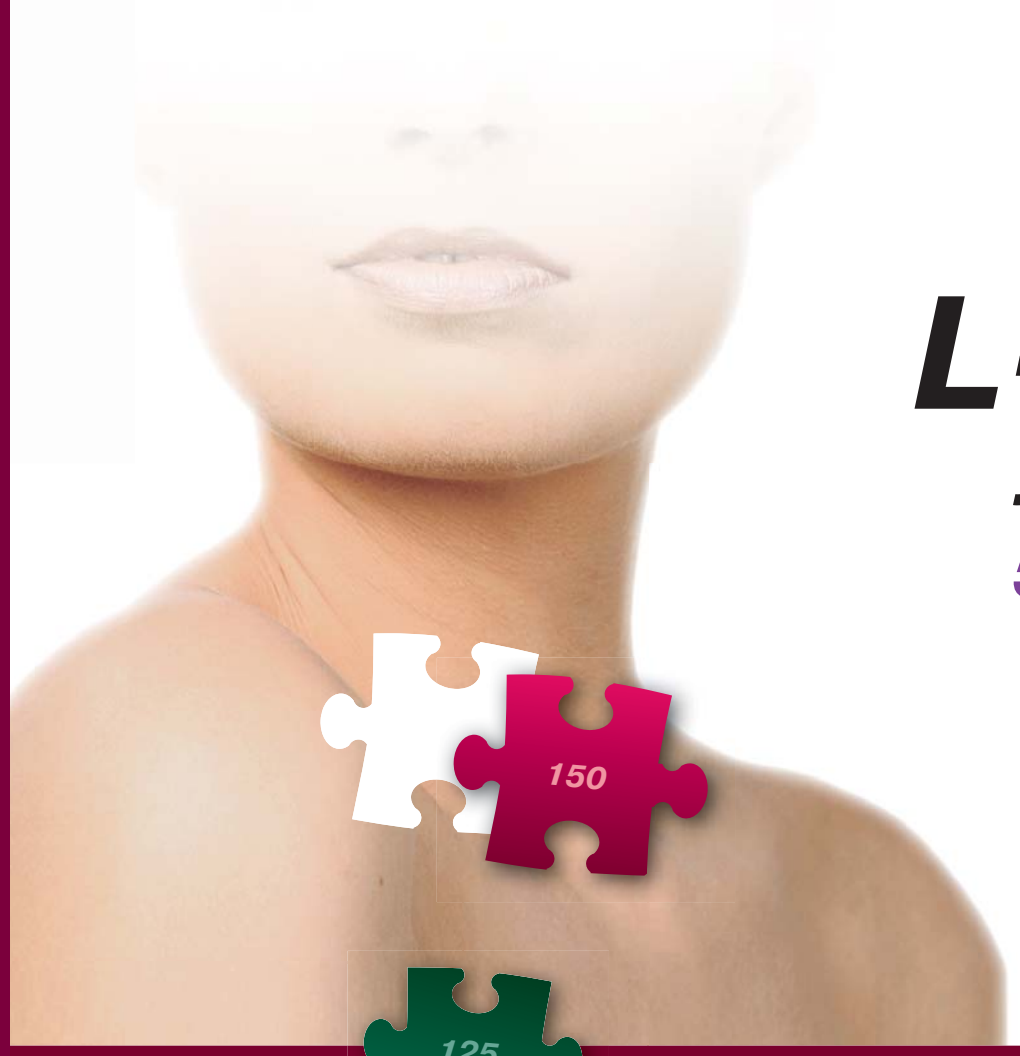
ОЛТАР® 1 мг / ОЛТАР® 2 мг / ОЛТАР® 3 мг 2 / ОЛТАР® 4 мг / ОЛТАР® 6 мг [3]

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить глімепіриду 1 мг або 2 мг, або 3 мг, або 4 мг, або 6 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТС А10В В12. **Показання.** Лікування цукрового діабету II типу у дорослих, коли лише дієта, фізичне навантаження та зниження маси тіла виявляються недостатніми для підтримання рівня глюкози в крові. **Протипоказання.** Гіперчутливість до глімепіриду, до будь-якої з допоміжних речовин або інших похідних сульфонілсечовини чи сульфонамідів. Інсулінозалежний діабет. Діабетична кома. Діабетичний кетоацидоз. Тяжкі порушення функції нирок або печінки. У разі тяжких порушень функції нирок або печінки необхідне переведення на інсулін. **Спосіб застосування та дози.** Олтар слід застосовувати безпосередньо перед або під час вживання їжі. Початкова доза глімепіриду становить 1 мг на добу. При досягненні належного контролю цю дозу слід застосовувати для підтримуючої терапії. Для різних режимів дозування існують таблетки з відповідною силою дії. Якщо глікемічний контроль є недостатнім, дозування необхідно поступово збільшувати, базуючись на даних цього контролю, з інтервалом приблизно 1–2 тижні між кожним етапом, до 2, 3 або 4 мг глімепіриду на добу. Дозування більше 4 мг глімепіриду на добу дає кращі результати лише у виняткових випадках. Максимальна рекомендована добова доза глімепіриду становить 6 мг. У пацієнтів з недостатнім контролем максимальною добовою дозою метформіну можна розпочати супутню терапію глімепіридом. При збереженні дозування метформіну терапія глімепіридом починається з низької дози, яку далі слід збільшувати аж до максимальної добової дози залежно від бажаного рівня метаболічного контролю. Комбіновану терапію слід розпочинати під ретельним медичним наглядом. У хворих із недостатнім контролем максимальною добовою дозою глімепіриду у разі необхідності може бути розпочата супутня терапія інсуліном. При збереженні дози глімепіриду лікування інсуліном розпочинати з низької дози, яку слід збільшувати залежно від бажаного рівня метаболічного контролю. Комбіновану терапію слід розпочинати під ретельним медичним наглядом. Зазвичай достатньо одноразової добової дози глімепіриду. Рекомендується приймати цю дозу безпосередньо перед або під час ситного сніданку або, якщо його немає, безпосередньо перед або під час першого основного прийому їжі. Якщо прийом дози був пропущений, не слід коригувати стан за допомогою збільшення наступної дози. Таблетки слід ковтати цілими та запивати рідиною. Якщо у пацієнта виникають гіпоглікемічні реакції на добову дозу 1 мг глімепіриду, це вказує на те, що їх можна контролювати за допомогою однієї дієти. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія, нудота, блювання, діарея, здуття живота, дискомфорт у животі, болі у животі. ***Вагітність:*** Якщо пацієнтка, яка приймає глімепірид, планує завагітніти або вагітність уже діагностована, слід якнайшвидше розпочати інсулінотерапію. Глімепірид не слід застосовувати протягом усієї вагітності. ***Діти:*** наявних даних стосовно безпеки та ефективності глімепіриду у дітей недостатньо, тому таке застосування не рекомендується. Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник: А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія.
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ». Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389.
За детальною інформацією звертайтесь до інструкцій для медичного застосування препаратів Олтар 1-2-3 № 424 від 12.04.17 зі змінами згідно Наказу МОЗ України №971 від 28.08.2017 та Олтар 4-6 № 7 від 02.01.19, затверджених МОЗ України Р. П. № UA/6108/01/01, № UA/6108/01/02, № UA/6108/01/03, № UA/6108/01/04, № UA/6108/01/05.

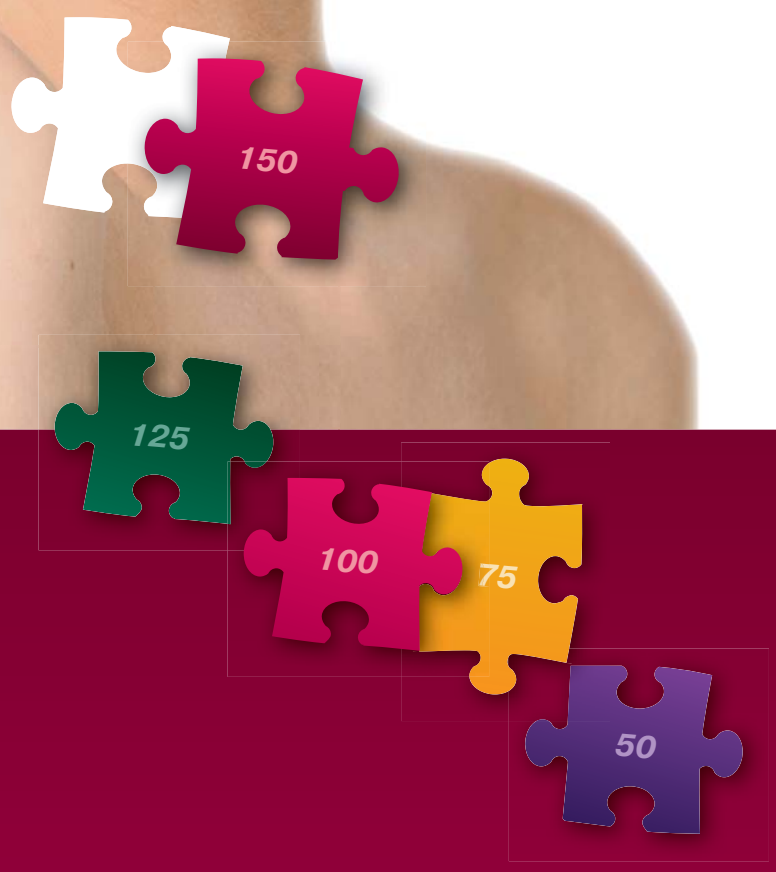
1. Svacina S. Глимепирид – больше чем препарат сульфонилмочевины // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 5 (37). – С. 32-33.
2. Адаптовано з Інструкції для медичного застосування препаратів ОЛТАР® 1 МГ/ОЛТАР® 2 МГ/ОЛТАР® 3 МГ.
3. Адаптовано з Інструкції для медичного застосування препаратів ОЛТАР® 4 МГ/ОЛТАР® 6 МГ.

BERLIN-CHEMIE MENARINI



L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію
50/75/100/125/150 мкг
БЕРЛІН-ХЕМІ



БЕЗ лактози[1-4]

Широкий вибір дози таблеток левотироксину без лактози[1-4]

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 крохмальгліколят (тип А), гліцериди довголанцюгові парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкардит.
Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане (більш детальна інформація щодо застосування у період вагітності або годування груддю наведена в розділі *«Застосування у період вагітності або годування груддю»*).

Побічні реакції. Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при занадто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-Тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлення про розвиток анафілактичного шоку та ін.. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування препаратів.

Категорія відпуску. За рецептом.

Показання.

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ:

доброякісний зоб з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного функціонального стану; супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 06.03.2018 № 450, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/05 від 06.03.2018 № 450

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450,
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450,
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450,
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450.

UA_L-Thyro_17-2018_V1_PRESS. Матеріал затверджено 28.12.2018.

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 «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.:(044) 494-3388, факс:(044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

B. Biondi, A.R. Cappola, D.S. Cooper

Субклінічний гіпотиреоз

Огляд літератури

Клінічний гіпотиреоз (ГТ) (недостатність щитоподібної залози, ЩЗ) наявний у разі, коли рівень гормонів ЩЗ є меншим за референтні значення. При цьому захворюванні рівень тиротропіну (або тиреотропного гормону, ТТГ) підвищений. Субклінічний ГТ (СГТ) супроводжується нормальним рівнем гормонів ЩЗ при підвищенні тиротропіну. Такий діагноз є біохімічним, бо він заснований лише на оцінці функціонування ЩЗ. Серед популяції без йододефіциту СГТ спостерігається в 10% осіб, при цьому він частіше виникає в жінок та осіб похилого віку. Оскільки СГТ часто повертається до еутиреозу, а рівень тиротропіну підвищується в осіб похилого віку, поширеність СГТ, імовірно, є завищеною.

У людей діапазон референтних значень тиреотропного гормону сироватки крові (ТТГ) та вільного тироксину (FT4) є доволі вузьким. Через надзвичайно чутливий зв'язок між рівнем секреції тиротропіну гіпофізом та рівнем FT4 рівень тиротропіну може перевищувати верхню межу референтних значень, якщо рівень FT4 пацієнта є нижчим за відповідне референтне значення. Гіпоталамо-гіпофізарно-щитоподібна система чутлива до мінімального зменшення рівня тироксину сироватки крові (T4), оскільки навіть незначне зменшення рівня FT4 призводить до підвищення секреції тиротропіну гіпофізом. При СГТ через запалення чи інше захворювання ЩЗ вихід гормонів підвищується непропорційно підвищенню ТТГ, що призводить до хронічного зростання останнього.

СГТ диференціюють на ГТ 1 ступеня (рівень ТТГ знаходиться між референтною межею та 9,9 мОд/л) та 2 ступеня (рівень ТТГ >10 мОд/л). Приблизно в 90% хворих на СГТ рівень ТТГ <10 мОд/л. У цьому огляді представлені протилежні дані щодо клінічного значення, діагностики та доцільності лікування СГТ. Слід зауважити, що в огляд не увійшли дані щодо жінок із СГТ, які були вагітні чи планували завагітніти.

Методи дослідження

Ми провели пошук у базі даних PubMed (до березня 2019 р.) серед англомовних статей щодо ведення пацієнтів із СГТ. Пошук оновлено 30 травня 2019 року. Приорітетними були рекомендації великих наукових товариств, метааналізи та рандомізовані клінічні дослідження. Відбір статей погоджували з їх авторами.

Диференційне значення підвищеного рівня ТТГ

Легка недостатність ЩЗ, зумовлена аутоімунним тиреоїдитом, є найчастішою причиною помірного підвищення рівня ТТГ. Хоча підвищення тиротропіну є характерним для первинного ГТ, інші клінічні стани (наприклад, зовнішня променева терапія шиї), прийом ліків (наприклад, літію) чи лабораторні порушення (наприклад, наявність гетерофільних антитіл у сироватці) можуть призвести до підвищення рівня ТТГ. Найважливішим із цього є підвищення рівня ТТГ, яке може виникати в процесі старіння. Епідеміологічні дослідження показали підвищення рівня тиротропіну (зазвичай <8 мОд/л) у здорових осіб похилого віку без клінічних чи біохімічних ознак захворювань ЩЗ. Причина підвищення ТТГ є неясною, проте зрозуміло, що особи старшого віку з дещо підвищеним рівнем тиротропіну за відсутності захворювання ЩЗ не мають підвищеного ризику захворюваності та смертності. У деяких дослідженнях припускають, що підвищення рівня ТТГ за даних умов пов'язано з кращим станом здоров'я та кращим функціональним станом.

До інших станів, які супроводжуються незначним підвищенням тиротропіну та можуть імітувати СГТ, належать нелікована недостатність надниркових залоз, мутація білка рецептора до тиротропіну на фолікулярних клітинах ЩЗ, яка призводить до «тиротропної резистентності», та значне ожиріння (тобто індекс маси тіла (ІМТ) >40-45). Останнє, імовірно, пов'язане з впливом лептину (гормону, який секретується жировою тканиною) на вироблення гіпоталамо-тиреотропін-релізинг гормону, що призводить до підвищення рівня ТТГ. Зростання рівня тиротропіну при ожирінні є зворотним у разі зменшення ваги. Ожиріння може бути не лише причиною, а й клінічним проявом ГТ. У критично хворих пацієнтів рівень ТТГ може бути пригнічений через вплив цитокінів та інших факторів на гіпоталамо-гіпофізарно-щитоподібну систему у вигляді «синдрому еутиреоїдної слабкості». Під час виздоровлення рівень тиротропіну може знову змінитися, проте рідко підвищується вище 10 мОд/л. У цьому разі діагноз ГТ має бути відкладений до того часу, доки пацієнт повністю не вилікується від основного захворювання.

У пацієнтів, які перенесли лобектомію ЩЗ з приводу доброякісних чи злоякісних вузлів, зазвичай спостерігається транзиторне підвищення тиротропіну після операції, яке може тривати декілька місяців. Постійний ТГ, який зазвичай є субклінічним, розвивається в 60% пацієнтів після лобектомії та може виникати навіть через рік після операції. Пацієнти з передопераційним підвищенням тиротропіну більш як на 2 мОд/л (особливо за наявності антитіл до тиреоїдної пероксидази, ТПО) мають більшу ймовірність розвитку постопераційного ГТ. Також рівень ТТГ може бути підвищеним через артефакти вимірювання в пацієнтів із циркулюючими антитілами до мишачого імуноглобуліну, який називається HAMA (людські проти мишачих антитіл). Артифаціальні підвищення тиротропіну спостерігаються в пацієнтів із високим рівнем циркулюючого макротиротропіну (подібного до макропролактину). Поширеність макротиротропіну не є добре визначеною, але може бути наявна в 1-2% пацієнтів із ГТ.

Диференційний діагноз підвищення рівня ТТГ за умови нормального рівня вільного тироксину крові

1. СГТ при незначному порушенні ЩЗ:
   - хронічний лімфоцитарний тиреоїдит (тиреоїдит Хашимото);
   - неадекватна замісна терапія левотироксином при явному ГТ;
   - стан після лобектомії ЩЗ;
   - стан після прийому антитиреоїдних ліків чи терапії радіоактивним йодом при ГТ;
   - стан після зовнішньої променевої терапії ділянки голови та шиї;
   - такі інфільтративні захворювання, як амілоїдоз чи тиреоїдит Ріделя;
   - стан після епізоду субгострого (гранульоматозного) тиреоїдиту;
   - стан, зумовлений ліками, особливо в пацієнтів із лімфоцитарним тиреоїдитом, такими як:
   - карбонат літію;
   - йодовмісні сполуки, зокрема аміодарон;
   - інгібітори тирозинкінази, ключові інгібітори імунної системи.
2. Фізіологічне транзиторне підвищення рівня тиротропіну:
   - одужання після тяжкого захворювання;
   - стан після відміни хронічної терапії левотироксином в еутиреоїдних пацієнтів;
   - сезонне (у зимовий час) підвищення ТТГ.
3. Підвищення рівня ТТГ, яке насправді не є СГТ:
   - часті причини:
   - підвищення в осіб похилого віку без патології ЩЗ;
   - підвищення в пацієнтів зі значним ожирінням, зазвичай з ІМТ >40;
   - нечасті причини:
   - неправильні лабораторні результати через наявність гетерофільних антитіл чи макротиротропіну;
   - нелікована недостатність надниркових залоз.

Ризик прогресування до клінічного захворювання

У 60% пацієнтів із СГТ 1 ступеня тиротропін самостійно знижується до нормального рівня протягом 5 років. Щорічне прогресування до клінічного захворювання виникає у 2-4% таких пацієнтів, що залежить від наявності антитіл до ТПО. В осіб старшого віку (≥65 років), які брали участь у дослідженні Cardiovascular Health Study, нормалізація рівня тиротропіну за 2 роки сталася в 46% учасників із 1 ступенем (тиреотропін 4,5-6,9 мОд/л) та в 7% пацієнтів із СГТ 2 ступеня. Нормалізація виникла в 48% учасників дослідження із СГТ, які не мали антитіл до ТПО. Навпаки, 2 ступінь СГТ супроводжувався підвищенням частоти прогресування до клінічного ГТ, особливо в жінок і пацієнтів із наявністю антитіл до ТПО. В одному проспективному дослідженні в 40% пацієнтів із початковим рівнем тиротропіну 10-14,9 мОд/л та у 85% із рівнем тиротропіну 15-19,9 мОд/л виник клінічний ГТ протягом періоду спостереження (у середньому 31,7 міс).

Клінічні прояви

1 ступінь СГТ рідко супроводжується клінічними проявами ГТ, нейропсихіатричними симптомами, розладами настрою чи порушенням когнітивних функцій. Поява нових симптомів ГТ, особливо множинних чи тяжких, зазвичай свідчить про прогресування захворювання до 2 ступеня. Хоча в пацієнтів із СГТ, так само як і в пацієнтів з еутиреозом, якість життя не знижується, особи середнього віку із цим захворюванням повідомляють про незначне порушення самопочуття, пам'яті та настрою. Різниця між симптомами депресії в пацієнтів з еутиреозом та СГТ незначна.

У літніх пацієнтів часто симптоми ГТ виявити важко. У дослідженні TRUST, яке вивчало використання замісної гормональної терапії в осіб старшого віку із СГТ (середній вік – 74,4 року, середній рівень тиротропіну – 6,40 мОд/л), пацієнти мали подібну чи навіть меншу кількість симптомів ГТ, ніж загальна популяція.

Клінічне значення

Кардіоваскулярний ризик

Розлади серцево-судинної системи (систолічна та діастолічна дисфункція лівого шлуночка (ЛШ), порушення релаксації судин) описані в пацієнтів із 1 та 2 ступенем СГТ. Метааналіз, який включав 675 пацієнтів у віці <60 років, показав, что особи із СГТ, у тому числі легкого ступеня, мають набагато гірші параметри діастолічної функції ЛШ, оціненої за допомогою доплерехокардіографії, у порівнянні зі здоровими особами контрольної групи. Уповільнення швидкості розслаблення ЛШ може негативно впливати на його наповнення під час фізичного навантаження, що може призвести до систолічної дисфункції ЛШ під час фізичної активності в пацієнтів із СГТ. Підвищення системної резистентності судин і порушення ендотелій-залежної вазодилатації також виникають у пацієнтів із 1 та 2 ступенем СГТ.

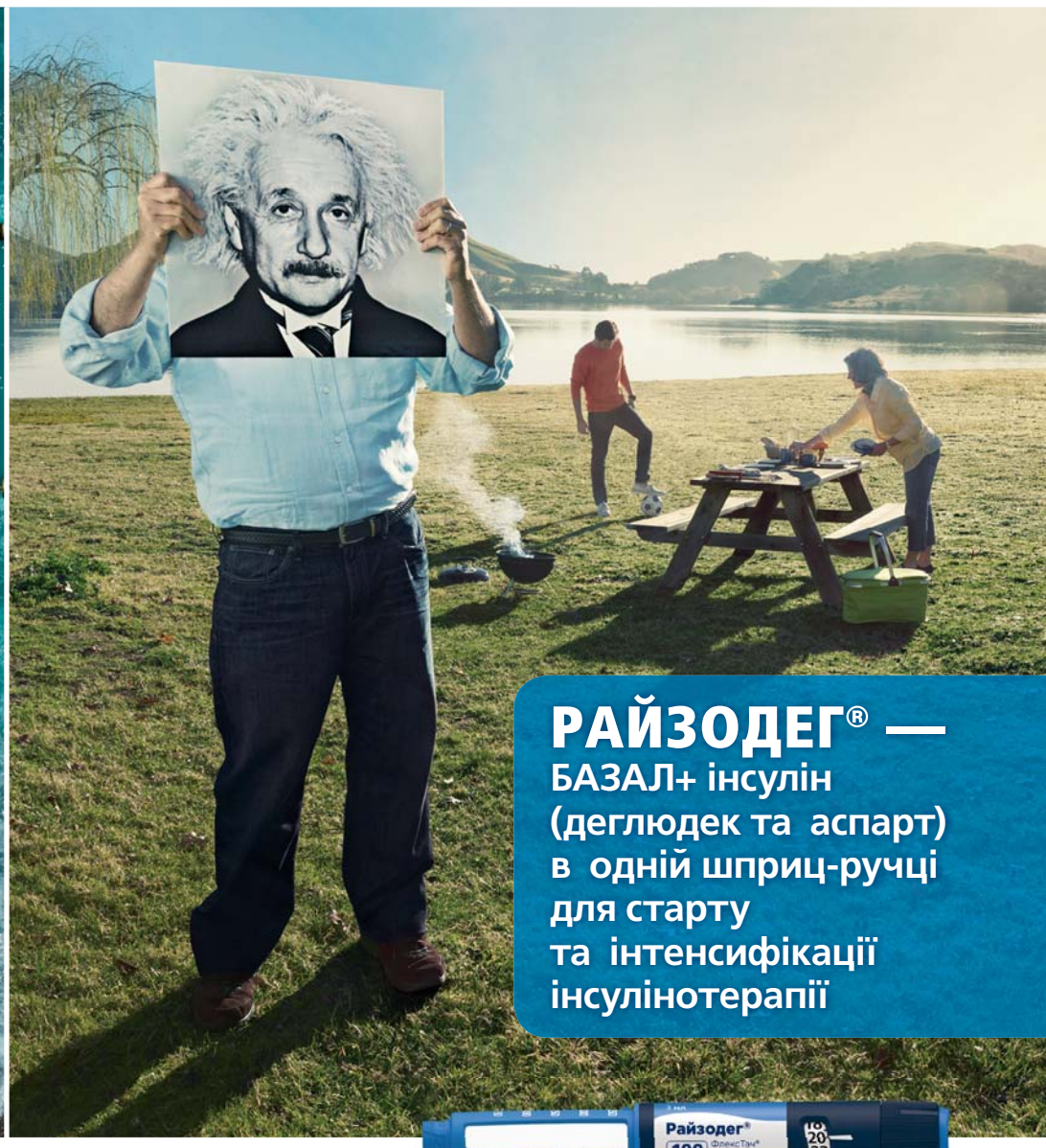
ГТ – одна з найчастіших вторинних причин дисліпідемії (підвищення рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та тригліцеридів), а скринінг ГТ рекомендовано особам із гіперхолестеринемією. Метаболічні розлади можуть виникати в разі СГТ 2 ступеня, особливо в пацієнтів з інсулінорезистентністю. Метааналіз 16 досліджень підтвердив наявність розладів обміну ліпідів (підвищення концентрації загального холестерину, ЛПНЩ та тригліцеридів сироватки крові) у пацієнтів із 2 ступенем СГТ; менша асоціація була знайдена з рівнем ліпопротеїнів високої щільності. Побічний наслідок інсулінорезистентності та змін метаболізму ліпідів може сприяти більшій поширеності неалкогольної жирової хвороби печінки (НЖХП) в осіб із ГТ, хоча в метааналізі не виявили зростання захворюваності на НЖХП у пацієнтів із СГТ. В одному метааналізі, який включав 3602 пацієнти, було виявлено зв'язок між ступенем СГТ і товщиною інтими-медіа сонних артерій. Товщина інтими-медіа була більшою в пацієнтів із 2 ступенем СГТ, ніж у пацієнтів із легким ГТ та в контрольній групі.

Зміни функції міокарду, метаболізму та функцій судин дають можливість припустити, що пацієнти з нелікованим СГТ можуть мати підвищений ризик несприятливих серцево-судинних подій. Метааналіз, проведений Thyroid Studies Collaboration, який включив дослідження за участю більш як 75 тис пацієнтів, не показав асоціації між СГТ та підвищеним ризиком фібриляції передсердь (ФП), серцевої недостатності (СН),

Продовження на стор. 6.

ДЕГЛЮДЕК — інсулін нового покоління

- Менше гіпоглікемій у порівнянні з інсуліном гларгін* [1-4]
- Гнучкість у виборі часу ін'єкції[2]
- Доступний у новій сучасній ручці ФлексТач®



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТРЕСІБА® ФЛЕКСТАЧ® (TRESIBA® FLEXTOUCH®):***

Реєстраційне посвідчення № UA/14264/01/01, Наказ МОЗ України №124 від 06.03.2015
Склад: *діюча речовина:* інсулін деглюдек; 1 мл розчину містить 100 ОД інсуліну деглюдек, вироблений за технологією рДНК в *Saccharomyces cerevisiae* (еквівалентно 3,66 мг інсуліну деглюдек). 1 попередньо наповнена шприц-ручка містить 3 мл, що еквівалентно 300 ОД інсуліну деглюдек; *допоміжні речовини:* гліцерин, метакрезол, фенол, цинку ацетат, дигідрат, кислота хлористоводнева (для корекції pH), натрію гідроксид (для корекції pH), вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травний тракт і метаболізм. Препарати, що використовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги для ін'єкцій тривалої дії. **Код АТХ** A10A E06. ***Показання.*** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 1 року. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до інсуліну деглюдек або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози.** *Дозування* Тресіба® ФлексТач® – препарат базального інсуліну ультратривалої дії для підшкірного введення один раз на добу в будь-який час дня, бажано в один і той же час. Пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу препарат можна вводити окремо або в будь-якій комбінації з пероральними цукрознижувальними засобами, агоністами рецепторів ГПП-1 та в комбінації з болюсним інсуліном. Пацієнтам з цукровим діабетом 1-го типу препарат застосовують у комбінації з інсуліном короткої дії для покриття потреби в інсуліні під час прийомів їжі. Дозування препарату Тресіба® ФлексТач® визначається відповідно до індивідуальних потреб пацієнта. Рекомендується оптимізувати контроль глікемії за допомогою корекції дози базального інсуліну в залежності від рівня глюкози в плазмі натще. Шприц-ручка препарату Тресіба® ФлексТач® 100 ОД/мл дозволяє вводити дозу від 1 до 80 одиниць на ін'єкцію з кроком в 1 одиницю. *Гнучкість у виборі часу введення препарату* У тих випадках, коли введення в один і той самий час доби неможливе, можливе введення в інший час, але інтервал мінімум 8 годин між ін'єкціями повинен бути завжди витриманий. Пацієнтам, що забули своєчасно ввести дозу інсуліну, рекомендується ввести її одразу, як вони про це згадали, а потім повернутися до звичайного режиму введення – один раз на добу. ***Побічні реакції.*** Найчастішим побічним ефектом, про який повідомлялося під час лікування, є гіпоглікемія. За частотою виникнення ці реакції було розподілено на ті, що виникають дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), рідко (≥1/10000 до <1/1000), дуже рідко (<1/10000), з невідомою частотою (не можна визначити на основі наявних даних). *З боку імунної системи:* рідко – реакції гіперчутливості, кропив'янка. *З боку харчування та обміну речовин:* дуже часто – гіпоглікемія. *З боку шкіри і підшкірної клітковини:* нечасто – ліподистрофія. *Генералізовані порушення і порушення в місцях ін'єкцій:* часто – реакції в місці введення; нечасто – периферичний набряк. ***Термін придатності.*** 2,5 року. **Умови зберігання.** Зберігати у холодильнику при температурі 2 °C - 8 °C (не надто близько від морозильної камери). Не заморожувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігайте шприц-ручку з надітим ковпачком. Шприц-ручку після першого використання зберігати при температурі не вище 30 °C. Можливе зберігання у холодильнику при температурі 2 °C - 8 °C. Використати протягом 8 тижнів. Після кожної ін'єкції шприц-ручку слід знову закривати ковпачком з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник/заявник.** A/T Ново Нордіск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. **Дата останнього перегляду: 08.05.2019**

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ РАЙЗОДЕГ® ФЛЕКСТАЧ® (RYZODEG® FLEXTOUCH®)***

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 30.03.2015 № 182. Реєстраційне посвідчення № UA/14281/01/01. ***Склад:*** *діючі речовини:* інсулін деглюдек, інсулін аспарт; 1 мл розчину (100 ОД/мл) містить 70 ОД (еквівалентно 2,56 мг) інсуліну деглюдек, 30 ОД (еквівалентно 1,05 мг) інсуліну аспарт. 1 попередньо наповнена шприц-ручка, що містить картридж ємкістю 3 мл, що еквівалентно 300 ОД інсуліну деглюдек/інсуліну аспарт. Вироблений за технологією рДНК в *Saccharomyces cerevisiae. Допоміжні речовини:* гліцерин, метакрезол, фенол, натрію хлорид, цинку ацетат, дигідрат, кислота хлористоводнева (для корекції pH), натрію гідроксид (для корекції pH), вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Травний тракт і метаболізм. Препарати, що використовуються при цукровому діабеті. Комбінації інсулінів короткої дії з інсулінами середньої та тривалої дії. Код АТХ A10A D06. ***Показання.*** Лікування цукрового діабету у дорослих. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до інсуліну деглюдек, інсуліну аспарт або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. ***Спосіб застосування та дози.*** *Дозування* Препарат Райзодег® ФлексТач® — розчинний препарат інсуліну, що складається з базального інсуліну ультратривалої дії — деглюдек та прандіального інсуліну швидкої дії — аспарт. Препарат можна вводити один або два рази на добу з основним прийомом їжі. За необхідності пацієнт може змінити час введення препарату, за умови що препарат Райзодег® ФлексТач® при прийомі один раз на добу застосовується разом з основним прийомом їжі. Пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу препарат можна вводити окремо або в комбінації з пероральними цукрознижувальними засобами чи в комбінації з болюсним інсуліном. Пацієнтам з цукровим діабетом 1-го типу препарат застосовують у комбінації з інсуліном короткої/швидкої дії під час додаткових прийомів їжі. Дозування препарату визначається відповідно до індивідуальних потреб пацієнта. Рекомендації щодо коригування дози в першу чергу базуються на вимірюваннях глюкози в плазмі крові натще. Як і у випадку з іншими препаратами інсуліну, корекція дози може також потребуватися при зміні пацієнтами фізичної активності або звичного раціону харчування, при супутніх захворюваннях. ***Побічні реакції.*** Найчастішим побічним ефектом, про який повідомлялося під час лікування, є гіпоглікемія. Нижче наведено перелік побічних реакцій, що базується на даних клінічних досліджень та класифікованих за частотою та класами систем органів згідно MedDRA. За частотою виникнення ці реакції було розподілено на ті, що виникають дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), рідко (≥1/10000 до <1/1000), дуже рідко (<1/10000), з невідомою частотою (не можна визначити на основі наявних даних). *З боку імунної системи:* рідко — реакції гіперчутливості, кропив'янка. *З боку харчування та обміну речовин:* дуже часто — гіпоглікемія. *З боку шкіри і підшкірної клітковини:* невідома частота — ліподистрофія. *Генералізовані порушення і порушення в місцях ін'єкцій:* часто — реакції в місці введення; нечасто — периферичний набряк. ***Термін придатності.*** 2,5 року. **Умови зберігання.** Зберігати у холодильнику при температурі 2–8 °C (не надто близько від морозильної камери). Не заморожувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігайте шприц-ручку з надітим ковпачком. Шприц-ручку після першого відкриття зберігати при температурі не вище 30 °C. Можливе зберігання у холодильнику при температурі 2 °C–8 °C. Використати протягом 4 тижнів. Після кожної ін'єкції шприц-ручку слід знову закривати ковпачком з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник/заявник**. A/T Ново Нордіск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. **Дата останнього перегляду: 29.11.2017 р.**

UKR.TR.RYZ.19.07.2019

Посилання:
1. DAVIES MJ, D'ALESSIO DA, FRADKIN J, ET AL. MANAGEMENT OF HYPERGLYCAEMIA IN TYPE 2 DIABETES, 2018. A CONSENSUS REPORT BY THE AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA) AND THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES (EASD). DIABETOLOGIA 2018; DOI: 10.1007/S00125-018-4729-5. 2. ІНСТРУКЦІЯ З МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТРЕСІБА® ФЛЕКСТАЧ® (TRESIBA®FLEXTOUCH®). 3. WYSHAM C, BHARGAVA A, CHAYKIN L, DE LA ROSA R, HANDELSMAN Y, TROELSEN L, KVIST K, NORWOOD P. EFFECT OF INSULIN DEGLUDEC VS INSULIN GLARGINE U100 ON HYPOGLYCEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: THE SWITCH 2 RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. JAMA 2017; 318(1):45–56. 4. LANE W, BAILEY TS, GERETY G, GUMPRECHT J, PHILIS-TSIMIKAS A, HANSEN CT, NIELSEN TSS, WARREN M. EFFECT OF INSULIN DEGLUDEC VS INSULIN GLARGINE U100 ON HYPOGLYCEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES: THE SWITCH 1 RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. JAMA 2017; 318(1):33–44.

* Інсулін гларгін 100 ОД та інсулін гларгін 300 ОД. ** Ново Нордіск®. *** Тресіба® — інсулін деглюдек (технологія рДНК) для підшкірного введення. **** Райзодег® — 70% інсулін деглюдек та 30% інсулін аспарт (технологія рДНК) для підшкірного введення. ***** Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосовувати або призначати препарат.

Представлена інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях призначених для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозіумах, семінарах з медичної тематики.

ТОВ «Ново Нордіск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15. Телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01.
www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.diabet.org.ua

novo nordisk® **

TRESIBA® ***
insulin degludec [rDNA origin] injection

RYZODEG® ****
70% insulin degludec and 30% insulin aspart
[rDNA origin] injection

Jensen Morten

Ризик серйозних серцево-судинних подій, тяжкої гіпоглікемії і рівень смертності від усіх причин: інсулін деглюдек проти інсуліну гларгін

Результати датського когортного дослідження

Інсулін деглюдек – інсулін надтривалої дії, що дає можливість моделювати рівномірний профіль зниження рівня глюкози для створення повноцінної імітації базальної секреції інсуліну підшлунковою залозою (ПЗ) [1]. Показанням до переключення з інших базальних інсулінів на інсулін деглюдек є, зокрема, відносно низький ризик виникнення гіпоглікемії в останнього [2].

У дослідженні Pratley та ін. DEVOTE [3] за участю 7637 хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу було продемонстровано порівнянний ризик серйозних серцево-судинних подій (СССП) і рівень смертності від усіх причин для хворих, яким було призначено інсулін деглюдек чи інсулін гларгін з незначною статистичною перевагою на користь інсуліну деглюдек. Однак ризик виникнення тяжкої гіпоглікемії був статистично нижчим для хворих, які приймають інсулін деглюдек.

У метааналізі Ratner та ін. [4], до якого було включено 4330 осіб із ЦД 1 типу і ЦД 2 типу, було виявлено, що у хворих, яким був призначений інсулін деглюдек, ризик виникнення нічних гіпоглікемічних подій був значно нижчим у порівнянні з пацієнтами, які перебували на інсуліні гларгін. В іншому метааналізі Чжан та ін. [5] за участю 16 791 хворого на ЦД 1 типу та ЦД 2 типу були показані аналогічні результати: зниження ризику гіпоглікемії на тлі використання інсуліну деглюдек у порівнянні з гларгіном. Проте автори зазначили відсутність статистично значущої різниці в порівнянні з інсуліном гларгін щодо ризику виникнення СССП і смерті від усіх причин.

Метою цієї наукової роботи стало дослідження ризику виникнення як гіпоглікемії, так і СССП та смерті від усіх причин у хворих, які отримують інсулін деглюдек, у порівнянні з інсуліном гларгін (у популяції Данії).

Дизайн дослідження

Дослідження було проведено в певній когорті всіх дорослих Данії, які розпочали лікування інсуліном деглюдек (Novo Nordisk, Данія) або інсуліном гларгін (Sanofi, Франція) з 2016 по 2017 рік. У Данії інсулін деглюдек повністю реімбурсується починаючи з 4 січня 2016 року [12], і його використання розпочалося саме у 2016 році. Дані було взято з Датського національного реєстру пацієнтів (DNPR), який було створено в 1977 році. Для кожного пацієнта визначалася дата початку використання інсуліну деглюдек або гларгін. Період спостереження закінчувався після відміни/заміни інсуліну. Дози деглюдеку та гларгіну були підібрані згідно з інструкціями до зареєстрованих у Данії лікарських засобів Tresiba (інсулін деглюдек) і Lantus (інсулін гларгін). У дорослій популяції Данії за період 2016-17 рр. у 313 690 осіб діагностували діабет. З них 5159 – розпочали лікування інсуліном деглюдек, 4041 – інсуліном гларгін.

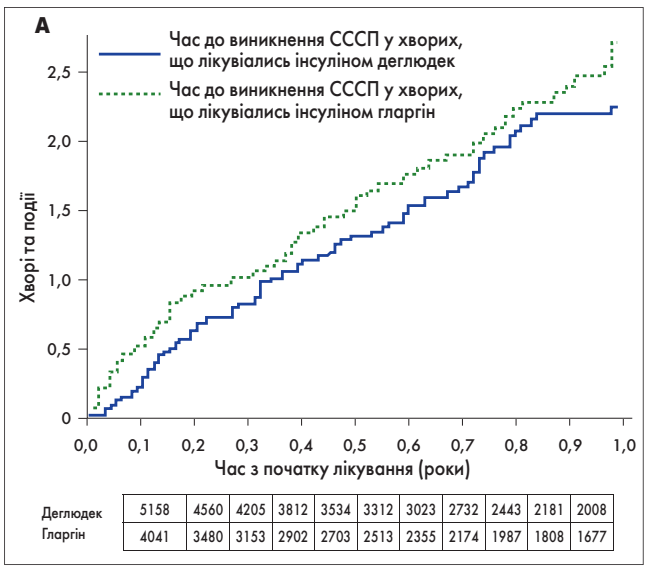
Таблиця 1. **Базові параметри учасників дослідження**

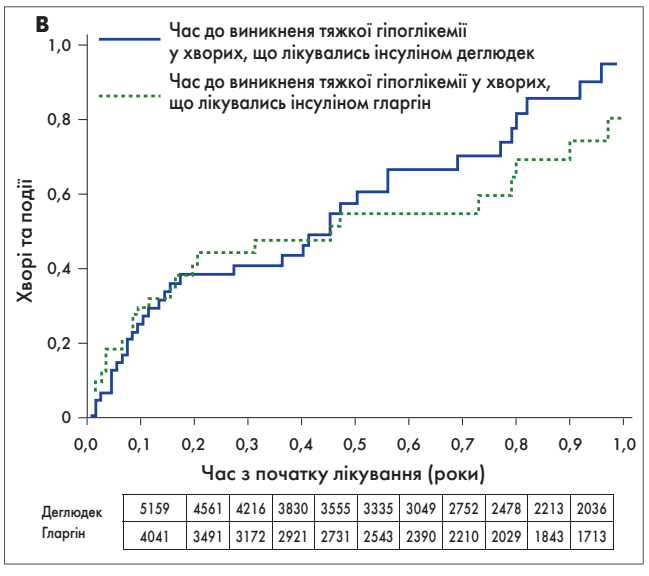
	Деглюдек	Гларгін	p
Кількість хворих	5159	4041	
Середній вік	66 (13)	65 (15)	0,1490
Стать: жінки, % чоловіки, %	 39,6 60,4	 40,0 60,0	 0,6558 0,6558
Тривалість діабету, роки	13 (7)	10 (7)	<0,0001
Тип ЦД: 1 тип, % 2 тип, %	 4,8 95,2	 8,2 91,8	 <0,0001 <0,0001
Доза інсуліну (Од/день), медіана	38 (24-58)	28 (19-43)	<0,001
СССП, n (%)	81 (1,6)	76 (1,9)	0,2535
Тяжка гіпоглікемія в період спостереження, n (%)	35 (0,7)	24 (0,6)	0,6143
Тяжка гіпоглікемія в анамнезі (до спостереження), n (%)	251 (4,9)	152 (3,8)	0,0102
Смерть протягом спостереження, n (%)	215 (4,2)	369 (9,1)	<0,001
Рівень освіти,%: нижче повної середньої вище повної середньої	 52,1 47,0	 52,3 46,5	 0,7939 0,6360
Дохід, %: низький середній високий	 50,0 34,7 14,8	 52,5 31,2 14,9	 0,0148 0,0004 0,8187
Індекс коморбідності Charlson	2,9 (2,4)	3,2 (2,6)	<0,0001
Алкоголізм в анамнезі, %	6,7	8,6	0,0007
Використання антидепресантів, %	39,3	40,4	0,2737
Використання опіоїдів, %	14,6	13,2	0,0580
Використання анксіолітиків, %	65,3	63,5	0,0696

Кінцеві точки та джерела

Були визначені три кінцеві точки:

- СССП;
- тяжка гіпоглікемія;
- смерть.





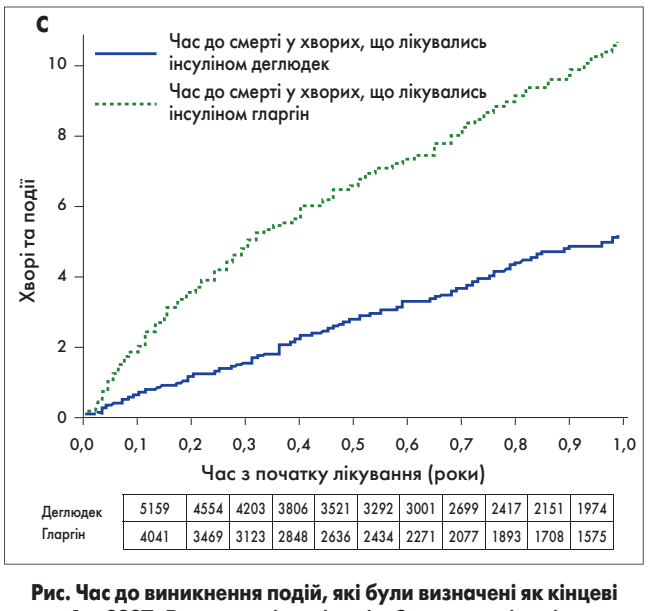


Рис. Час до виникнення подій, які були визначені як кінцеві точки: А – СССП; В – тяжка гіпоглікемія; С – смерть від усіх причин

Таблиця 2. **Найчастіші причини смерті в когортах учасників дослідження**

Причини смерті в когортах, n (%)	Деглюдек	Гларгін
Новоутворення ПЗ	7 (3,3)	22 (6,0)
Новоутворення бронхів чи легень	10 (4,7)	17 (4,6)
Метастаз у ПЗ	8 (3,7)	15 (4,1)
Невстановлена причина смерті	7 (3,3)	12 (3,3)
Серцева недостатність неуточнена	7 (3,3)	7 (1,9)

СССП – це кінцева точка, складовими якої є нефатальні гострі інфаркти міокарда, нефатальні ішемічні інсульти та серцево-судинна смерть.

Діагнози, які використовувалися для кінцевих точок та коваріатів, надійшли з DNPR. Достеменність і точність реєстрацій є високими [14, 15], особливо реєстрацій, пов'язаних із зазначеними кінцевими точками [16, 17]. Інформацію про використані лікарські засоби було отримано від Національної фармакологічної бази даних – загальнодержавного реєстру лікарських засобів, які продаються на території Данії з 1996 року. Інформація про смертність надійшла з Датського реєстру причин смерті, це реєстр усіх смертей починаючи з 1875 р., і керується він Національною радою охорони здоров'я [18].

Результати

У таблиці 1 представлені базові параметри учасників згаданого дослідження. Вікові, статеві та соціально-економічні фактори були доволі рівномірно розподілені між когортами, яким призначалися інсулін деглюдек чи інсулін гларгін. Ті, хто приймав деглюдек, у середньому мали більший «стаж» діабету. Більшість з учасників були хворими на ЦД 1 типу.

Час до подій, визначених як кінцеві точки, визначався за допомогою аналізу Каплана-Мейєра (рис.) (А – СССП; В – тяжка гіпоглікемія; С – смерть від усіх причин). Як можна пересвідчитися, час до СССП чи смерті від усіх причин триваліший у когорті хворих, що приймали деглюдек. Різниця в когортах щодо часу розвитку тяжкої глікемії не є достеменною за весь період спостереження, проте перевага на користь інсуліну деглюдек стає більш переконливою після 6 міс лікування. У таблиці 2 представлені 5 найчастіших причин смерті у хворих указаних двох когорт.

Дискусія та результати

У цьому дослідженні ми вивчали ризик виникнення СССП, тяжкої гіпоглікемії та смерті від усіх причин на тлі використання інсуліну деглюдек або інсуліну гларгін у популяції Данії у 2016-17 роках. Ризик СССП та тяжкої гіпоглікемії був зменшений для інсуліну деглюдек порівняно з гларгіном, але результати щодо гіпоглікемії не були статистично значущими. Статистично значущим є зменшення приблизно вдвічі ризику смерті від усіх причин на тлі лікування інсуліном деглюдек порівняно з гларгіном. У кількох рандомізованих контрольованих дослідженнях було виявлено зменшення ризику щодо гіпоглікемії в групах лікування інсуліном деглюдек порівняно з гларгіном [3-5]. У нашому дослідженні ми не змогли цього яскраво продемонструвати. Це пов'язано з тим, що в 1-му півріччі від початку інсулінотерапії спостерігалася лише невелика перевага інсуліну деглюдек. Слід зазначити, що кількість епізодів є невеликою для обох видів лікування [59].

Таким чином, порівняно з гларгіном використання інсуліну деглюдек супроводжується зниженням ризику смерті від усіх причин майже вдвічі (відношення ризиків (ВР) 0,54; 95% ДІ 0,44-0,65). Не було виявлено статистично значущих змін ризику для СССП (ВР 0,86; 95% ДІ 0,62-1,19) та тяжкої гіпоглікемії (ВР 1,13; 95% ДІ 0,66-1,93). Ризик смерті внаслідок злоякісного новоутворення ПЗ збільшився майже вдвічі для гларгіну порівняно з деглюдеком.

Висновки

Отримані результати свідчать про більш сприятливий профіль безпеки інсуліну деглюдек щодо загальної смерті проти інсуліну гларгін.

Список літератури знаходиться в редакції.

J. Morten. Risk of major cardiovascular events, severe hypoglycemia and all-cause mortality for users of insulin degludec versus insulin glargine U100 – a Danish cohort study // Diabetes Metab Res Rev. 2020 Jan;36(1): e3225.

Скорочений переклад з англ. ***Ірини Романової***

B. Biondi, A.R. Cappola, D.S. Cooper

Субклінічний гіпотиреоз

Огляд літератури

Продовження. Початок на стор. 3.

інсульту, ішемічної хвороби серця (ІХС), смертності від ІХС та загальної смертності у порівнянні з еутиреоїдними пацієнтами (табл.). Після стратифікації пацієнтів за рівнем ТТГ визначили, що рівень ≥10 мОд/л асоційований із підвищенням ризику СН, ІХС і смертності від ІХС. Крім цього, рівень тиротропіну 7-9,9 мОд/л впливав на підвищення рівня фатального інсульту та смертності від ІХС. Наявність антитіл до ТПО не була асоційована зі зростанням ризику ІХС. Результати цих досліджень дають підстави припустити, що тяжкість СГТ пов'язана з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань.

Єдиним обмеженням для всіх когорт пацієнтів, що їх було включено до цього метааналізу, стало те, що функцію ЩЗ оцінювали лише один раз. Через це пацієнти з транзиторним та стійким СГТ оцінювалися разом. Окремий аналіз, проведений в одній із когорт, показав, що персистуючий СГТ не асоційований з ІХС, СН чи кардіоваскулярними розладами.

Розлади когнітивних функції та розвиток деменції

Метааналіз, в який увійшли проспективні та перехресні дослідження, підтвердив зв'язок між СГТ і порушенням когнітивних функцій у пацієнтів у віці <75 років. В осіб старшого віку подібного зв'язку не було виявлено. Отримані дані відповідають результатам двох інших досліджень. У першому було встановлено, що незначне підвищення ТТГ не було асоційоване з порушенням когнітивних функцій, відчуттям тривоги чи депресії в пацієнтів >65 років. У другому метааналізі, який включав 11 проспективних когорт пацієнтів (середній вік становив ≥65 років), підвищений ТТГ не асоціювався з розвитком деменції чи погіршенням когнітивних функцій.

Функції нирок

Дефіцит гормонів ЩЗ може погіршити гемодинаміку нирок унаслідок зменшення серцевого викиду, що призводить до прогресуючого погіршення швидкості клубочкової фільтрації. У метааналізі 16 досліджень не було виявлено асоціації між СГТ і погіршенням функцій нирок. У пацієнтів із нирковою недостатністю, яка вимагала гемодіалізу, наявність СГТ супроводжувалася зростанням смертності.

Вплив на опорно-руховий апарат

В осіб літнього віку наявність СГТ не супроводжувалася змінами мінеральної щільності кісток та ризиком переломів, що було показано у двох метааналізах. Також не було виявлено стійкої асоціації між СГТ і крихкістю кісток як на початку дослідження, так і при подальшому спостереженні.

Жінки, які підлягають застосуванню допоміжних репродуктивних технологій

Метааналіз 4 рандомізованих клінічних досліджень включав 787 безплідних пар, яким проводили запліднення *in vitro* чи внутрішньоцитоплазматичну ін'єкцію сперми (ВЦІС). У ході дослідження не було виявлено асоціації між терапією левотироксином та покращенням запліднення чи народженням живих дітей у жінок із СГТ. Відповідно до рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації жінок із СГТ, які підлягають штучному заплідненню *in vitro* чи ВЦІС, потрібно продовжувати лікування левотироксином до досягнення рівня ТТГ 2,5 мОд/л.

Обґрунтування лікування

Можливими показаннями до лікування СГТ є покращання симптомів і запобігання розвитку клінічного ГТ та небажаних явищ. Ці потенційні переваги замісної терапії гормонами ЩЗ мають перевершувати можливі ризики зменшення рівня тиреотропіну нижче референтних значень та запобігання ятрогенному гіпертиреозу. Рандомізовані дослідження лікування пацієнтів із СГТ не зосереджувалися виключно на особах із симптомами ГТ. Найбільше на сьогодні дослідження TRUST не показало поліпшення симптомів при лікуванні пацієнтів старшого віку із СГТ. 737 чоловіків і жінок віком ≥65 років були рандомізовані на 2 групи, одна з яких отримувала левотироксин, а інша – плацебо. Використання левотироксину протягом 12 міс не впливало на первинні (симптоми ГТ, нудота) та вторинні (якість життя, сила рукостискання, когнітивні функції, АТ, вага, ІМТ, окружність талії, товщина комплексу інтима-медіа сонних артерій) результати. Більшість учасників мала 1 ступінь СГТ (середній рівень тиротропіну 6,4 мОд/л), доза левотироксину була малою (середня доза 50 мкг/добу), а зменшення рівня тиротропіну склало приблизно 2 мОд/л. У групі левотироксину не визначалося жодних додаткових побічних ефектів чи симптомів ГТ. Метааналіз 21 дослідження, у тому числі TRUST, показав, що використання левотироксину в осіб із СГТ не покращує якість життя і не впливає на симптоми, характерні для розладів ЩЗ. Не було також виявлено різниці в таких вторинних наслідках, як депресія, рівень когнітивних функцій, нудота, втома, м'язова сила, систолічний АТ та ІМТ. Один метааналіз 12 рандомізованих досліджень (крім TRUST) виявив, що лікування левотироксином супроводжується зменшенням товщини інтими-медіа сонних артерій і покращанням ліпідного профілю.

Що ж до підгрупи дослідження TRUST, то в 64 учасників, які отримували левотироксин протягом 18 міс, була така ж товщина інтими-медіа, що й в учасників групи плацебо. Спеціальна служба профілактики США (The US Preventive Services Task Force) виявила потенційну користь від лікування левотироксином щодо ліпідів крові, проте повідомлені ефекти не є постійними і статистично не значущі. Жодне з рандомізованих клінічних досліджень не можна вважати достатньо сильним для того, щоб визначити вплив лікування СГТ на такі кінцеві точки, як частота серцево-судинних подій, виникнення деменції та переломів. Ці дослідження дають серйозні докази проти лікування пацієнтів старшого віку із СГТ, якщо вони не мають інших показань до терапії. Залишається невідомою можливість екстраполяції отриманих даних на пацієнтів із більш вираженими симптомами ГТ, наприклад на пацієнтів із 2 ступенем СГТ чи хворим у віці <65 років.

В одному ретроспективному дослідженні за участю пацієнтів із легким СГТ використання левотироксину призводило до зниження смертності від усіх причин, а також до зменшення частоти ІХС в осіб віком 40-70 років. У пацієнтів старших за 70 років подібного ефекту не спостерігалося. В іншому дослідженні з подібним дизайном використання левотироксину супроводжувалося зменшенням смертності від усіх причин в осіб до 65 років (за виключенням інфаркту міокарда та кардіоваскулярної смертності), але в пацієнтів старшого віку подібного результату виявлено не було.

Як уже зазначалося, прогресування ГТ до клінічної форми рідко спостерігається в пацієнтів із 1 ступенем СГТ (2-4% на рік, залежить від наявності антитіл до ТПО), а оглядові дослідження не показали зростання побічних явищ у цій підгрупі. Відповідно до цих результатів, які також узгоджуються з даними клінічних досліджень, симптоматичні пацієнти із СГТ 1 ступеня потребують лише спостереження, без лікування. Незважаючи на потенційну користь від впливу лікування на рівень ліпідів та ехокардіографічні параметри, немає рандомізованих досліджень достатньої сили для оцінки впливу на розвиток кардіоваскулярних захворювань. За відсутності достатньої кількості інформації з клінічних досліджень у пацієнтів із 2 ступенем СГТ (рівень тиреотропіну ≥10 мОд/л), високий ризик прогресування до клінічного ГТ та наявні дані, які свідчать про зростання кардіоваскулярного ризику без лікування, становлять загрозу здоров'ю цих пацієнтів (рис.). Якщо рівень тиреотропіну в пацієнтів становить 7,0-9,9 мОд/л, доцільно розпочати лікування, що обґрунтовано результатами досліджень, які показують зростання в цьому випадку кардіоваскулярного ризику; левотироксин пацієнтам із 1 ступенем СГТ може бути призначений за наявності значних симптомів.

Метод лікування

Оскільки СГТ часто має транзиторний характер, перед початком лікування необхідно ще раз підтвердити порушений рівень тиреотропіну через 1-3 міс після першого обстеження. Якщо початковий рівень тиреотропіну >15 мОд/л, повторне обстеження слід провести через 1-2 тижні. FT 4 також потрібно визначати разом

Таблиця. **Результати метааналізів із використанням даних окремих пацієнтів та числа випадків клінічних наслідків у хворих на СГТ**

Клінічний наслідок	Джерело	Учасники	Середній вік	Жінки, %	Еутиреоз (ТТГ 0,45-4,49 мОд/л)		СГТ							
							Усі (4,5-19,9)		1 ступінь (4,5-6,9)		1 ступінь (7,0-9,9)		2 ступінь (10,0-19,9)	
					Подій/ учасників	ВР (95% ДІ)	Подій/ учасників	ВР (95% ДІ)	Подій/ учасників	ВР (95% ДІ)	Подій/ учасників	ВР (95% ДІ)	Подій/ учасників	ВР (95% ДІ)
Серцево-судинний ризик														
ІХС	Rodondi, 2010	25 977; 7 когорт	46-85	52	4040/23 957	1	430/2020	1,18	264/1344	1,01	96/441	1,22	70/235	1,86
СН	Gencer, 2012	24 742; 6 когорт	58-75	54	1762/22 674	1	250/2068	1,22	156/1422	1,01	54/422	1,78	40/224	1,59
Інсульт	Chaker, 2015	37 842; 12 когорт	46-85	51	2301/35 250	1	246/2592	0,97	161/1799	1,09	53/507	1,68	32/286	1,26
Фатальний інсульт	Chaker 2015	47 244; 17 когорт	46-85	51	910/43 648	1	104/3596	1,11	72/2544	0.91	22/699	1,65	10/353	1,79
ФП	Baumgartner, 2017	3765; 11 когорт	46-85	52	187/777	1	-	-	149/1365	0,91	43/377	0,95	22/189	0,93
Опорно-руховий ризик														
Перелом стегна	Blum, 2015	62 396; 12 когорт	51-85	61	2600/58 637	1	229/3759	0,98	168/2696	1,02	38/676	1,01	23/365	1,22
Будь-який перелом	Blum, 2015	27 673; 8 когорт	51	61	2203/25 901	1	204/1772	1,05	148/1229	1,13	37/344	1,09	18/183	0,93
Неспінальний перелом	Blum, 2015	23 195; 8 когорт	51	61	1745/21 722	1	166/1473	1,12	121/1003	1,25	27/288	1,03	17/167	1,05
Спінальний перелом	Blum, 2015	21 759; 6 когорт	51	61	255/20328	1	24/1431	1,00	15/974	0.95	7/288	1,67	2/160	2,17
Смертність														
Від ІХС	Rodondi, 2010	54 301; 10 когорт	46	60	1958/50 953	1	210/3348	1,15	132/2363	1,06	50/652	1,53	28/333	1,54
Загальна	Rodondi, 2010	55 287; 11 когорт	46	60	8749/51837	1	915/3450	1,13	640/2431	1,07	170/672	1,11	105/347	1,24

Примітки: ВР - відношення ризиків; ДІ - довірчий інтервал.

з оцінкою рівня тиротропіну. Метою лікування пацієнтів із СГТ є нормалізація рівня ТТГ. Препаратом вибору є левотироксин. З огляду на те що ступінь дисфункції ЩЗ незначний, більшості пацієнтам (крім вагітних жінок) необхідні малі дози (наприклад, 25-75 мкг) левотироксину для адекватного відновлення нормального рівня тиротропіну. Через 6 тиж після початкового призначення препарату знову перевіряють рівень ТТГ і роблять це також через 6 тиж після будь-якої наступної зміни дози препарату. Після досягнення цільового значення тиротропіну функцію ЩЗ потрібно оцінювати 1 раз на рік.

1. Визначення підвищеного рівня ТТГ у невагітного дорослого

2. Підтвердження персистуючого СГТ

- Початкове значення тиротропіну 4,5-14,9 мОд/л, повторне визначення та підтвердження нормального значення вільного тироксину через 1-3 міс.
- Початкове значення тиротропіну ≥15 мОд/л, повторне визначення та підтвердження нормального значення вільного тироксину через 1-2 тиж

3. Розгляд початкового лікування

	Значення тиротропіну, мОд/л	Пацієнт <65 років	Пацієнт ≥65 років
	0,4-4,4	Нормальний рівень тиротропіну	
1 ступінь	4,5-6,9	• визначення антитіл до ТПО; • щорічне визначення тиротропіну в безсимптомних пацієнтів; • розглянути можливість лікування тиротропіном пацієнтів із: - множинними симптомами ГТ; - наявністю антитіл до ТПО; - прогресуючим підвищенням тиротропіну; - запланованою вагітністю; - зобом	Лікування не рекомендовано
1 ступінь	7,0-9,9	Лікувати левотироксином для зменшення ризику фатального інсульту та смертності від ІХС	Розглянути лікування левотироксином для зменшення ризику смертності від ІХС
2 ступінь	≥10,0	Лікувати левотироксином для зменшення ризику прогресування до клінічного ГТ, СН, ІХС та смертності від ІХС	

4. Подальше лікування

- Якщо лікування розпочато, необхідно визначити тиротропін через 6 тиж та, якщо небхідно, змінити дозу.
- Після досягнення цільового рівня тиротропіну проводити щорічне визначення його рівня для підтвердження того, що він залишається в референтних межах

Рис. Загальні терапевтичні підходи в лікуванні СГТ у невагітних дорослих

Важливо зазначити, що неприпустимо велика частина пацієнтів (15-38%), які лікуються левотироксином, мають рівень тиротропіну нижче референтних значень, що вказує на необхідність подальшого контролю рівня ТТГ. Ризик надмірного лікування (так званий ятрогенний тиреотоксикоз) є особливо важливим в осіб старшого віку та жінок після менопаузи, оскільки може призводити до розвитку ФП, остеопорозу та переломів. Оскільки переваги лікування є меншими в осіб віком ≥65 років, найбільш вразливих щодо надмірного лікування, терапія цих пацієнтів має бути персоніфікованою та проводитися з обережністю.

Рекомендації щодо цільового рівня тиротропіну дещо відрізняються. Одні вважають, що тиротропін має бути в межах референтних значень, інші – ближче до нижньої межі (крім осіб старшого віку). Немає доказів того, що зміна рівня левотироксину в межах референтних значень покращує персистуючі симптоми чи метаболічні функції. Деякі настанови рекомендують зменшувати цільові рівні тиротропіну для літніх пацієнтів з 1-5 до 4-6 мОд/л. Якщо лікування відміняється, необхідно проводити щорічний моніторинг рівня ТТГ. На жаль, незважаючи на чинні клінічні настанови щодо ведення пацієнтів із СГТ, наявні великі прогалини знань через відсутність великих рандомізованих клінічних досліджень (наприклад, лікування симптоматичних пацієнтів залежно від віку та рівня тиротропіну).

Висновки

СГТ є частою патологією, а за більшістю пацієнтів можна спостерігати без лікування. Воно може бути показаним пацієнтам із СГТ і рівнем ТТГ ≥10 мОд/л чи особам молодого та середнього віку із СГТ і симптомами легкого ГТ.

B. Biondi, A.R. Cappola, D.S. Cooper.
Subclinical Hypothyroidism. A Review // JAMA July 9, 2019
Volume 322, Number 2.

Адаптований переклад з англ. ***Валерія Палько***

Julio Rosenstock, Steven E. Kahn та ін.

Порівняльна ефективність і безпека лінагліптину та глімепіриду в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та високим кардіоваскулярним ризиком

Результати рандомізованого клінічного дослідження

Вибір препарату для лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу заснований не тільки на ефективності лікарського засобу в зниженні рівня глюкози крові, але й на його безпеці, тобто чи впливає прийом препарату на ризик розвитку гіпоглікемії, на стан серцево-судинної системи (ССС) і вагу. Важливу роль у цьому виборі грає також і вартість. Згідно з усіма міжнародними гайдлайнами препаратом першої лінії в терапії ЦД є метформін. За його недостатньої ефективності в якості монотерапії можуть бути призначені препарати другої лінії, з яких найчастіше використовується сульфонілсечовина (СС) (глімепірид) та інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4).

Широке застосування СС зумовлено вираженою цукрознижувальною дією, доступною ціною і великим клінічним досвідом призначення. Але препарати цієї групи асоційовані з більш високим ризиком гіпоглікемії і збільшенням маси тіла. Крім цього, є контраверсійні думки щодо серцево-судинної безпеки згаданих препаратів у довгостроковій перспективі. Лінагліптин – селективний інгібітор ДПП-4 для одноразового щоденного прийому в пацієнтів із ЦД 2 типу, навпаки, відрізняється низьким ризиком розвитку гіпоглікемії і нейтральністю до маси тіла. Але на сьогодні немає жодного прямого порівняльного дослідження щодо довгострокового впливу цих препаратів на серцево-судинну захворюваність (ССЗ) і смертність або зниження рівня глікемії в пацієнтів із ЦД 2 типу. Тому метою цього дослідження є порівняльна оцінка лінагліптину і глімепіриду з точки зору їхньої безпеки щодо ССС у пацієнтів із відносно раннім ЦД 2 типу з факторами ризику ССЗ або діагностованим атеросклерозом.

Учасники

Критерії включення: пацієнти старшого віку з ЦД 2 типу і рівнем глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) від 6,5 до 8,5%, які мають високий серцево-судинний ризик. У дослідження також увійшли пацієнти, які раніше отримували глімепірид або сульфонілсечовину в якості монотерапії або в комбінації з метформіном/α-глюкозидазою, але рівень HbA_{1c} у них не мав перевищувати 7,5%. Прийом цих засобів був припинений на час рандомізації.

Високий серцево-судинний ризик був визначений як:

- встановлене атеросклеротичне ССЗ (доведена ішемічна хвороба серця, цереброваскулярне захворювання або захворювання периферичних артерій);
- множинні фактори ризику (як мінімум 2 з таких: тривалість ЦД 2 типу >10 років, систолічний артеріальний тиск (АТ) >140 мм рт. ст. або прийом антигіпертензивних засобів, куріння, підвищений рівень ліпопротеїнів низької щільності >3,5 ммоль/л або прийом ліпідознижувальної терапії;
- вік > 70 років;
- наявність мікросудинних ускладнень (порушення функції нирок або проліферативна ретинопатія).

Критерії виключення: інсулінотерапія; прийом інгібіторів ДПП-4, агоністів рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 або тіазолідиндіонів; серцева недостатність III-IV ступеня.

Інформація про расу та етнічну приналежність була надана учасниками самостійно в електронній формі на основі самоідентифікації і використовувалася для аналізу підгруп з урахуванням даних про потенційну неоднорідність ефектів проведеної терапії в різних генетичних групах.

Дизайн

Учасники були випадковим чином рандомізовані 1:1 для перорального одноразового прийому 5 мг лінагліптину та від 1 до 4 мг глімепіриду щодня. Глімепірид призначався в дозі 1 мг з подальшою її титрацією до максимальних 4 мг кожні 4 тиж протягом 16 тижнів. Контроль – кожні 16 тижнів. Заключний візит – через 30 днів після завершення лікування. При збереженні високого рівня HbA_{1c} (особливо понад 7,5%) після завершення титрації дози могли бути використані додаткові цукрознижувальні препарати (ЦЗП) відповідно до локальних протоколів. Рекомендовані: піоглітазон, метформін, інгібітори α-глюкозидази або базальний інсулін. Менеджмент інших серцево-судинних факторів ризику здійснювався згідно з відповідними гайдлайнами. Учасників, які достроково вибули з дослідження, було обстежено для виявлення серцево-судинних подій, смерті, небажаних явищ та інших кінцевих точок.

Результат

Первинною кінцевою точкою дослідження не меншої ефективності було обрано час до настання першого випадку серцево-судинної смерті, нефатального інфаркту міокарда або нефатального інсульту (3P-MACE, 3 основні серцево-судинні події).

Оригінальний протокол включав госпіталізацію пацієнтів із нестабільною стенокардією в якості додаткової первинної кінцевої точки (4P-MACE), проте в квітні 2016 р. було внесено поправку з урахуванням нових доказових даних, і цей пункт ієрархічно віднесли до першої з кінцевих вторинних точок, оскільки оцінка трьох основних серцево-судинних подій була більш виправданою. Наступними кінцевими точками стали: рівень HbA_{1c} ≤7,0%, що не вимагає додаткового прийому ЦЗП, відсутність епізодів гіпоглікемії середнього/тяжкого ступеня і підвищення маси тіла більш як на 2%. Інші кінцеві вторинні точки включили окремі компоненти 3P-MACE/4P-MACE і час до настання будь-якої підтвердженої серцево-судинної події (серцево-судинна смерть, транзиторна ішемічна атака, госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії тощо). Вторинні кінцеві точки, пов'язані з ЦД 2 типу включали: зміну лабораторних показників у динаміці (HbA_{1c}, глюкоза, холестерин, ліпопротеїни, тригліцериди).

Крім цього, було визначено низку третинних кінцевих точок: час до першої появи кожної з вторинних точок, зміна лабораторних даних і ваги щотижня тощо.

Безпека лікування оцінювалася на підставі розвитку побічних ефектів у процесі лікування і протягом 7 днів після прийому останньої дози. Особливий інтерес представляють такі небажані явища: реакції гіперчутливості, ураження шкіри, панкреатит, рак підшлункової залози і гіпоглікемія. Категорії гіпоглікемії були проаналізовані як «будь-які», «помірні або тяжкі», «тяжкі» або «призводять до госпіталізації».

Результати

Учасники

Відбір учасників проводився з листопада 2010 по грудень 2012 року, з подальшим спостереженням до 21 серпня 2018 року. Усього було рандомізовано 6042 учасників, з яких 6033 отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату і були включені в дослідження.

Початкові клінічні характеристики були добре збалансовані між групами, причому в 42% усіх пацієнтів під час скринінгу були задокументовані атеросклеротичні ССЗ. Медіана спостереження становила 6,3 року.

У цілому 96,0% учасників завершили дослідження, з них 38,2% – достроково. На момент завершення дослідження були живі 99,3% випробовуваних.

Основна кінцева точка

Первинної кінцевої точки 3P-MACE досягли 356 із 3023 учасників (11,8%), які отримували лінагліптин (2,1 на 100 людино-років) і 362 із 3010 (12,0%), які отримували глімепірид (2,1 на 100 людино-років), що відповідає критеріям не меншої ефективності досліджуваного препарату порівняно з контрольним (p<0,001). Подальше тестування щодо переваги відповідно до заданих критеріїв не було статистично значущим (p=0,76).

Ключові вторинні кінцеві точки

Перша вторинна кінцева точка (4P-MACE) була зареєстрована у 398 із 3023 (13,2%) учасників у групі лінагліптину і в 401 з 3010 (13,3%) у групі глімепіриду.

Друга ключова вторинна кінцева точка (пацієнти з HbA_{1c} ≤7,0% після завершення титрації, які не потребували невідкладної медичної допомоги, без епізодів помірної і тяжкої гіпоглікемії, зі стабільною вагою або її збільшенням не більш як на 2%) мала місце в 481 з 3023 (16,0%) учасників у групі лінагліптину і в 305 з 3010 (10,2%) у групі глімепіриду.

Третя ключова вторинна кінцева точка (частина пацієнтів із HbA_{1c} ≤7,0% під час останнього візиту, які не потребували додаткового лікування і мали стабільну вагу або її підвищення не більш як на 2%) була зазначена в 524 із 3023 (17,4%) учасників у групі лінагліптину і в 422 із 3010 (14,1%) у групі глімепіриду.

Інші вторинні й третинні серцево-судинні кінцеві точки

Смертність від будь-яких причин достовірно не відрізнялася між групами: лінагліптин (308 із 3023 [10,2%]) і глімепірид (336 із 3010 [11,2%]). Смертність, не асоційована із ССЗ, склала: у групі лінагліптину – 139 із 3023 (4,6%) і в групі глімепіриду – 168 із 3010 (5,6%). Час до настання смерті не мав достовірних відмінностей між групами.

Випадки госпіталізацій через підтверджене ССЗ були включені в загальні серцево-судинні події і суттєво не відрізнялися між групами.

Вторинні й третинні кінцеві точки, пов'язані із ЦД

Середня доза глімепіриду протягом усього періоду дослідження становила 2,9 мг щодня. 49% пацієнтів використовували максимальну дозу 4 мг на 16-му тиж і 61% – на 256-му. Спочатку корекція рівня HbA_{1c} була більш явною на тлі застосування глімепіриду, однак надалі не було зазначено значущих відмінностей у показниках HbA_{1c} між групами. Необхідність застосування додаткової цукрознижувальної терапії була аналогічною в обох групах.

В учасників групи глімепіриду спостерігався помірний надлишок ваги на початку дослідження з подальшою стабілізацією (середня різниця між групами –1,54 кг). Глюкоза натщесерце, АТ і рівні ліпідів протягом усього дослідження помітно не відрізнялися між групами.

Частота небажаних явищ, серйозних небажаних явищ і небажаних явищ, що призводять до припинення дослідження, були також порівнянні. У цілому число учасників, госпіталізованих не менше одного разу, склало 1245 (41,2%) осіб у групі лінагліптину і 1303 (43,3%) у групі глімепіриду. Частота розвитку панкреатиту і раку підшлункової залози не відрізнялася між групами. Частота гіпоглікемії в групі лінагліптину була достовірно нижчою порівняно з групою глімепіриду:

- 2,3 проти 11,1 випадку відповідно на 100 людино-років будь-якої гіпоглікемії;
- 1,4 проти 8,4 випадку з помірною або тяжкою гіпоглікемією;
- 0,1 проти 0,5 випадку на 100 людино-років із тяжкою гіпоглікемією;
- < 0,1 проти 0,2 тяжкого випадку гіпоглікемії, які потребували госпіталізації.

Обговорення

Згідно з результатами цього багатоцентрового подвійного сліпого рандомізованого дослідження щодо не меншої ефективності досліджуваного препарату порівняно з контрольним серед осіб із ЦД 2 типу та підвищеним серцево-судинним ризиком, лінагліптин та глімепірид показали порівнянний результат в основній кінцевій точці 3P-MACE.

Сьогодні 4 великих дослідження серцево-судинних результатів підтвердили безпеку інгібіторів ДПП-4 в порівнянні з плацебо в пацієнтів із ЦД 2 типу і високим кардіоваскулярним ризиком, включаючи дослідження CARMELINA (серцево-судинні і мікросудинні результати).

У 2009 р., коли було зроблено це дослідження, препарати СС були найбільш часто використовуваними ЦЗП другої лінії після метформіну, за якими слідували інгібітори ДПП-4, але не було жодного прямого порівняльного дослідження препаратів цих двох класів. Поточне дослідження продемонструвало порівнянну ефективність і безпеку з точки зору кардіоваскулярних ризиків у лінагліптину і глімепіриду.

Обмеження

Дослідження включило пацієнтів із відносно раннім ЦД 2 типу, а інсулінотерапія була критерієм виключення, тому для пацієнтів із більш пізнім перебігом ЦД результати можуть бути непридатні. Хоча аналіз додаткових кінцевих точок, заснований на тривалості захворювання і вираженості серцево-судинного ризику, не виявив статистично значущої гетерогенності між групами, результати цієї роботи можуть виявитися недостатніми. Крім цього, вибулі з дослідження пацієнти могли вплинути на кінцеві результати.

Висновок

У дорослих пацієнтів із відносно раннім ЦД 2 типу та підвищеним ризиком ССЗ застосування лінагліптину і глімепіриду протягом 6,3 року показало їхні порівнянні ефективність і безпеку. Оскільки не залишається контраверсій щодо серцево-судинних ризиків, пов'язаних із глімепіридом, він може бути використаний у пацієнтів із ЦД 2 типу з точки зору позитивних кардіотропних ефектів.

J. Rosenstock, S.E. Kahn et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes The CAROLINA Randomized Clinical Trial // JAMA, Published online September 19, 2019

Переклад з англ. ***Ірини Чумак***

Л.С. Бабінець, д. мед. н., професор, завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини,
К.Ю. Кицай, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Порівняльний аналіз еластографічних показників підшлункової залози та печінки при хронічному біліарному панкреатиті в коморбідності з ожирінням

Захворювання підшлункової залози (ПЗ), зокрема хронічний панкреатит (ХП), є важливою проблемою не лише гастроентерології, а й системи охорони здоров'я в цілому, оскільки існує тенденція до зростання їх поширеності [1, 3-5]. Рання діагностика ХП утруднена, особливо при легких і стертих формах захворювання, при яких метаболічні та патоморфологічні порушення в тканині залози є компенсованими, а клінічні симптоми нечіткі або практично не проявляються [2, 6].

Л.С. Бабінець

Наявність хронічного запального процесу у тканині ПЗ призводить до погіршення її структурного стану, а коморбідне ожиріння додатково сприяє цьому. Тому інформативна діагностика та відповідне раціональне лікування мають важливе клінічне значення через велику імовірність подальшого розвитку різноманітних ускладнень.

Метою нашого дослідження було вивчити структурний стан печінки та ПЗ залежно від глибини гепатобіліарних порушень і наявності супутнього ожиріння та оцінити взаємозв'язок між ними.

Матеріали та методи. Було обстежено 137 хворих на хронічний біліарний панкреатит (ХБП). До основної групи включили 115 пацієнтів із ХБП і супутнім ожирінням, до групи порівняння – 22 хворих на ХБП. До контрольної групи увійшли 20 практично здорових людей, вік і стать яких були зіставні з такими у групах дослідження.

Для визначення впливу етіологічного біліарного чинника пацієнтів розділили на 4 групи. До 1-ї групи (n=26) включили хворих на ХП в поєднанні з функціональними розладами (ФР) біліарної системи й ожирінням. До 2-ї групи (n=30) увійшли пацієнти з ХП в поєднанні з хронічним безкам'яним холециститом (ХБХ) та ожирінням. До 3-ї групи (n=34) розподілили хворих на ХП після перенесеної лапаротомічної холецистектомії (ЛТХЕ). У 4-ту групу (n=25) включили хворих на ХП після перенесеної малоінвазивної холецистектомії (МІХЕ). Вік пацієнтів становив від 28 до 71 року (середній вік – 52,57±10,89 року). Жінок було 66 (57%), а чоловіків – 49 (43%). Групи дослідження були зіставними за віком, статтю та тривалістю захворювання, що становила 9,07±5,19 року. Наявність і ступінь ожиріння визначали за індексом маси тіла. Надлишкова маса тіла діагностована у 35 хворих, ожиріння I ступеня – у 56, II ступеня – у 21 хворого, III ступеня – у 3 пацієнтів.

Стан та структуру ПЗ і печінки у хворих на ХП біліарного генезу у поєднанні з ожирінням оцінювали методом еластографії хвилі зсуву. Визначення щільності печінки та ПЗ проводили скануючим ультразвуковим апаратом Ultima PA («Радмир» ДП АТ НДІРІ, Харків, Україна), контактно, датчиком конвексного формату на частотах 2-5 МГц на глибині 10-50 мм. При дослідженні печінки цим методом виконували по 5 вимірювань у різних ділянках правої та лівої часток, при обстеженні ПЗ – по 5 вимірювань у ділянках головки, тіла та хвоста.

Результати та їх обговорення. Щільність печінки та ПЗ у хворих були практично зіставними з такими у здорових осіб. Тканина обох досліджуваних паренхіматозних органів картувалася синім кольором, що свідчило про їх незмінену структуру та відсутність циротичних змін у печінці і значного фіброзу у ПЗ. У таблиці 1 наведено показники щільності печінки та ПЗ хворих на ХБП залежно від наявності в них супутнього ожиріння.

Встановлено, що у хворих на ХБП показники щільності печінки та ПЗ були вищими порівняно з такими у контрольній групі, а у хворих із коморбідним ожирінням – достовірно вищими. У пацієнтів із ХБП щільність печінки була на 30,2% вищою, ніж у контрольній групі, а ПЗ – на 27,9% (p<0,05). У хворих на ХБП з ожирінням щільність печінки на 10,6% перевищувала таку у пацієнтів з ХБП, а ПЗ – на 8,6% (p<0,05).

У таблиці 2 відображено показники щільності печінки та ПЗ у різних групах хворих на ХБП за етіологічним чинником.

Найвищу щільність печінки і ПЗ констатували у групі ХП+ЛТХЕ, вона була достовірно вищою відносно такої у групах ХП+ХБХ, ХП+ФР та ХП+МІХЕ (p<0,05). Достовірної різниці між вказаними параметрами у групах ХП+ХБХ і ХП+ФР не було, проте вони були достовірно вищими порівняно з такими у групі ХП+МІХЕ (p<0,05), в якій були виявлені найнижчі показники щільності.

Ці дані підтверджують, що найбільш порушеною структура обох досліджуваних органів була у пацієнтів з ХП+ЛТХЕ, а найнижча щільність печінки та ПЗ спостерігалась у групі ХП+МІХЕ. Це свідчить про достовірно меншу глибину пошкодження структури печінки та ПЗ у пацієнтів після малоінвазивної холецистектомії.

Рейтинг впливу етіологічного чинника на стан структури печінки та ПЗ був таким: ЛТХЕ>ХБХ=ФР>МІХЕ.

На рисунку подано графічне зображення результату проведеного кореляційно-регресійного аналізу параметрів щільності печінки та ПЗ при ХБП у поєднанні з ожирінням. Було встановлено достовірний сильний прямий кореляційний зв'язок (r=0,879; p<0,05) між щільністю печінки та ПЗ. Це засвідчило достовірну взаємозалежність структурних змін у печінці та ПЗ у хворих на ХП біліарного генезу, поєднаного з ожирінням.

Висновки. За допомогою еластографії хвилі зсуву у хворих на ХБП встановлено наявність достовірного підвищення щільності як печінки, так і ПЗ до рівня стеатозу. Слід відзначити, що щільність печінки та ПЗ із приєднанням ожиріння зростала. Було встановлено рейтинг впливу етіологічного чинника на стан структури печінки та ПЗ у бік зменшення щільності: лапаротомічна холецистектомія > некалькульозний холецистит = функціональні розлади гепатобіліарної системи > малоінвазивна холецистектомія.

Наявність сильного прямого кореляційного зв'язку між показниками щільності печінки та ПЗ (r=0,879; p<0,05) довела той факт, що погіршення структурного стану паренхіми печінки викликає аналогічні зміни паренхіми ПЗ, а також констатувала їх взаємопов'язаність. Це також довело системність стеатозу паренхіматозних органів – печінки і ПЗ – при біліарному ХП у поєднанні з ожирінням, що необхідно враховувати при формуванні програм комплексного лікування.

У подальших дослідженнях плануємо розробити та науково обґрунтувати комплексні програми лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом біліарного генезу у коморбідності з ожирінням.

Таблиця 1. **Щільність печінки та ПЗ хворих на ХБП залежно від наявності ожиріння**

Досліджуваний орган	Група		
	Контрольна група (n=20)	Хворі на ХБП (n=22)	Хворі з ХБП та ожирінням (n=115)
Печінка, кПа	4,80±0,24	6,88±0,24*	7,70±0,15**
ПЗ, кПа	4,67±0,32	6,47±0,29*	7,08±0,11**

** Достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи (p<0,05); ** достовірна різниця порівняно з показниками у хворих на ХБП (p<0,05).*

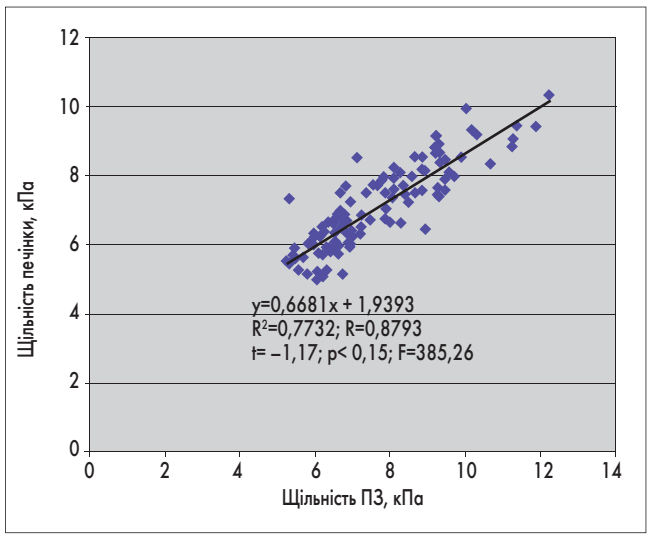


Рис. Взаємозалежність щільності печінки та ПЗ у хворих на ХБП із супутнім ожирінням

Таблиця 2. **Щільність печінки та ПЗ хворих на ХБП в поєднанні з ожирінням у групах, виділених за етіологічним чинником**

Досліджуваний орган	Контрольна група (n=20)	Група за етіологічним чинником			
		ХП+ФР (n=25)	ХП+ХБХ (n=30)	ХП+ЛТХЕ (n=34)	ХП+МІХЕ (n=26)
Печінка, кПа	4,80±0,24	7,22±0,29*	7,57±0,27*	9,01±0,22***§¤	6,77±0,22*¥
ПЗ, кПа	4,67±0,32	6,92±0,25*	7,36±0,21*	7,99±0,13***§¤	6,24±0,17*¥

** Достовірна різниця порівняно з контрольною групою (p<0,05); достовірна різниця показників між групою хворих на ХП+ФР та ХП+ХБХ (p<0,05); *** достовірна різниця показників між групою хворих на ХП+ФР та ХП+ЛТХЕ (p<0,05); достовірна різниця показників між групою хворих на ХП+ФР та ХП+МІХЕ (p<0,05); § достовірна різниця показників між групою хворих на ХП+ХБХ та ХП+ЛТХЕ (p<0,05); ¤ достовірна різниця показників між групою хворих на ХП+ЛТХЕ та ХП+МІХЕ (p<0,05); ¥ достовірна різниця показників між групою хворих на ХП+ХБХ та ХП+МІХЕ (p<0,05).*

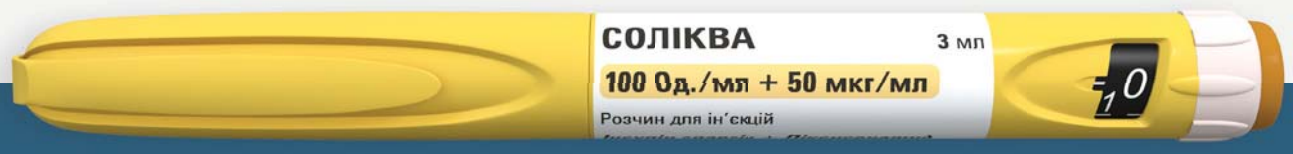
Література

1. Babinets L.S. Improvement of the Complex Medical Treatment for the Patients with Chronic Biliary Pancreatitis / L.S. Babinets, K. Kytsai, Yu. Kotsaba, I. Halabitska, N. Melnyk, I. Semenova, O. Zemlyak // Wiedomosti Lekarskie. – 2017. – № 2 (1). – P. 213-216.
2. Babinets L.S. Patogenetic substantiation of trofologic impact of complex therapy of chronic pancreatitis / L.S. Babinets, I.M. Halabitska, K Yu. Kytsai // Journal of Health Sciences. – 2014. – № 4 (16). – P. 272-275.
3. DiMagno E.P. Chronic pancreatitis: landmark papers, management decisions, and future / E.P. DiMagno, M.J. DiMagno // Pancreas. – 2016. – Vol. 45, № 5. – P. 641-650.
4. Iglesias-Garcia J. New steps of elastography for the diagnosis of chronic pancreatitis / J. Iglesias-Garcia // Revista Espanola de Enfermedades Digestivas. – 2016. – Vol. 108, № 6. – P. 136-142.
5. Kawada N. Elastography for the pancreas: Current status and future perspective / N. Kawada, S. Tanaka // World J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22, № 14. – P. 3712-3724.
6. Lohr J.M. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / J.M. Löhr, E. Dominguez-Munoz, J. Rosendahl // United European Gastroenterol J. – 2017 – Vol. 5, № 2. – P. 153-199.

ЗАЛИШІТЬ ПОЗАДУ

високі показники HbA1c

СОЛІКВА – перша комбінація для кращої компенсації[1,2]



- На **45,5%** більше пацієнтів досягають цілі зниження HbA1c[2*]
- Зменшення частоти епізодів гіпоглікемії на **40,6%**[2*]
- Зниження ризику набору ваги на **61,8%**[2*]
- Краща ШКТ переносимість[**3]
- Одна ін'єкція на добу[3]

Посилання:

* Переваги продемонстровано для пацієнтів, що отримували препарат Соліква у порівнянні з інсуліном гларгін 100 Од/мл та досягли рівня HbA1c<7% ****У порівнянні з прийомом препарату агоністу рецепторів ГПП-1** **1.** Згідно http://www.drlz.com.ua/ станом на 26.09.2019 **2.** Aroda VR et al. Diabetes Care. 2016 Nov;39(11):1972-1980 **3.** Інструкція для медичного застосування препарату Соліква (розчин для ін'єкцій, 1 мл розчину містить 100 ОД/мл інсуліну гларгіну +50 мкг/мл ліксисенатиду). РП UA/16774/01/01 Наказ МОЗ України № 1187 від 21.06.2018.

Інформація про препарат Соліква Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/16774/01/01 Наказ МОЗ України №1187 від 21.06.2018 Склад. Діюча речовина: інсулін гларгін, ліксисенатид. 1 мл розчину для ін'єкцій містить 100 одиниць інсуліну гларгіну та 50 мкг ліксисенатиду. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інсуліни та їхні аналоги тривалої дії для ін'єкційного введення. Код АТС A10AE54. Фармакологічні властивості. Препарат Соліква – це комбінація двох діючих речовин із взаємодоповнюючими механізмами дії для покращення контролю глікемії, а саме інсуліну гларгіну (аналог інсуліну, головною метою якого є контроль рівнів глюкози в плазмі крові натще) та ліксисенатиду (агоніст рецепторів до GLP-1, головною метою якого є контроль постпрандіальних рівнів глюкози). Показання. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих в комбінації з метформіном з метою покращення контролю глікемії, якщо контроль глікемії не досягається при застосуванні метформіну у вигляді монотерапії або метформіну в комбінації з іншим пероральним цукрознижуючим засобом або базальним інсуліном. Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Спосіб застосування та дози. Діапазон дозування становить 10-40 одиниць інсуліну гларгіну в комбінації з 5-20 мкг ліксисенатиду (шприц-ручка Соліква (10-40). Дозування повинно підбиратись індивідуально з урахуванням індивідуальної відповіді хворого, а його титрування здійснюється відповідно до потреби пацієнта в інсуліні. Дозування ліксисенатиду підвищується або знижується разом з дозуванням інсуліну гларгіну. Ін'єкція препарату Соліква повинна здійснюватись один раз на добу в межах однієї години перед їжею. Побічні реакції. Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялось під час лікування препаратом Соліква, були гіпоглікемія та розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Упаковка. № 3: по 3 мл у картриджі, вмонтованому у одноразову шприц-ручку, по три шприц-ручки у картонній коробці. Категорія відпуску. За рецептом. Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату, затвердженій наказом МОЗ України №1187 від 21.06.2018

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 повною інструкцією для медичного застосування препарату. ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилянська, 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00

Зображення моделей, що не є портретами реальних пацієнтів, використовується за ліцензією shutterstock.com

SAUA.SQA.19.09.0645
Oct. 2019

SANOFI

ЗМІСТ

ТИРЕОЇДОЛОГІЯ

Субклінічний гіпотиреоз

Клінічний гіпотиреоз (ГТ) наявний у разі, коли рівень гормонів ЩЗ є меншим за референтні значення. При цьому захворюванні рівень тиротропіну підвищений. Субклінічний ГТ (СГТ) супроводжується нормальним рівнем гормонів ЩЗ при підвищенні тиротропіну. Серед популяції без йододефіциту СГТ спостерігається в 10% осіб, при цьому він частіше виникає в жінок та осіб похилого віку.

B. Biondi, A.R. Cappola, D.S. Cooper 3, 6-7

Стан щитоподібної залози та йодний дефіцит як барометр погоди в суспільстві

В.І. Паньків 20-21

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Порівняльна ефективність і безпека лінагліптину та глімепіриду в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та високим кардіоваскулярним ризиком

Вибір препарату для лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу заснований не тільки на ефективності лікарського засобу в зниженні рівня глюкози крові, але й на його безпеці, тобто чи впливає прийом препарату на ризик розвитку гіпоглікемії, на стан серцево-судинної системи і вагу. Згідно з усіма міжнародними гайдлайнами препаратом першої лінії в терапії ЦД є метформін. За його недостатньої ефективності в якості монотерапії можуть бути призначені препарати другої лінії, з яких найчастіше використовується сульфонілсечовина (глімепірид) та інгібітори дипептидилпептидази-4.

Julio Rosenstock, Steven E. Kahn та ін. 8

Підсумки року в діабетології: вражаючі нові дослідження та кардинальні зміни рекомендацій

В останньому місяці року, що минає, прийнято підбивати його підсумки та намагатися зазирнути в перспективу року прийдешнього. У рамках уже традиційної для «Медичної газети «Здоров'я України» рубрики ми разом із провідними експертами згадуємо й аналізуємо найважливіші події року, котрі істотно впливатимуть на клінічну практику в певній галузі медицини. Цьогоріч украй значні зміни й інновації відбулися в ендокринології, зокрема у веденні пацієнтів із цукровим діабетом. 12-13

Альтернативные гликированному гемоглобину маркеры контроля СД

В настоящее время заболеваемость сахарным диабетом (СД) приобрела характер эпидемии и является проблемой для здравоохранения во всем мире. На сегодня, согласно статистическим данным, 415 млн человек болеют СД. По прогнозу Международной федерации диабета (IDF), к 2040 г. количество больных составит 642 млн.

А.А. Мельник 18-19

Використання прегабаліну в лікуванні діабетичної нейропатії з больовим синдромом: огляд клінічних досліджень

Більшість міжнародних рекомендацій розглядають прегабалін як препарат першої лінії в лікуванні пацієнтів із діабетичною нейропатією з больовим синдромом (ДНБС). Прегабалін значно полегшує біль і добре переноситься. Його ефективність щодо зменшення нейропатичного болю не підлягає сумніву, проте потрібне подальше вивчення інших властивостей цього препарату, зокрема – впливу на тривожність та розлади сну в пацієнтів із діабетичною полінейропатією. У цьому огляді розглянуто роль прегабаліну у веденні пацієнтів із ДНБС, а також розповідається про його можливі побічні ефекти, зокрема – сонливість і запаморочення, які можуть стати причиною відміни препарату.

Shazli Azmi, Kariem T. El-Hadd, Andrew Nelson, Adam Chapman та ін. 36

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Ризик серйозних серцево-судинних подій, тяжкої гіпоглікемії і рівень смертності від усіх причин: інсулін деглюдек проти інсуліну гларгін

Інсулін деглюдек – інсулін надтривалої дії, що дає можливість моделювати рівномірний профіль зниження рівня глюкози для створення повноцінної імітації базальної секреції інсуліну підшлунковою залозою (ПЗ). Показанням до переключення з інших базальних інсулінів на інсулін деглюдек є, зокрема, відносно низький ризик виникнення гіпоглікемії в останнього.

Jensen Morten 5

Школа ендокринолога: сучасні тенденції в діагностиці та лікуванні ендокринних захворювань

Науково-освітній захід у рамках проєкту «Школа ендокринолога» був організований Асоціацією клінічних ендокринологів України і ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ). Учасники події мали змогу ознайомитися із сучасними стратегіями ведення пацієнтів з ендокринними захворюваннями та супутньою патологією відповідно до новітніх міжнародних рекомендацій. 16-17

Вплив метформіну на мікробіоту кишечнику та імунну систему як поле майбутніх досліджень

Історія розвитку метформіну, що вивела його на позиції найбільш застосовуваного засобу для лікування цукрового діабету 2 типу, не була типовим продуманим шляхом розробки ліків. Навпаки, значну роль відіграли інтуїтивне застосування та вивчення робіт середньовічних лікарів-травників. Неочікувані молекулярні механізми дії метформіну були з'ясовані пізніше і дотепер залишаються остаточно не вивченими.

M. Pollak 22-23

Метаболический синдром: взгляд терапевта

В.И. Медведь 34-35

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Порівняльний аналіз еластографічних показників підшлункової залози та печінки при хронічному біліарному панкреатиті в коморбідності з ожирінням

Л.С. Бабінець, К.Ю. Кицай 9

Кишечно-мозговая ось, микрофлора кишечника и их связь с развитием ожирения

Edward S. Bliss, Eliza Whiteside 24-29

Оценка влияния сахарного диабета на прогнозирование развития цирроза и других исходов НАЖБП с помощью неинвазивных методик диагностики фиброза, основанных на определении сывороточных индексов

L.C. Bertot, G.P. Jeffrey, B. de Boer и соавт. 30-32

Влияние уровня эндогенного тестостерона на риск смертности. 33

БАЛЬЗАМЕД
ЛІКУВАЛЬНИЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ДОГЛЯДУ ЗА СТОПАМИ

- активно зволожує
- попереджає утворення тріщин
- інтенсивно регенерує та живить шкіру
- відлущує ороговілі ділянки та загоює тріщини

БАГАТОРІЧНИЙ ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ОСОБЛИВО ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

esparma®

www.iem.net.ua/association
www.fb.com/EndoSchool
www.lavconsult.com.ua
e-mail: endoschool@ukr.net
+38 044 33 77 951

Науково-освітній проект
ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА
2020

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:
Українська Асоціація клінічних ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м.Київ)
Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л.Шупика

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:
«LAV CONSULT»

ФОРМАТ:
інтерактивні лекції, розгляд клінічних випадків, майстер-класи

ФАХ УЧАСНИКІВ:
ендокринологи, сімейні лікарі, неврологи, хірурги

ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2020:	
20-22.02.2020	м.Київ
23-25.04.2020	м.Ужгород
18-20.06.2020	м.Івано-Франківськ
10-12.09.2020	м.Львів
29-31.10.2020	м.Одеса

EndoSchool

Підсумки року в діабетології: вражаючі нові дослідження та кардинальні зміни рекомендацій

В останньому місяці року, що минає, прийнято підбивати його підсумки та намагатися зазирнути в перспективу року прийдешнього. У рамках уже традиційної для «Медичної газети «Здоров'я України» рубрики ми разом із провідними експертами згадуємо й аналізуємо найважливіші події року, котрі істотно впливатимуть на клінічну практику в певній галузі медицини. Цьогоріч украй значні зміни й інновації відбулися в ендокринології, зокрема у веденні пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД).

Про те, що ж принципово нового приніс 2019 рік у практику світової та вітчизняної діабетології, в ексклюзивному інтерв'ю нашому виданню розповів визнаний експерт у цій галузі – **член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Борис Микитович Маньковський**.

Не лише контроль глікемії: у фокусі – вплив на перебіг ЦД 2 типу та його ускладнення

– 2019 рік, який добігає кінця, приніс дійсно революційні зміни у світову діабетологію, наслідки котрих усі ми спостерігатимемо в клінічній практиці протягом наступних років. Ідеться про результати цілої низки великих багатоцентрових клінічних досліджень, які були завершені в галузі лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та вже стали підставою для створення нових міжнародних рекомендацій. Ключове значення має те, що ці результати виявилися позитивними з точки зору впливу на ризик розвитку серцево-судинних і нефрологічних ускладнень у пацієнтів із ЦД 2 типу. Насамперед це дослідження з вивчення впливу інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (SGLT2) на ризик розвитку ускладнень у хворих на ЦД 2 типу. На сьогодні у світі вже налічується декілька препаратів цього класу (емпагліфлозин, дапагліфлозин, канагліфлозин, ертугліфлозин і сотагліфлозин), в Україні ж поки що доступні два з них – емпагліфлозин і дапагліфлозин. Ці препарати дуже активно вивчаються в рамках великих клінічних досліджень, і вже декілька років тому були отримані сенсаційні та неочікувано добрі результати щодо їх здатності знижувати ризик розвитку серцевої недостатності (СН) і покращувати функцію нирок, а щодо емпагліфлозину – навіть знижувати рівень смертності.

У 2019 році були представлені результати масштабного дослідження CREDENCE, які продемонстрували, що інгібітор SGLT2 канагліфлозин здатний сповільнювати розвиток і прогресування хронічної хвороби нирок і ризик розвитку її термінальної стадії у хворих на ЦД 2 типу з порушеною нирковою функцією. У низці попередніх досліджень уже був показаний позитивний вплив інгібіторів SGLT2 на функцію нирок, але вони не були спеціально сплановані для вивчення саме цього ефекту. З позиції ж доказової медицини для того, щоб упевнено говорити про той чи інший ефект, слід отримати позитивні результати дослідження, в ході яких саме він оцінювався як первинна кінцева точка. Дослідження CREDENCE стало тим самим першим дослідженням, у якому первинною кінцевою точкою виступала функція нирок. Його результати підтвердили, що канагліфлозин чинить нефропротекторну дію. Найімовірніше, це буде підтверджено і для інших препаратів цієї групи (дапагліфлозину й емпагліфлозину), вивчення яких із точки зору ризику розвитку ниркової недостатності наразі триває в ході досліджень за участю пацієнтів із порушеною функцією нирок.

У вересні цього року на Європейському конгресі кардіологів, а згодом і на конгресі Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) були представлені дані ще одного важливого плацебо-контрольованого рандомізованого клінічного дослідження – DAPA-HF, до якого були включені пацієнти як із ЦД 2 типу, так і без нього, котрі мали СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Було встановлено, що на тлі прийому інгібітора SGLT2 дапагліфлозину відзначається достовірне зниження ризику смерті; при цьому вкрай важливо, що цей ефект спостерігається як за наявності ЦД 2 типу, так і за його відсутності. Позитивний вплив інгібітора SGLT2 на ризик розвитку та прогресування СН уже був раніше продемонстрований для емпагліфлозину, канагліфлозину та дапагліфлозину, але дослідження DAPA-HF стало першим, до якого були включені пацієнти із СН без ЦД 2 типу й у якому було виявлено, що в них також спостерігається цей позитивний ефект.

Наступного року ми очікуємо на оголошення результатів рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження EMPEROR, у якому вивчається можлива наявність таких самих ефектів у емпагліфлозину. Найімовірніше, позитивний вплив на перебіг СН виявиться класовим ефектом інгібіторів SGLT2, а отже, препарати цього класу можуть використовуватися кардіологами не тільки в пацієнтів із ЦД 2 типу, а й у пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, котрі не мають цього захворювання. Тобто від перших клінічних досліджень з оцінки ефективності та безпеки інгібіторів SGLT2 ми вже отримуємо позитивні результати більш прицільних досліджень, зокрема з включенням пацієнтів із порушеною функцією нирок і СН.

Інший клас інноваційних цукрознижувальних препаратів, який нині також привертає пильну увагу лікарів і науковців, – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). У цьому році були представлені результати подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження REWIND, у якому було показано, що представник цього класу цукрознижувальних засобів – дулаглутид – достовірно знижує ризик серцево-судинних захворювань. Отже, з огляду на результати цього дослідження можна констатувати, що на сьогодні наявні позитивні дані щодо зниження кардіоваскулярної захворюваності на тлі застосування таких агоністів рецепторів ГПП-1, як ліраглутид, семаглутид, альбіглутид і дулаглутид. Окрім того, раніше також було продемонстровано зниження серцево-судинної смертності при застосуванні ліраглутиду в ході дослідження LEADER. Сьогодні цей препарат присутній на українському фармацевтичному ринку та вже активно застосовується в клінічній практиці.

Цьогоріч у сфері застосування агоністів рецепторів ГПП-1 відбулося без перебільшення революційне досягнення: в Європі та США була зареєстрована пероральна лікарська форма агоніста рецепторів ГПП-1 семаглутиду, що може призначатися внутрішньо лише 1 раз на тиждень. До цього моменту агоністи рецепторів ГПП-1 були доступні лише у формах для ін'єкційного введення. Тому поява першого агоніста рецепторів ГПП-1, призначеного для перорального прийому, безумовно, стала великим кроком уперед. Звичайно, постає питання про те, чи виявиться пероральний семаглутид настільки ж ефективним, як і ін'єкційна форма цього препарату, щодо зниження кардіоваскулярного ризику. Відповісти на це запитання покликане дослідження SOUL, яке триває наразі й вивчає кардіоваскулярні ефекти пероральної форми семаглутиду. Приємно відзначити, що в цьому дослідженні бере участь і Україна. Вочевидь, ефекти пероральної форми семаглутиду мають відповідати таким форми для парентерального введення. У рамках програми PIONEER це вже було продемонстровано щодо цукрознижувальної дії та впливу на масу тіла.

Заслуговують на увагу зовсім нещодавно опубліковані результати 5-річного багатоцентрового подвійного сліпого рандомізованого клінічного дослідження VERYFY, у ході якого проводилося порівняння тактики раннього застосування комбінованого режиму цукрознижувальної терапії у вигляді високоселективного інгібітора дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) вілдагліптину та метформіну з покроковою монотерапією метформіном у хворих з уперше діагностованим ЦД 2 типу. Було показано, що комбінована терапія виявилася не тільки очікувано більш успішною й ефективною в плані стабільності глікемічного контролю, але ще й дала змогу відтермінувати призначення інсуліну. Отже, це дослідження вкотре підтвердило доцільність початку цукрознижувальної терапії саме з комбінації препаратів.

Дуже цікавими також є результати масштабного подвійного сліпого рандомізованого дослідження CAROLINA – найтривалішого на сьогодні клінічного випробування, в ході якого обидва активні препарати (інгібітор ДПП-4 лінагліптин і похідне сульфонілсечовини глімепірид) порівнювали не з плацебо, а між собою. Було встановлено, що показники серцево-судинної захворюваності та смертності достовірно не відрізнялися в групах пацієнтів, які отримували лінагліптин і глімепірид. Отже, обидва ці препарати засвідчили свою кардіоваскулярну безпеку.

Оновлення рекомендацій ESC/EASD із ведення пацієнтів із ЦД 2 типу

– Результати описаних вище досліджень стали основою для створення оновлених рекомендацій із лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та переддіабетом, які цього року були спільно видані Європейським товариством кардіологів (ESC) та EASD (Cosentino F. et al., 2019). У цьому документі викладена диференційована тактика ведення пацієнтів залежно від того, до якої з двох категорій вони належать: хворі з уперше виявленим ЦД 2 типу чи пацієнти з ЦД 2 типу, котрі вже отримували лікування. Згідно з новими рекомендаціями, в пацієнтів із уперше виявленим ЦД 2 типу передусім слід оцінити кардіоваскулярний ризик: якщо він високий або дуже високий (тобто наявні вже діагностоване серцево-судинне захворювання/ускладнення чи багато факторів серцево-судинного ризику), то терапія має розпочинатися не з метформіну, як це було раніше, а з тих інноваційних препаратів, які мають доведені кардіопротекторні властивості, тобто з інгібіторів SGLT2 або агоністів рецепторів ГПП-1. Звісно, в умовах реальної клінічної практики, коли в більшості пацієнтів діагноз ЦД 2 типу встановлюється пізно та відзначаються істотно підвищені рівні глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), стартову терапію доцільно відразу розпочинати з комбінації цукрознижувальних засобів, яка включає в тому числі й метформін (але в будь-якому разі – інгібітори SGLT2 або агоністи рецепторів ГПП-1). Якщо ж у хворого з уперше виявленим ЦД 2 типу констатують наявність невисокого кардіоваскулярного ризику (особи віком до 50 років, без відповідних факторів ризику), стартова терапія може розпочинатися з призначення метформіну.

Що ж стосується категорії пацієнтів із ЦД 2 типу, котрі вже отримують цукрознижувальну терапію із включенням метформіну, то згідно з новими рекомендаціями в разі виявлення в них високого / дуже високого кардіоваскулярного ризику до схеми лікування обов'язково повинні бути додатково включені інгібітори SGLT2 або агоністи рецепторів ГПП-1, причому навіть тоді, коли рівень HbA_{1c} перебуває в межах цільових значень. Якщо ж у хворого невисокий кардіоваскулярний ризик і на тлі лікування метформіном у нього немає потреби в інтенсифікації терапії, то її можна продовжити або обирати між усіма наявними класами препаратів.

Отже, на сьогодні інгібітори SGLT2 та агоністи рецепторів ГПП-1 розглядаються не тільки (й не стільки!) як власне цукрознижувальні засоби, а і як препарати, що здатні сприятливо впливати на прогноз перебігу ЦД 2 типу, зменшуючи ризик ключових ускладнень. Слід звернути увагу на те, що в нових рекомендаціях лікарю надається право обирати, препарат якого саме класу застосовувати – інгібітор SGLT2 або агоніст рецепторів ГПП-1. Це зумовлено тим, що препарати обох класів характеризуються позитивним впливом на прогноз ЦД 2 типу. Тому, якщо на тлі застосування, наприклад, інгібіторів SGLT2 згодом виникає потреба в інтенсифікації терапії, слід додатково призначити агоністи рецепторів ГПП-1. Або ж навпаки: якщо терапія була розпочата з агоністів рецепторів ГПП-1, то за потреби в її подальшій інтенсифікації варто включити до схеми

лікування інгібітори SGLT2. Хочу підкреслити, що як лікарю мені легше призначати ці засоби порівняно з іншими препаратами, котрі впливають на прогноз у хворих із високим або дуже високим кардіоваскулярним ризиком, – наприклад, тими ж статинами. Причина цього в тому, що попри абсолютно безсумнівний, багаторазово доведений із позицій доказової медицини вплив статинотерапії на смертність і кардіоваскулярні наслідки ані лікарі, ані пацієнти не бачать на тлі їх застосування безпосередніх «негайних» результатів. Водночас терапія інгібіторами SGLT2 та агоністами рецепторів ГПП-1 сприяє очевидному зниженню маси тіла й артеріального тиску. Тобто це ті препарати, на тлі застосування яких пацієнти самі бачать швидкі позитивні наслідки впливу лікування на такі легко вимірювані об'єктивні параметри.

А що нового в дослідженнях за участю пацієнтів із ЦД 1 типу?

– Безперечно, поява в арсеналі лікарів інноваційних препаратів із класів інгібіторів SGLT2 та агоністів рецепторів ГПП-1 кардинально змінила підходи до лікування пацієнтів із ЦД 2 типу. Більше того, була зроблена перша спроба впровадити їх і в лікування пацієнтів із ЦД 1 типу: до Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) були подані заявки щодо можливого схвалення їх застосування в цієї категорії хворих. Проте ці заявки були відхилені, оскільки перебіг ЦД 1 типу характеризується підвищеним ризиком кетоацидозу, й експерти FDA вважають, що через це ризик застосовування цих препаратів за наявності ЦД 1 типу перевищує користь. Однак Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) дозволило застосування дапагліфлозину при ЦД 1 типу.

Стосовно основи лікування пацієнтів із ЦД 1 типу – інсулінотерапії – цього року було завершено цікаве клінічне дослідження CONCLUDE, у рамках якого здійснювалося порівняння двох сучасних базальних інсулінів тривалої дії (інсулін деглюдек та інсулін гларгін). Його результати були представлені в Барселоні на цьогорічному конгресі EASD. Проте їх слід трактувати з обережністю, оскільки первинна кінцева точка у вигляді загального ризику гіпоглікемії достовірно не відрізнялася на тлі застосування обох цих препаратів, але частота нічних гіпоглікемій і тяжких гіпоглікемій усе ж виявилася меншою на тлі застосування інсуліну деглюдек.

І нарешті, завжди великий інтерес становлять дослідження, що стосуються можливостей запобігання розвитку ЦД 1 типу. На останньому конгресі Американської діабетологічної асоціації (ADA) були представлені дані дослідження за участю хворих із переддіабетом 1 типу (тобто з підвищеним титром антитіл до антигенів острівцевих клітин підшлункової залози, що є предиктором розвитку ЦД 1 типу) й показано, що препарат ефлізумаб, який являє собою блокатор CD3-рецепторів, здатний знизити ризик розвитку маніфестного ЦД 1 типу. Звичайно, мрією всього людства є унеможливлення розвитку ЦД 1 типу, але, на жаль, до цього ще дуже далеко. Подальші дослідження в цьому напрямі, безумовно, варті продовження.

Технології моніторингу глікемії потребують ширшого впровадження в практику

– У веденні пацієнтів із ЦД дедалі більшого значення набуває використання сучасних технологій моніторингу показників глікемії, і ми також дуже активно намагаємося впроваджувати в клінічну практику найсучаснішу з них – метод безперервного моніторингу рівня глюкози крові (CGMS). У рамках конгресу EASD у Барселоні були представлені цікаві дані про те, що у хворих, яким проводили CGMS і вводили інсулін за допомогою помпи, моніторинг мав більше значення в плані покращення контролю захворювання. CGMS дає змогу в режимі реального часу орієнтуватися в показниках глікемії, і це дуже зручно як для хворих, так і для лікарів. В ідеалі кожний хворий на ЦД 1 типу та значна частка хворих на ЦД 2 типу мають користуватися методами CGMS: створені для цього сучасні прилади мініатюрні, легкі в користуванні й оснащені системою екстреного сповіщення про високий або низький рівень глюкози крові.

Забезпечення хворих препаратами інсуліну: що далі?

– Що стосується України, то в нас продовжує працювати система реімбурсації вартості інсулінів та успішно функціонує електронний реєстр хворих на ЦД. У цьому контексті варто згадати, що перший електронний рецепт у нашій країні був виписаний саме ендокринологом, і впровадження цієї системи, безперечно, варто продовжувати. Проте як саме механізм реімбурсації реалізовуватиметься наступного року, поки що лишається незрозумілим, оскільки вже з 1 квітня 2020 року забезпечення інсуліном має перейти до відома Національної служби охорони здоров'я. Ми підтримуємо медичну реформу й розуміємо, що в системі забезпечення хворих на ЦД лікарськими засобами потрібні зміни, проте «червона лінія» має полягати в тому, що хворі на ЦД навіть на короткий період не мають залишитися без інсулінів. Сподіваюся, що цього в Україні ніколи не станеться.

Крім того, хочу зазначити, що в міру реалізації медичної реформи дедалі більшу роль у веденні пацієнтів із ЦД 2 типу відіграватимуть сімейні лікарі та лікарі загальної практики. У цьому контексті вчені-ендокринологи нашої країни готові й надалі брати активну участь в освітніх програмах із залученням усіх лікарів, що стикатимуться з хворими на ЦД 2 типу в межах первинної ланки охорони здоров'я. Зокрема, від імені колективу кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика й Української діабетологічної асоціації я радий запросити не тільки ендокринологів, а й лікарів усіх спеціальностей, які хочуть поглибити свої знання у сфері ведення пацієнтів із ЦД, до участі в щорічній конференції Української діабетологічної асоціації, що відбудеться 23-25 квітня 2020 року в м. Одеса. Також важливо підкреслити, що вперше з усіх конференцій нашої країни в зазначеній галузі ця конференція отримала європейську акредитацію, що дасть її учасникам змогу отримати 17 кредитних годин європейської післядипломної освіти, що зараховується з триразовим коефіцієнтом у нашій країні.

Підготувала ***Олена Зотова***

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. Глумчер, 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

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

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

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. Пасєчнікова, 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 фтизіатрії 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**

Адреса для листів:
вул. Генерала Шаповала, 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 ТОВ ««ПРИНТ МЕДИА»
04053, м. Київ, Вознесенський узвіз, буд. 14, офіс16/50

Підписано до друку грудень 2019 р.
Замовлення № 0071. Наклад **15 000** прим.

Свідоцтво КВ №14878-3849Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37632

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.

ДАЙДЖЕСТ

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Кальцификация периферических узлов щитовидной железы: оценка злокачественного потенциала

Целью данного исследования было оценить связь рака щитовидной железы с сонографическими особенностями периферических кальцификаций.

Методы. Были ретроспективно обследованы пациенты, перенесшие тонкоигольчатую аспирационную биопсию под контролем УЗИ в период с 2008 по 2018 год, у которых обнаружили в общей сложности 97 узлов щитовидной железы с периферической кальцификацией. Три независимых рентгенолога оценивали узлы относительно особенностей периферической кальцификации: процент вовлеченных узлов, была ли кальцификация непрерывной или прерывистой, видимость внутренних компонентов узла и наличие экструзии мягких тканей за пределами кальцификации. Была оценена корреляция параметров периферической кальцификации с частотой злокачественных новообразований щитовидной железы.

Результаты. Из 97 узлов с периферической кальцификацией 27% (n=26) были признаны злокачественными по результатам биопсии. Непрерывность периферического обызвествления, видимость внутренних компонентов и экструзия мягких тканей за ободком обызвествления не имели значительной связи с доброкачественностью или злокачественностью узлов. Среди исследователей было достигнуто согласие по поводу непрерывности периферической кальцификации как предиктора злокачественности (κ=0,63; 95% доверительный интервал, ДИ 0,53-0,73) и умеренное согласие по поводу видимости внутренних компонентов (κ=0,43; 95% ДИ 0,35-0,51) и процента вовлеченных узлов (κ=0,52; 95% ДИ 0,44-0,59). Также было достигнуто согласие по поводу экстранодулярной экструзии мягких тканей (κ=0,32; 95% ДИ 0,24-0,39).

Выводы. Кальцификация периферических узлов тесно связана со злокачественными новообразованиями. Однако специфические особенности кальцификации периферических узлов не помогают дифференцировать доброкачественные и злокачественные узлы, что может быть частично обусловлено отличиями в субъективных точках зрения наблюдателей.

Malhi H.S., et al. Peripheral Thyroid Nodule Calcifications on Sonography: Evaluation of Malignant Potential. AJR Am. J. Roentgenol. 2019.

Интенсивный контроль уровня глюкозы у больных сахарным диабетом 2 типа: 15-летнее наблюдение

В более раннем исследовании сообщалось, что проводимое в среднем 5,6 года более интенсивное в сравнении со стандартным снижение уровня глюкозы у 1791 пациента с диабетом 2 типа приводило к существенному снижению риска серьезных сердечно-сосудистых событий (на 17%) за период в общей сложности 10 лет, который включал терапию и наблюдение. Данный обзор сообщает о результатах полноценного 15-летнего наблюдения.

Методы. Проводилось наблюдение за зарегистрированными участниками (полная когорта) после завершения первичного клинического испытания с использованием центральных баз данных для выявления случаев сердечно-сосудистых событий, госпитализаций и смертей. Участникам был задан вопрос, будут ли они готовы предоставлять дополнительные данные посредством опросов по ходу исследования. Предварительный первичный исход представлял собой совокупность основных сердечно-сосудистых событий, включая нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, новую или прогрессирующую застойную сердечную недостаточность, ампутацию вследствие ишемической гангрены и смерть от сердечно-сосудистых причин. Смерть от любой причины была предопределенным вторичным исходом.

Результаты. Полная когорта включала 1655 участников и 1391 – в исследуемой когорте. В ходе исследования, в котором первоначально участвовал 1791 участник, различие кривых гликированного гемоглобина в группе интенсивной терапии (892 участника) и группе стандартной терапии (899 участников) в среднем составило 1,5 процентных пункта, и эта разница снизилась до 0,2-0,3 процентных пункта спустя 3 года после окончания испытания. В течение 15-летнего периода наблюдения (активное лечение + наблюдение после исследования) риски основных сердечно-сосудистых событий или смерти были не ниже в группе интенсивной терапии, чем в группе стандартной терапии (коэффициент риска (КР) 0,91; 95% ДИ 0,78-1,06; p=0,23; КР смерти 1,02; 95% ДИ 0,88-1,18). Риск развития основных сердечно-сосудистых заболеваний был снижен в течение длительного интервала разделения кривых гликированного гемоглобина (КР 0,83; 95% ДИ 0,70-0,99), но это преимущество не отмечалось после выравнивания уровней гликированного гемоглобина (КР 1,26; 95% ДИ 0,90-1,75).

Выводы. У участников с диабетом 2 типа, которым случайным образом был назначен интенсивный контроль уровня глюкозы в течение 5,6 года, был отмечен более низкий риск сердечно-сосудистых событий, чем у тех, кто получал стандартную терапию только в течение длительного периода, в котором были разделены кривые гликированного гемоглобина. Не было получено доказательств относительно снижения смертности вследствие более интенсивного контроля глюкозы.

Reaven P.D., et al. Intensive Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes – 15-Year Follow-up. N. Engl. J. Med. 2019.

Оптимальная индукция пубертатного периода у девочек с синдромом Тернера с использованием перорального или трансдермального эстрадиола

Большинству девочек с синдромом Тернера требуется индукция пубертатного периода эстрогеном с последующей длительной заместительной терапией. Тем не менее не существует достаточно убедительных проспективных исследований, сравнивающих эффективность трансдермального и перорального путей введения 17β-эстрадиола.

По результатам консенсуса рабочая группа по синдрому Тернера Европейского общества детской эндокринологии (ESPE) согласовала проведение трехлетнего исследования с использованием перорального и трансдермального путей введения для индукции пубертатного периода. Предварительные условия включали применение таблеток и матричных трансдермальных пластырей 17β-эстрадиола с целью обеспечить постепенное поступление препарата в зависимости от массы тела.

Предлагается международное проспективное когортное исследование с анализом в одном центре, в котором клиницисты и семьи пациенток могут выбрать любую из согласованных схем лечения, обычно начиная с 11 лет. Предполагается, что индукция пубертатного периода эстрадиолом трансдермально приводит к лучшим показателям некоторых ключевых параметров. Основным критерием выбора являлось эффективное увеличение роста в течение индукционного периода.

Методы. Оценка демографических показателей и показателей отсева пациенток, принимающих пероральные или трансдермальные препараты; и надлежащий анализ результатов, в частности увеличение роста в период пубертата, окончательный рост, ферменты печени и липидный профиль, соблюдение предписанного режима терапии, состояние сердечно-сосудистой системы, включая систолическое и диастолическое артериальное давление и диаметр корня аорты, а также состояние костной системы.

Выводы. Предложенная модель сбора проспективных данных, в соответствии с согласованными на международном уровне протоколами, направлена на преодоление существующей проблемы в получении доказательной базы для терапии синдрома Тернера и может быть применена по отношению к другим редким эндокринным заболеваниям у детей.

Donaldson M., et al. Optimal Pubertal Induction in Girls with Turner Syndrome Using Either Oral or Transdermal Estradiol: A Proposed Modern Strategy. Horm. Res. Paediatr. 2019.

Двустороннее объемное образование надпочечников и тестикул у пациента с врожденной гиперплазией надпочечников

Врожденная гиперплазия надпочечников (ВГН) – это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся нарушением синтеза стероидных гормонов надпочечников. Наиболее распространенной формой является дефицит 21-гидроксилазы (21ГД). Опухоли эктопической ткани надпочечника в яичке представляют собой доброкачественные интратестикулярные образования, которые возникают у пациентов мужского пола с ВГН. Они довольно часто встречаются у пациентов с поздно диагностированным дефицитом 21ГД.

Клинический случай. 41-летний мужчина с ВГН, вызванной дефицитом 21ГД, был направлен в эндокринологическое отделение андрологической клиники для обследования по поводу двухсторонних объемных образований надпочечников. Была выполнена двусторонняя орхиэктомия по поводу двусторонних объемных образований яичек и азооспермии. Образование было определено как опухоль из клеток Лейдига. По данным анализов, исходные уровни кортизола были низкими, исходные уровни 17-гидроксипрогестерона и после стимуляционного теста с синтетическим кортикотропным агентом были высокими. В результате клинической и лабораторной оценки у пациента диагностированы простая вирилизирующая ВГН вследствие дефицита 21ГД и надпочечниковая недостаточность. Затем была начата заместительная терапия преднизолоном. Блоки ткани, полученные от пациента в ходе двусторонней орхиэктомии, подверглись повторному исследованию и были определены как опухоль эктопической ткани надпочечника в яичке. МРТ выявила двусторонние объемные образования надпочечников: 88×55 мм справа и 41×22 мм слева. Была проведена лапароскопическая правосторонняя адреналэктомия, в результате которой патологию определили как миелолипому. Наблюдение за образованием левого надпочечника продолжается. Пациент находится на заместительной терапии преднизолоном и тестостероном.

Выводы. Ранняя диагностика ВГН очень важна из-за осложнений, к которым может приводить данная патология. Это прежде всего следует учитывать при двустороннем поражении яичек и/или надпочечников. И фертильность, и функция надпочечников могут быть сохранены благодаря ранним диагностике и началу заместительной терапии глюкокортикоидами.

Piskinpasa H., et al. Bilateral Adrenal and Testicular Mass in a Patient With Congenital Adrenal Hyperplasia. Acta Endocrinol. (Buchar). 2019 Jan-Mar.

Эндогенная выработка фруктозы: актуальность проблемы

Предполагается, что чрезмерное потребление сахара и особенно фруктозы играет ключевую роль в патогенезе метаболического синдрома и заболеваний почек. Однако помимо внешних источников фруктоза может эндогенно продуцироваться в организме из глюкозы через активацию полиолового пути. В этом обзоре описываются результаты последних исследований и актуальная информация о потенциальной роли эндогенной продукции фруктозы и ее метаболизма при нарушениях обмена.

Результаты. В последних исследованиях активация полиолового пути и продукция эндогенной фруктозы наблюдались во многих тканях, включая печень, корковое вещество почек и гипоталамические центры мозга. Активация происходит во время начала и прогрессирования метаболического синдрома и заболеваний почек и является результатом воздействия различных раздражителей, таких как осмотические эффекты, диабет, ишемия. Несмотря на то что потенциальная токсичность активации полиолового пути может быть связана с несколькими промежуточными продуктами, блокада эндогенного метаболизма фруктозы приводила к заметному улучшению течения многих метаболических заболеваний.

Выводы. Новые данные, приведенные в этом обзоре, свидетельствуют о том, что фруктоза может вырабатываться в организме и что блокада ее метаболизма может быть клинически значимой для профилактики и лечения метаболического синдрома и заболеваний почек.

Andres-Hernando A., et al. Endogenous Fructose Production: What Do We Know and How Relevant Is It? Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2019.

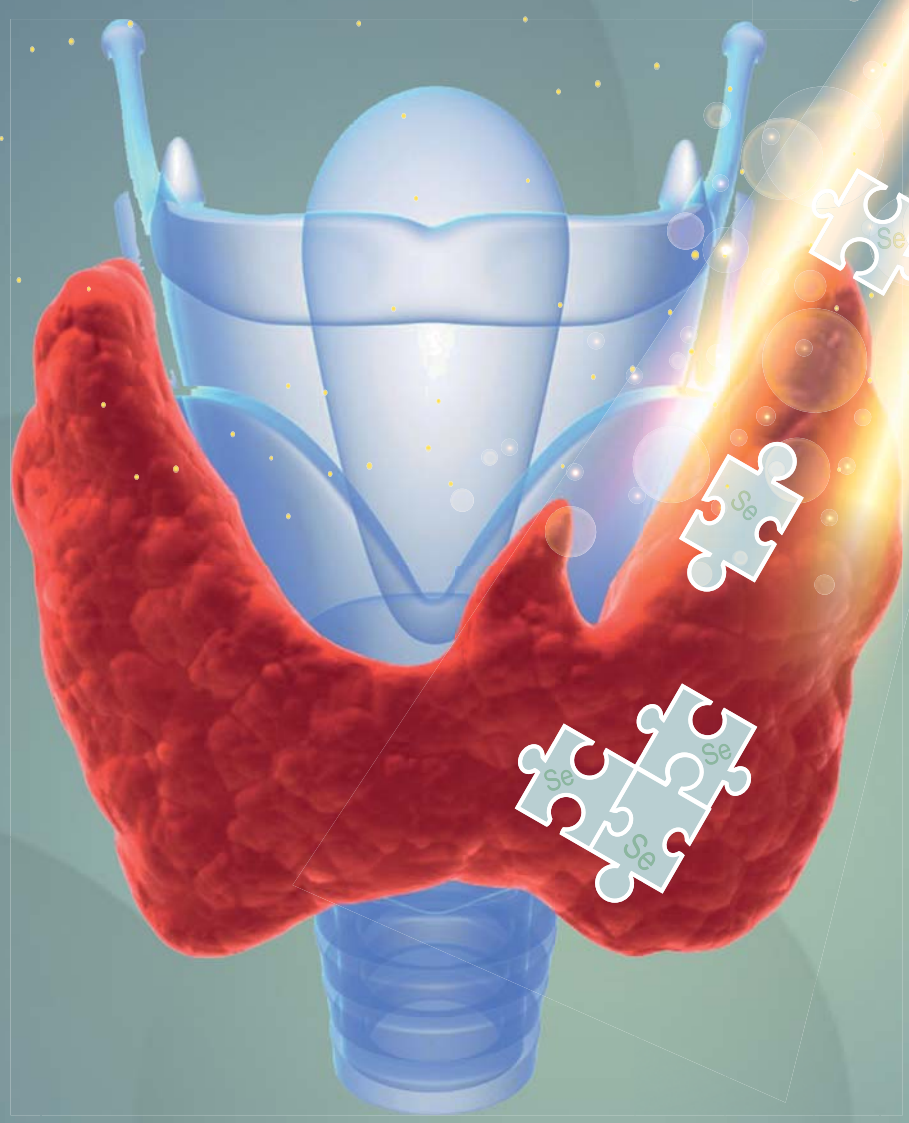
Подготовила ***Дарья Мазепина***

Cefasel

Цефасель

Антиоксидантний щит

Єдиний в Україні лікарський засіб, що містить селен у дозах 100 мкг та 300 мкг*



Відтепер у двох дозуваннях 300 мкг та 100 мкг

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефасель.

Склад: 1 таблетка Цефасель 100 мкг містить 0,333 мг натрію селеніт * 5H2O, що еквівалентно 100 мкг селену. Фармакотерапевтична група. Мінеральні добавки. Препарати селену, натрію селеніт. Код АТС A12C E02. 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.п.: №UA/8891/01/02.

*Державний реєстр лікарських засобів України

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, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Школа ендокринолога: сучасні тенденції в діагностиці та лікуванні ендокринних захворювань

За матеріалами науково-практичної конференції, 31 жовтня – 2 листопада, м. Одеса

Науково-освітній захід у рамках проєкту «Школа ендокринолога» був організований Асоціацією клінічних ендокринологів України і ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ). Учасники події мали змогу ознайомитися із сучасними стратегіями ведення пацієнтів з ендокринними захворюваннями та супутньою патологією відповідно до новітніх міжнародних рекомендацій.

Захід розпочався з виступу **наукового керівника Школи ендокринолога, президента Асоціації клінічних ендокринологів України, віце-президента НАМН України, директора ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», академіка НАМН України, доктора медичних наук, професора Миколи Дмитровича Тронька**, який присвятив свою доповідь проблемі акромегалії в Україні.

Згідно з даними популяційних досліджень, поширеність акромегалії у світі становить 50-70 випадків на 1 млн населення, захворюваність – 3-4 нові випадки на 1 млн осіб у рік. Відповідно, розрахункова кількість випадків акромегалії в нашій країні наразі повинна становити 2500 (станом на 1 січня поточного року в України було близько 42 млн населення). Натомість фактична кількість хворих дорівнює приблизно 1000 осіб на загальну кількість населення, що свідчить про вкрай низький рівень первинної діагностики акромегалії в Україні.

Унаслідок невчасного виявлення хвороби пацієнти звертаються до лікарів уже за наявності яскравої клінічної картини, коли діагноз акромегалії не викликає сумнівів. Тому навіть за найменшої підозри щодо наявності цієї патології необхідно направити пацієнта на визначення в плазмі крові рівнів соматотропного гормону та ІФР-1. Також професор М.Д. Тронько відзначив важливість проведення програм первинного скринінгу серед осіб, які входять до групи ризику розвитку акромегалії.

На жаль, в Україні досі не розроблено уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги хворим на акромегалію, тож лікарі не мають змоги дотримуватися єдиних державних стандартів лікування цієї патології. З метою вирішення зазначеної проблеми необхідно створити в Міністерстві охорони здоров'я (МОЗ) України робочу групу експертів для оперативного прийняття рішень щодо діагностики, лікування, а також для обґрунтування обсягу державної допомоги хворим на акромегалію. Слід затвердити національний консенсус з діагностики та лікування акромегалії і створити уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на акромегалію.

Насамкінець академік М.Д. Тронько наголосив, що рання діагностика акромегалії є запорукою успішного лікування цього захворювання. Отже, важливою метою проєкту «Школа ендокринолога» є вдосконалення знань лікарів щодо виявлення та надання медичної допомоги як хворим на акромегалію, так і пацієнтам з іншою ендокринною патологією.

Сучасні настанови щодо менеджменту хворих на акромегалію висвітлив у своїй доповіді **віце-президент Асоціації ендокринологів України, доктор медичних наук, професор Андрій Миколайович Кваченюк** (ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»).

Згідно з документом «Консенсусна заява щодо результатів терапії акромегалії» (A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes, 2018), як первинна терапія пацієнтів з акромегалією рекомендоване хірургічне втручання, а саме метод трансфеноїдальної аденомектомії. Однак навіть у разі використання сучасних нейрохірургічних методик менш ніж у 65% випадків вдається досягти довгострокового контролю біохімічних показників. Саме тому лікування акромегалії та супутньої патології має здійснюватися у висококваліфікованому центрі пухлин гіпофіза та передбачати комплексний підхід із залученням багатопрофільної команди експертів.

У пацієнтів із персистуючим перебігом захворювання, незважаючи на оперативне втручання, рекомендовано застосовувати лікарські засоби 1-ї лінії лікування акромегалії, до яких відносять аналоги соматостатину (АС) І покоління (октреотид або ланреотид) та агоністи дофаміну (каберголін, приймають у комбінації з АС). У випадку мінімальної чи відсутньої відповіді на первинне медикаментозне лікування його змінюють на лікарський засіб 2-ї лінії пасиреотид (група АС).

Особливу увагу доповідач приділив перевагам застосування такого препарату, як пегвісомант, що належить до групи антагоністів рецепторів соматотропного гормону. Цей лікарський засіб використовується за неефективності препарату першого вибору та у хворих на акромегалію із супутнім цукровим діабетом (ЦД). Крім того, пегвісомант застосовується в комбінації з АС І покоління, що вважається оптимальною комбінацією при високому ризику прогресування пухлинного процесу. Пегвісомант вважається найефективнішим лікарським засобом, що дозволяє досягти біохімічного контролю ІФР-1 у понад 90% пацієнтів з акромегалією.

Завершуючи свій виступ, професор А.М. Кваченюк наголосив, що запорукою успішного лікування хворих на акромегалію є вчасне виявлення захворювання та раціонально підібрана терапія на основі доказової медицини. Крім того, важливим у менеджменті акромегалії є надання медичної допомоги багатопрофільною командою експертів у висококваліфікованих центрах лікування пухлин гіпофіза. Це дозволить отримати максимальний терапевтичний ефект і забезпечити економічну вигоду для таких пацієнтів.

Сучасні рекомендації щодо ведення пацієнтів із ЦД і високим серцево-судинним ризиком (ССР) детально проаналізувала **професор кафедри внутрішньої медицини № 2 Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук Сусанна Адольфівна Тихонова**. На початку доповіді професор С.А. Тихонова зазначила, що серцево-судинні захворювання (ССЗ) є однією з основних причин смерті пацієнтів із ЦД, їхня частка в структурі летальності цього контингенту становить приблизно 55%. Ризик розвитку інфаркту й інсульту в пацієнтів із ЦД зростає удвічі. Крім того, у дослідженні Association of Cardiometabolic Multimorbidity with Mortality (Danesh J., 2015) показано, що наявність ЦД і супутніх інфаркту міокарда (ІМ) чи інсульту в чоловіків віком 60 років зменшувало тривалість життя в середньому на 12 років. Відтак, великого значення у веденні хворих на ЦД набувають скринінг і вчасне лікування ССЗ.

Далі доповідач представила огляд оновлених рекомендацій з ведення діабету, предіабету та ССЗ, розроблених Європейським товариством кардіологів (European Society of Cardiology – ESC) спільно з Європейською асоціацією з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes – EASD), які було опубліковано в серпні поточного року. Зокрема, в настановах переглянуто градацію ССР у хворих на ЦД (табл.).

Одним з основних завдань лікарів-ендокринологів і кардіологів при веденні хворих на ЦД із супутньою серцево-судинною патологією є контроль факторів ССР. Насамперед важлива корекція дисліпідемій, що має на меті досягнення в пацієнтів цільових рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Для хворих дуже високого ССР

Таблиця. **Серцево-судинний ризик у пацієнтів із цукровим діабетом (ESC/EASD, 2019)**

Ризик	Характеристика пацієнтів
Дуже високий (>10%)	Пацієнти із ЦД та: • встановленим ССЗ; • ураженням органів-мішеней*; • >3 факторами ризику ССР**; • раннім початком ЦД (у віці <10 років) і його тривалістю понад 20 років
Високий (5-10%)	Пацієнти з тривалістю ЦД ≥10 років без ураження органів-мішеней та будь-яким додатковим фактором ССР
Помірний (<5%)	Пацієнти молодого віку (до 35 років у разі ЦД 1 типу та до 50 років при ЦД 2 типу), тривалість ЦД <10 років, відсутність інших факторів ССР

*Примітки: * протеїнурія, швидкість клубочкової фільтрації ≤30 мл/хв/1,73 м², гіпертрофія лівого шлуночка, ретинопатія;*
*** вік, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, куріння, ожиріння.*

рекомендовано знижувати ХС ЛПНЩ до цільового рівня 1,4 ммоль/л (не менш ніж на 50% від вихідного рівня), а в пацієнтів високого ССР – до 1,8 ммоль/л (не менш ніж на 50% від вихідного рівня). Цільовий рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів помірного ССР становить <2,5 ммоль/л. Препаратами першого вибору в лікуванні дисліпідемій у пацієнтів із ЦД і ССЗ є статини (аторвастатин, розувастатин).

Іншим фактором ризику, що потребує корекції в пацієнтів із ЦД, є супутня артеріальна гіпертензія (АГ). Для осіб із високим ССР цільовими значеннями артеріального тиску (АТ) є ≤130/80 мм рт. ст. при хорошій переносимості. За наявності в пацієнта високого ризику ренальних і цереберальних подій рекомендовано зменшувати систолічний АТ (САТ) до нижньої межі цільового рівня – не менше 120 мм рт. ст. В осіб віком понад 65 років слід підтримувати САТ на рівні 130-139 мм рт. ст.

Одним з основних напрямів менеджменту хворих на ЦД є коригування рівнів глюкози крові як самостійного фактора ССР, що передбачає призначення цукрознижувальної терапії. Сучасними гіпоглікемічними препаратами є інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (іНГКТ-2), а саме емпагліфлозин, що використовується в комплексній цукрознижувальній терапії в пацієнтів із ЦД і високим або дуже високим ССР. За даними дослідження EMPA-REG OUTCOME (2015), використання емпагліфлозину порівняно з плацебо знижує ризик серцево-судинної смерті на 38%, госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН) – на 35%, смерті від різних причин (у тому числі внаслідок ССЗ, нефатального інфаркту чи інсульту) – на 32%. Цей факт свідчить про перевагу застосування емпагліфлозину в пацієнтів із ЦД та супутньою кардіоваскулярною патологією.

Підбиваючи підсумки, професор С.А. Тихонова відзначила, що ранній скринінг ССЗ у хворих на ЦД і вчасна корекція факторів кардіоваскулярного ризику чинять сприятливий прогностичний вплив на перебіг захворювання та подовження тривалості життя.

Не менш цікавою була доповідь **лікаря-ендокринолога, дієтолога Ольги Євгенівни Озерянської (ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»)**, яка розглянула особливості різних методик обмеження калорійності раціону, проблему індивідуальної непереносимості харчових продуктів, важливість збалансованого харчування та вплив біологічно активних речовин на організм людини. Доповідач зазначила, що в структурі факторів, які впливають на здоров'я людини, питома вага способу життя дорівнює приблизно 50%. Тому особливу увагу О.Є. Озерянська приділила темі збалансованого харчування та раціональному вживанню жирів і вуглеводів. За даними дослідження PURE (Prospective Urbanand Rural Epidemiological Study, 2018), велика кількість жирів, у тому числі насичених, у раціоні асоціюється зі зниженням ризику смерті. Натомість надмірне споживання вуглеводів має протилежний ефект. Максимально позитивний вплив, що сприяв зниженню ризику смерті серед учасників дослідження, спостерігався при вживанні фруктів, овочів і бобових у кількості приблизно 3-4 порції на день (375-500 г/добу). Крім того, споживання фруктів та овочів мало більшу користь за умови відсутності їх термічної обробки.

Клінічні рекомендації з лікування дисліпідемій Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства атеросклерозу (European Atherosclerosis Society – EAS) зазначають, що для корекції факторів ССР важливою є не лише медикаментозна терапія, а й модифікація способу життя та правильна харчова поведінка. Крім того, ESC та EAS як основу корекції способу життя рекомендують застосування харчових добавок, а саме нутрицевтиків, повідомила О.Є. Озерянська. З урахуванням цього хворим на ЦД варто дотримуватися збалансованої дієти з акцентом на продукти, багаті біологічно активними речовинами, а також додатково приймати натуральні харчові добавки.

Провідний науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Олег Ігорович Іркін на прикладі реального клінічного випадку ознайомив учасників семінару з алгоритмом лікування гострого ІМ і його ускладнення – СН – у пацієнтів із ЦД 2 типу. Згідно з рекомендаціями ESC (Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, 2017), ведення хворих у гострий період ІМ з рівнем глікемії на момент госпіталізації >10 ммоль/л передбачає таку стратегію цукрознижувальної терапії:

- відміна пероральних цукрознижувальних лікарських засобів і призначення ін'єкційного інсуліну;
- підтримання значень глікемії в межах від 5 до 10 ммоль/л. При цьому слід уникати зниження рівня глюкози крові <3,9 ммоль/л з метою попередження розвитку гіпоглікемії;
- здійснення глікемічного контролю кожні 4-6 год у пацієнтів похилого віку з тривалим анамнезом ЦД і ССЗ, а також зі значною супутньою патологією;
- у пацієнтів, які приймають препарати групи бігуанідів та іНГКТ-2, необхідно здійснювати ретельний моніторинг функціонального стану нирок протягом 3 діб після процедури коронаровентрикулографії.

Після стабілізації стану подальше ведення хворих на ЦД спрямоване на попередження розвитку ускладнень основної патології та коморбідного ССЗ. Основними компонентами зазначеної стратегії є раціонально підібрана цукрознижувальна терапія та модифікація способу життя. Згідно з рекомендаціями ADA та EASD (2018), з метою зниження ССР у хворих на ЦД поряд із препаратами базисної цукрознижувальної терапії (метформін) слід застосовувати іНГКТ-2.

У дослідженні T.A. Zelniker і співавт. (2019) прийом лікарських засобів цієї групи в пацієнтів із виявленими ССЗ забезпечував достовірне зниження частоти розвитку великих кардіоваскулярних подій на 11%. Крім того, відзначалася здатність іНГКТ-2 знижувати ризик серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу СН на 23% як у пацієнтів з атеросклеротичним ССЗ і супутньою СН, так і в осіб без кардіоваскулярної патології. Резюмуючи сказане, О.І. Іркін зазначив, що на фоні гіпоглікемічної комбінованої терапії додаткове застосування іНГКТ-2 дозволяє подовжити тривалість та підвищити якість життя пацієнтів із ЦД та високим і дуже високим ССР.

Логічним продовженням попереднього виступу стала доповідь **кандидата медичних наук Ярослава Михайловича Лутая (ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Стражеска» НАМН України»)**, в якій детально було розглянуто особливості фармакологічно впливу іНГКТ-2 на функцію нирок. Пацієнтам із ЦД 2 типу та супутньою СН рекомендовано застосовувати препарати групи іНГКТ-2, серед яких важливе місце посідає дапагліфлозин, що має клінічно доведені кардіо- та нефропротекторні властивості. Відповідно до результатів дослідження DAPA-HF (2019), терапія дапагліфлозином асоціювалася зі зниженням відносного ризику смерті внаслідок ССЗ і госпіталізації з приводу СН на 26%. Поряд із цим дапагліфлозин також знижував ризик смерті внаслідок різних причин на 17%.

За даними J.V. McMurray і співавт. (2019), дапагліфлозин чинить діуретичний ефект за рахунок впливу на реабсорбцію глюкози в проксимальних відділах ниркових канальців. На відміну від петльових діуретиків цей препарат вибірково зменшує накопичення інтерстиціальної рідини з мінімальною зміною об'єму циркулюючої крові. Нефропротекторий вплив досягається здатністю розширювати діаметр приносної артеріоли і, як наслідок, знижувати внутрішньоклубочковий тиск. Крім того, відмічаються позитивні кардіоваскулярні властивості препаратів завдяки антигіпертрофічному й антиатеросклеротичному ефекту, що потенційно забезпечує збереження функції міокарда, а отже, запобігає розвитку СН.

Наприкінці виступу Я.М. Лутай зазначив, що, згідно з даними сучасних досліджень, ефективність і безпека застосування дапагліфлозину не викликають сумнівів. Таким чином, використання цього препарату в комплексній цукрознижувальній терапії є запорукою успішного лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та супутньою СН.

Керівник відділу гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», доктор медичних наук Лариса Анатоліївна Міщенко детально розглянула стратегії зниження ризику кардіоваскулярних захворювань у пацієнтів із ЦД 2 типу. За даними деяких досліджень, приблизно 70% пацієнтів із ЦД 2 типу помирають від ССЗ атеросклеротичного генезу (ІМ, мозковий інсульт, раптова серцева смерть). Доповідач також вказала на удвічі підвищений у таких хворих ризик смерті від будь-яких причин, натомість ризик смерті від ССЗ у цих пацієнтів зростає в 3,3 разу.

Стратегії ведення пацієнтів із ЦД 2 типу передбачають застосування статинотерапії та лікування, спрямованого на корекцію підвищеного АТ і гіперглікемії. Використання ліпідознижувальних препаратів у разі дисліпідемії попереджує розвиток ССЗ і зменшує ризик смерті від будь-яких причин. Особливу увагу Л.А. Міщенко звернула на проблему АГ, адже понад 90% гіпертензивних пацієнтів страждають на ЦД 2 типу.

Далі лектор розглянула алгоритм цукрознижувальної терапії згідно зі спільними рекомендаціями ESC та EASD (Clinical Practice Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes and Cardiovascular Diseases, 2019). Як зазначалося в попередніх доповідях, у хворих із високим і дуже високим ССР, крім базисного лікування гіпеглікемії, рекомендовано застосовувати такі новітні групи цукрознижувальних препаратів, як іНГКТ-2 та агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1). Ці препарати здійснили революцію в цукрознижувальній терапії завдяки своїй здатності зменшувати кардіоваскулярний ризик. Особливу увагу доповідач приділила групі арГПП-1, серед яких важливе місце займає ліраглутид. За даними дослідження LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results, 2018), застосування ліраглутиду істотно знижувало частоту кардіоваскулярної смерті, нефатальних ІМ та інсульту. На тлі терапії цим препаратом спостерігалися нижчі рівні розвитку та прогресування діабетичної нефропатії (Mann J.F. et al., 2017). Отже, застосування цього гіпоглікемічного засобу має велике значення в сучасній комплексній терапії хворих на ЦД із високим і дуже високим ССР.

Протягом трьох продуктивних і насичених днів науково-освітнього проєкту «Школа ендокринолога» присутні отримали надзвичайно важливу інформацію щодо діагностики та лікування найпоширеніших ендокринологічних захворювань і супутньої патології. Доповіді у форматі інтерактивних лекцій, розгляд клінічних випадків і майстер-класи передбачали активне залучення до обговорення дискутабельних питань, що дозволило учасникам заходу максимально засвоїти отримані знання.

Підготувала ***Лілія Нестеровська***

А.А. Мельник, к.б.н., г. Киев

Альтернативные гликированному гемоглобину маркеры контроля СД

Сахарный диабет (СД) – это хроническое метаболическое заболевание, вызванное абсолютной или относительной недостаточностью инсулина, нарушением чувствительности тканей к инсулину, что проявляется гипергликемией. В настоящее время заболеваемость СД приобрела характер эпидемии и является проблемой для здравоохранения во всем мире. На сегодня, согласно статистическим данным, 415 млн человек болеют СД. По прогнозу Международной федерации диабета (IDF), к 2040 г. количество больных составит 642 млн.

Основной причиной развития осложнений СД является поражение сосудов. Прежде всего страдает микроциркуляция, то есть нарушается кровоснабжение по мельчайшим сосудам. Симптомы диабетических нарушений проявляются в виде нефропатии, ангиопатии, ретинопатии, нейропатии. Эти симптомы обнаруживаются слишком поздно, что обрекает человека на гибель, в лучшем случае – на инвалидность. Несмотря на то что уровень глюкозы является основным фактором и диагностическим маркером для СД, существует жизненно важная необходимость на время забыть о глюкозе и искать дополнительные биомаркеры, которые помогли бы диагностировать диабет с безошибочной точностью, а также прогнозировать риск развития осложнений.

Золотой стандарт гликемического контроля

Повышение концентрации глюкозы в крови значительно увеличивает ее поступление в клетки за счет инсулиннезависимых механизмов. В результате этого неферментативно происходит гликилирование гемоглобина, альбумина, трансферрина, аполипопротеинов, коллагена, белков эндотелия, хрусталика и некоторых других белков. Степень гликирования разных белков неодинакова и в каждом случае зависит не столько от степени повышения концентрации глюкозы, сколько от времени жизни конкретного белка, то есть от скорости его обновления. В медленно обменивающихся (так называемых долгоживущих) белках накапливается больше модифицированных аминогрупп, тогда как в короткоживущих – меньше. Поэтому при присоединении глюкозы функции белка могут нарушаться вследствие изменения заряда белковой молекулы, нарушения ее конформации или по причине блокирования активного центра. Это приводит к многочисленным осложнениям диабета. Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) – самый значимый параметр, используемый в повседневной клинической практике как золотой стандарт гликемического контроля. HbA_{1c} является эталонным тестом для гликемического мониторинга, так как он напрямую отражает среднюю гликемию и имеет сильную корреляцию с отдаленными осложнениями СД.

Преимущества теста HbA_{1c}

HbA_{1c}, являющийся адекватным показателем уровня гликемии, позволяет надлежащим образом оценить риск развития осложнений. Тест стандартизирован, стабилен, имеет низкую вариабельность. Нет необходимости в частых измерениях и проведении последних исключительно натощак. Содержание HbA_{1c} не зависит от питания, времени суток, приема лекарственных препаратов, физических нагрузок, стресса. Поскольку период полужизни эритроцитов составляет 60 сут, то принимают, что этот параметр является усредненной характеристикой, отражающей карбогидратный баланс в течение предыдущих 2 мес в виде усредненной ежедневной концентрации глюкозы.

Ограничения теста HbA_{1c}

Тест HbA_{1c} используется в диабетологии с 1976 г., при этом он имеет определенные ограничения. Так, с учетом возраста и индекса массы тела (ИМТ) более высокие зачения HbA_{1c} наблюдаются у мужчин (на 0,3%) и женщин (0,4%) негроидной расы без диабета по сравнению с представителями европеоидной расы соответствующего пола. Переменные, которые могут влиять на гликемию (возраст, пол, ИМТ, давление крови, пре- и постпрандиальная гликемия, деятельность β-клеток, инсулинорезистентность, уровень гематокрита) были рассмотрены при использовании метода множественной линейной регрессии. Показано, что афро- и латиноамериканцы имели более высокие уровни HbA_{1c} по сравнению с европейцами. Ложное повышение HbA_{1c} наблюдались в случае дефицита витамина B_{12}, фолиевой кислоты, железодефицитной анемии, а также при хронической болезни почек, гипербилирубинемии, приеме в больших дозах ацетилсалициловой кислоты, у лиц, употребляющих опиаты, у пациентов после спленэктомии и с патологической структурой эритроцитов. И наоборот, ложное снижение отмечено у пациентов, которые получали препараты железа, витамин B_{12}, фолиевую кислоту, эритропоэтин, витамины С и Е. Похожие эффекты наблюдались у лиц с укороченным периодом продолжительности жизни эритроцитов: при массивных кровопотерях, гемолитической анемии, гемоглобинопатии, спленомегалии, хронической алкогольной зависимости, а также у пациентов с гипертриглицеридемией, ревматоидным артритом, больных, получающих ретровирусную терапию.

Фетальный гемоглобин (HbF) является основным гемоглобином во время внутриутробного развития и составляет до 90% при рождении. В течение первого года жизни концентрация HbF снижается до значений, наблюдаемых у взрослых, что составляет примерно 1%. Увеличение уровня HbF может происходить при патологических состояниях, таких как лейкемия, анемия, талассемия, или при наследственной персистенции фетального гемоглобина, в результате чего его значения достагают 30%. Это состояние является бессимптомным, что может повлиять на концентрацию HbA_{1c}. Более того, HbA_{1c} не является хорошим маркером контроля гликемии у детей с неонатальным диабетом из-за присутствия фетального гемоглобина. Ложное снижение значения HbA_{1c} может возникнуть у пациентов с диабетом и нарушенной функцией почек, что связано с уменьшением продолжительности жизни эритроцитов при использовании препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина или на фоне терапии железом. Уремия, изменения pH крови или наличие карбамилированного гемоглобина, а также необходимость трасфузии у пациентов с прогрессирующим повреждением почек приводит к снижению значений HbA_{1c} независимо от изменений уровня гликемии.

Факторы, влияющие на результаты теста HbA_{1c}, представлены в таблице 1.

Таблица 1. **Факторы, влияющие на результаты теста HbA_{1c}**

Ложное повышение HbA_{1c}	Ложное снижение HbA_{1c}
Дефицит витамина B_{12}	Лечение витамином B_{12}
Дефицит фолиевой кислоты	Лечение фолиевой кислотой
Железодефицитная анемия	Лечение препаратами железа
Хроническая болезнь почек	Лечение эритропоэтином
Гипербилирубинемия	Витамины С, Е
Опиаты, курение, алкоголь	Массивные кровопотери
Спленэктомия	Переливание крови
Возраст (увеличивается с возрастом)	Высокие дозы салицилатов, терапия ВИЧ-инфекции, дапсонатерапия
Сезонные вариации (зимой выше, чем летом)	Беременность
Аторвастатин (значительно увеличивается через 3 мес)	Гемолитическая анемия
Низкая удовлетворенность качеством жизни	Гемоглобинопатии
Высокие концентрации загрязнения воздуха	Спленомегалия
Фетальный гемоглобин	Гемодиализ

Необходимо отметить, что тест HbA_{1c} является широко распространенным в клинической практике для осуществления мониторинга уровня глюкозы в крови больных СД. Однако в ряде случаев, когда проведение его затруднено по различным причинам, могут довольно успешно использоваться другие методы. Так, на практике применяются такие тесты, как фруктозамин, гликированные сывороточные белки (GSP) и гликированный альбумин (ГА).

Фруктозамин

Фруктозамин образуется в процессе неферментативного гликирования карбонильной группы глюкозы с аминогруппами циркулирующих сывороточных белков, в основном альбуминов. В связи с более коротким периодом полужизни сывороточных белков по сравнению с продолжительностью жизни эритроцитов концентрация фруктозамина является краткосрочным маркером и позволяет проводить ретроспективную оценку концентрации глюкозы за период 10-14 дней, а по данным некоторых авторов – за 21 день, что служит альтернативой, когда результаты HbA_{1c} не могут быть достоверными. Это также полезно при мониторинге пациенток с гестационным диабетом, поскольку данный тест показывает динамику изменения и контроля гликемии за короткий промежуток времени. Тем не менее фруктозамин не является идеальным маркером, так как на него влияют изменения концентрации сывороточных белков, дислипопротеинемии. Ложное снижение содержания фруктозамина может быть связано с более низким уровнем белка и/или альбумина в результате потери с мочой, например при нефротическом синдроме, при нарушении поглощения белка в пищеварительном тракте, например при мальабсорбции или нарушении синтеза белка при циррозе печени. Данный тест не выполняется, если концентрация альбумина в сыворотке ниже 30 г/л. Фруктозамин используется реже из-за его более низкой чувствительности, зависимости от концентрации белка в крови и метаболизма, уровня гидратации, концентрации билирубина в сыворотке или гемолиза. Вместе с тем различные исследования у лиц с хронической болезнью почек (стадии 3 и 4) показали хорошую корреляцию между уровнем фруктозамина и гликемией у диабетических пациентов и у находящихся на гемодиализе больных.

Метод определения фруктозамина

Гликилированные белки крови способны превращать нитросиний тетразолий (NBT) в щелочной среде в формазан с образованием пурпурного окрашивания с максимумом поглощения при λ=530 нм. Для определения фруктозамина используют стабильный NBT реагент и калибратор на основе человеческой сыворотки. Образец добавляют к реагенту и инкубируют. Через 10 и 15 мин измеряют абсорбцию. Изменения в абсорбции сравнивают со стандартом и рассчитывают концентрацию фруктозамина. Референсные значения для женщин составляют 161-351 мкмоль/л, для мужчин – 118-282 мкмоль/л.

Применение теста для определения фруктозамина, а не гликированного гемоглобина является более эффективным в следующих случаях:

- при внесении резких изменений в план лечения СД фруктозамин позволяет оценить эффективность применяемой коррекции лечения в течение нескольких недель вместо нескольких месяцев;
- в период беременности, когда в организме матери происходят значительные изменения, контроль уровня глюкозы у пациенток с СД приобретает особенно важное значение. Анализ на фруктозамин можно проводить одновременно с анализами на глюкозу, чтобы правильно подобрать дозу инсулина;
- при снижении количества эритроцитов тест на HbA_{1c} не будет достаточно точным (гемолитическая анемия или кровопотери).

Присутствие некоторых форм гемоглобина также может оказывать влияние на применяемые методы его измерения. В таких случаях фруктозамин является

единственным показателем, адекватно отражающим уровень глюкозы в крови (табл. 2).

Таблица 2. **Определение фруктозамина и HbA_{1c} при некоторых сопутствующих заболеваниях**

Заболевание	Фруктозамин	HbA_{1c}
Гемолитическая анемия	+	-
Гемоглобинопатии	+	-
Гемохроматоз	+	-
Парапротеины	-	+
Дефицит белка (нефротический синдром, цирроз печени)	-	+
Быстрые изменения острой фазы реактанта (текущие инфекции)	-	+
Гипербилирубинемия	-	+

Метод определения фруктозамина на основе колориметрического теста с использованием нитросинего тетразолия применяется в повседневной лабораторной практике, однако он имеет ряд недостатков. Так, на концентрацию фруктозамина оказывают влияние витамин С, билирубин и глутатион. Это в конечном итоге приводит к неточным результатам.

Гликированные сывороточные белки

Учитывая недостатки теста с использованием нитросинего тетразолия при определении фруктозамина, был разработан альтернативный простой, чувствительный и быстрый тест для контроля гликемии, в котором используется высокоспецифичный фермент фруктозил-амино-оксидаза для элиминирования интерферирующих веществ. Набор под названием Glycated Serum Protein LiquiColor® Assay (EKF Diagnostics Inc., США) специфичен для всех гликированных белков, включая альбумин, гемоглобин и др.

Новый анализ гликированных белков сыворотки LiquiColor получил одобрение Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA), регуляторных органов Европейского союза (имеет знак CE).

Референтные значения GSP представлены в таблице 3.

Таблица 3. **Референтные значения гликированных сывороточных белков**

	GSP, мкмоль/л	HbA_{1c}, %
Гипогликемия	0-151	<5
Эугликемия	151-300	5-7
Гипергликемия	>300	>7

«Пробел в гликировании»

Исследования показывают, что комбинация результатов GSP с измерением HbA_{1c} обеспечивает лучшую оценку риска долгосрочного осложнения диабета. GSP заполняет так называемый пробел в гликировании, который представляет собой разницу между фактически измеренным значением HbA_{1c} и предсказанным HbA_{1c} значением GSP в сыворотке крови (рис. 1). Это дает возможность надежно прогнозировать осложнения диабета, включая нефропатию и ретинопатию

GSP как гликемический маркер может использоваться у пациентов при таких клинических состояниях, как терминальная стадия почечной недостаточности и гемодиализ; гемоглобинопатии; лечение эритропоэтином; гемолитическая анемия; острая кровопотеря; беременность; любое состояние/лечение, которое влияет на продолжительность жизни эритроцитов.

Гликированный альбумин

Альбумин – высокомолекулярный белок с молекулярной массой 66,7 кДа, состоящий из одной полипептидной цепи, которая содержит 585 аминокислот, 17 дисульфидных мостиков и 3 гомологичных домена, связанные в спиральную структуру. Это основной белок плазмы, который составляет около 60% от общего белка крови с концентрацией от 35 до 50 г/л и периодом полураспада от 14 до 20 дней. Структура альбумина способствует выполнению его физиологических функций, таких как поддержание pH и осмотического давления. Кроме того, альбумин действует как мощный антиоксидант и основной транспортер продуктов метаболизма, ионов, питательных веществ, гормонов и жирных кислот. Подобно другим белкам, альбумин принимает участие в физиологическом процессе гликирования. Гликирование (реакция Mailard) является неферментативной спонтанной реакцией, в которой глюкоза связывается со свободной аминогруппой (обычно лизин или аргинин), присутствующей в белке. Первый шаг этой реакции включает образование нестабильного и обратимого продукта, известного как основание Шиффа, между карбонильной группой ациклического углевода и N-концом аминокислоты. Этот промежуточный продукт подвергается коформационным изменениям и приводит к стабильному и необратимому продукту, известному как Амадори продукт, который представляет собой фруктозолизин, то есть реакцию между глюкозой и лизином, встречающийся на 59 сайтах лизина в альбумине. Лизин 525 был идентифицирован как самый большой сайт гликирования альбумина, что подтверждается в экспериментах *in vivo* и *in vitro* (рис. 2).

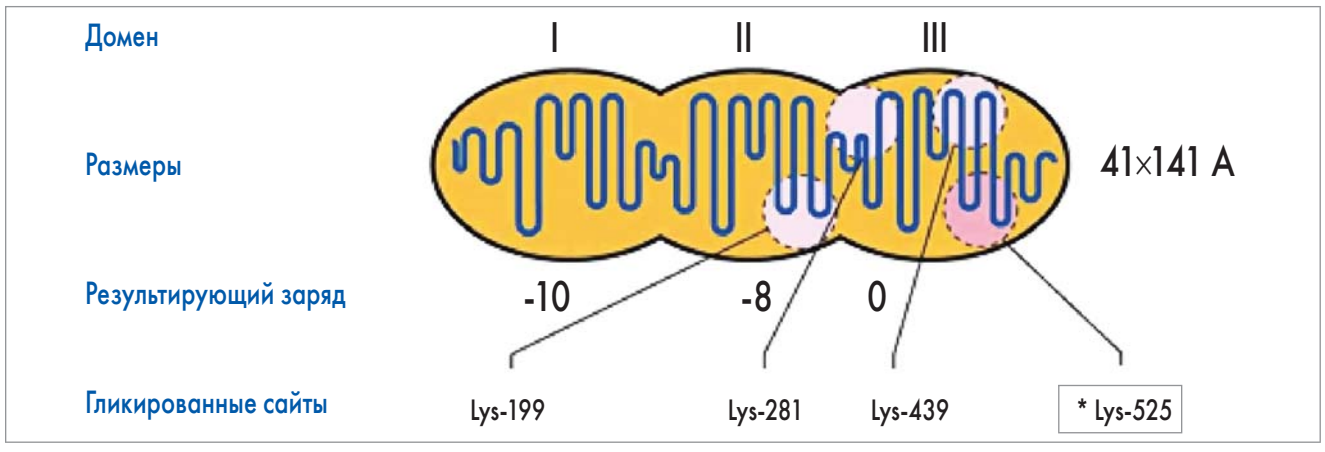


Рис. 2. Процесс гликирования альбумина путем связывания глюкозы через четыре сайта лизина

Кетоамины, образованные неферментативным гликированием, имеют химическое название «фруктозамин». Среди фруктозаминов сыворотки ГА является основным компонентом и составляет около 80% от общих гликилированных белков плазмы. Концентрация глюкозы и время экспозиции между белком и глюкозой считаются определяющими факторами гликирования, которое происходит в течение жизни белка, то есть гликирование зависит от степени и длительности гипергликемии. Внеклеточный белок, каким является альбумин, более восприимчив к Амадори перестройке, чем внутриклеточный белок гемоглобин. Это объясняет различия в скорости гликирования альбумина, которая в 9-10 раз выше, чем у гемоглобина. В экспериментах было доказано, что синтез ГА был примерно в 4,5 раза больше, чем HbA_{1c}, после добавления известных концентраций глюкозы в образцы здоровых добровольцев. Эти данные показывают, что даже при одинаковом гликировании в условиях *in vitro* ГА синтезируется быстрее, чем HbA_{1c}.

Гликированный альбумин для мониторинга глюкозы

В отличие от долгосрочного образования HbA_{1c} (средняя продолжительность жизни эритроцитов – около 120 дней) ГА образуется в течение периода от 2 до 4 нед. Это повышает чувствительность ГА к быстрым изменениям уровня глюкозы. Поэтому измерение ГА больше подходит для мониторинга начала медикаментозной терапии при СД, а также для контроля дозирования или замены лекарственного препарата, так как его уровни при интенсивном лечении изменяются быстрее, чем HbA_{1c}.

Лабораторный метод измерения ГА

Исторически фруктозамин использовался в клинической практике, когда была необходимость в краткосрочной оценке гликемии. При этом данный тест имеет низкую точность, так как на его результат влияют многие молекулы, присутствующие в крови, такие как билирубин, мочевая кислота и низкомолекулярные вещества. Не существует также международных стандартов его применения.

Методы оценки ГА были разработаны в 1980-х годах с использованием сыворотки или плазмы крови. Эти методы имели многочисленные недостатки из-за сложности выполнения, высокой стоимости и/или неточности. Отсутствие стандартизации данного теста привело к непопулярности ГА, и все внимание было направлено на HbA_{1c}. ГА может быть измерен с помощью ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), боронат-аффинной хроматографии, иммуноанализом, колориметрическим методом с тиобарбитуровой кислотой и ферментативными методами с использованием протеиназы и кетаминоксидазы. Однако эти методы не доступны в рутинной лабораторной практике.

Новый набор Lucica® Glycated Albumin-L (Asahi-Kasei Pharma Corporation, Япония) представляет собой ферментативный метод для определения ГА с быстрым временем исследования и упрощенной процедурой; может выполняться как вручную, так и на автоматических биохимических анализаторах.

Метод определения ГА включает 3 этапа. На первом этапе гликированные аминокислоты высвобождаются из ГА посредством действия альбумин-специфичной протеазы. Кетоаминоксидаза расщепляет ГА на свободные аминокислоты и глюкозон, который является промежуточным продуктом реакции Амадори. Окрашивание прямо пропорционально количеству ГА в образце. На втором этапе альбумин плазмы реагирует с бромкрезоловым зеленым в кислой среде, в результате чего образуется окрашенное соединение, которое напрямую связано с общей концентрацией альбумина. Третий этап состоит в математическом расчете с определением процента ГА с учетом двух предыдущих реакций.

Референтные значения ГА

В 2006 г. Японское диабетическое общество установило референтный интервал для ГА от 12,3 до 16,9%. Несколько лет спустя в более крупном исследовании (n=1575) опубликован референтный интервал для ГА от 12,2 до 16,5%. Кроме того, это исследование показало, что cut-off для ГА ≥15,5% имеет хорошую чувствительность и специфичность для выявления СД с использованием глюкозы натощак и HbA1c (≥7,0 ммоль/л и ≥6,5% соответственно) в качестве контрольных тестов.

Ограничения при использовании ГА

В некоторых случаях нарушение метаболизма альбумина может влиять на значение ГА. Не рекомендуется использовать ГА как маркер при гипер- и гипотиреозе, циррозе печени, нефротическом синдроме с массивной протеинурией. Концентрация ГА зависит от возраста, ИМТ, наличия/отсутствия воспаления (повышенный уровень С-реактивного белка) и гипертриглицеридемии, статуса курения. В связи с этим при интерпретации уровней ГА в некоторых клинических ситуациях необходимо проявлять осторожность.

Выводы

Лабораторные исследования для определения HbA_{1c} и гликированных белков необходимы в первую очередь для мониторинга уровня глюкозы крови у больных СД. Хотя анализ на гликированный гемоглобин является более распространенным, в ряде случаев, когда его проведение затруднено, может успешно использоваться анализ на гликированные белки. Особенно это важно для пациентов, находящихся на гемодиализе. Во многих исследованиях было показано, что определение ГА имеет хорошую диагностическую точность и тесно связано с диабетическими микрососудистыми осложнениями. Несмотря на все свои преимущества, ГА не заменяет использование HbA_{1c}, так как и тот и другой тест имеют свои достоинства и недостатки.

Список литературы находится в редакции.

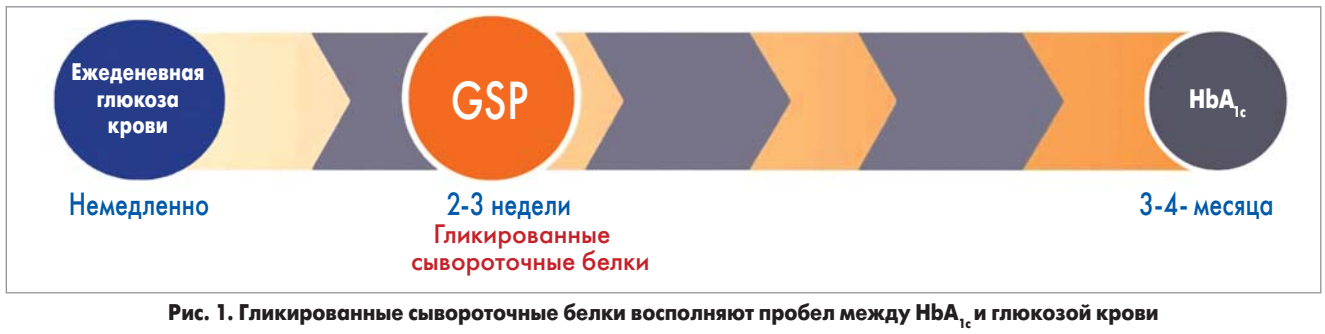


Рис. 1. Гликированные сывороточные белки восполняют пробел между HbA_{1c} и глюкозой крови

В.І. Паньків, д. мед. н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Стан щитоподібної залози та йодний дефіцит як барометр погоди в суспільстві

В.І. Паньків

Сучасна медицина переживає період грандіозних, дійсно революційних змін, пов'язаних із широким упровадженням в усі сфери охорони здоров'я інноваційних технологій та результатів наукових досліджень. Унікальні можливості для діагностики та лікування надає й персоналізована медицина, підґрунтям для якої є не тільки великі масиви даних, але й індивідуальний підхід до кожного пацієнта.

Відомий канадський лікар, історик медицини і філософ сер Уїльям Ослер ще понад століття тому стверджував, що медицина – це наука невизначеності та мистецтво вірогідності. Ми живемо в новому тисячолітті, і з нами – уся сила доказової медицини. Однак, на мою думку, цитата й досі залишається актуальною.

Ендокринологія, безумовно, належить до найзахоплюючого розділу медицини. Гормони здійснюють регуляцію функцій усіх систем органів людського організму. Відповідно, щоби добре розумітися в ендокринній патології, треба знати на достатньому рівні й усі суміжні спеціальності – від офтальмології до гнійної хірургії. Нам завжди є про що поговорити з колегами практично будь-якої іншої спеціальності. Безумовно, у своїй професійній діяльності лікарі різного фаху спілкуються один з одним. Але ви не так часто побачите пульмонолога і гастроентеролога, які спільно надають допомогу одному хворому. Кардіологи – не найчастіші учасники гінекологічних консиліумів. Ендокринологи ж постійно залучені в спілкування з більшістю своїх колег. Це потребує від нас не лише високого знання своєї спеціальності, але й добрих комунікативних навичок.

Часто вважають, що ендокринологи нічим, крім цукрового діабету й патології щитоподібної залози (ЩЗ), не займаються. Звісно, рутини, як і скрізь, вистачає. Трапляються дні, коли весь прийом заповнюють пацієнти без специфічних скарг, які мають у кращому разі банальний аутоімунний тиреоїдит у стані еутиреозу. Однак такі люди переконані, що всі проблеми в їхньому житті пов'язані з гормонами. Але так буває не завжди.

Зранку ви обговорюєте з кардіологом варіанти антиаритмічної терапії в пацієнта з аміодарон-індукованим тиреотоксикозом 2 типу, можливості корекції порушень фосфорно-кальцієвого обміну в пацієнта з хронічною хворобою нирок, після чого поспішаєте до хворого з підозрою на інсуліному. Під час цієї консультації телефонує невролог, щоби погодити план гормонального обстеження пацієнта з виявленою інциденталомою гіпофіза, а в двері стукає колега і просить оглянути пацієнтку з порушенням менструального циклу і безпліддям. Ми вже не зачіпаємо тему замісної гормональної терапії гендерно-інконгруентних людей, особливостей ведення пацієнтів, які віддають перевагу фармакологічній стимуляції набору м'язової маси, й інших наслідків ятрогенного використання гормональних препаратів. Ось саме таке різномаїття й зумовлює погляд на ендокринологію як на найцікавішу галузь медицини.

Вважаю, що всі міжнародні протоколи лікування захворювань, усі настанови, рекомендації – це шаблон, необхідний передусім для того, щоб не наробити дурниць і не завдати шкоди пацієнтам. Але далі лікар має думати і вирішувати, спираючись на контакт із людиною, в якої є певні проблеми. При менеджменті ендокринних захворювань ми діємо емпірично – йдемо шляхом підбору дози інсуліну й інших препаратів, заздалегідь оцінивши супутні патології, стан інших органів. Необхідно враховувати все – від генетики до способу життя. Урешті-решт у медицині теж потрібний творчий підхід. Лікар не має боятися сумнівів, але має учитися мислити не завжди шаблонно, працюючи на перспективу пацієнта. А для цього треба постійно «тримати руку на пульсі» всіх інновацій науки.

Ось візьмемо цукровий діабет 2 типу. Тема актуальна та дуже цікава з усіх боків. Великі кошти в цій галузі стимулюють фармацевтичні компанії шукати нові препарати, проводити клінічні дослідження, так що доказової бази достатньо. Лікарі мають знати основні трали та їхні результати, щоб орієнтуватися в спеціальності. UKPDS, VADT, ACCORD, ADVANCE, ORIGIN, STENO, EXAMINE, SAVOR, EMPA-REG, LEADER, CANVAS та інші – це не набір слів, а цілком реальні дані. Загалом основні аспекти все більше зміщуються в бік кардіології, яку ендокринологам також слід знати на належному рівні. Мій учитель – академік Андрій Семенович Єфімов ще півстоліття тому стверджував, що цукровий діабет (інсулінонезалежний, нині – 2 типу) – серцево-судинне захворювання, яке асоціюється з дуже високим кардіоваскулярним ризиком.

Щодо проблем тиреоїдології, то аж надто багато шарлатанів паразитують на цій проблемі, повній темряви й усіляких жахів. Разом із тим дуже важливо в цій сфері зберігати здоровий глузд, критично оцінювати і перевіряти ще раз усю інформацію, яка надходить. Утім, як і в будь-якій іншій сфері.

25 травня, якось непомітно на тлі бурхливих подій в Україні, промайнув Всесвітній день щитоподібної залози. Нагадаю, що він був започаткований з ініціативи Європейської тиреоїдної асоціації і відзначається щорічно з 2012 р. Ідея отримала широку підтримку у світовому професійному співтоваристві. Цього дня в багатьох країнах світу проводяться заходи, мета яких – підвищення рівня інформованості населення про захворювання ЩЗ, методи їх лікування й профілактики. Справді, частота захворювань ЩЗ постійно зростає, а зниження тиреоїдної функції відзначається у 2% людей і 8% осіб старше 60 років. Вузлові утворення ЩЗ виявляють за допомогою сучасних методів практично у 30% дорослих людей, зоб – збільшення розміру ЩЗ у регіонах йодного дефіциту, до яких, на жаль, належить уся Україна, – у 10-20% населення. Аналогічна ситуація спостерігається в більшості країн світу, і число пацієнтів із захворюваннями ЩЗ вимірюється вже десятками мільйонів. На різні захворювання ЩЗ страждає не менше 1/3 населення земної кулі.

Українці споживають утричі менше йоду, ніж необхідно, законопроекти щодо поетапного впровадження йодування солі відсутні. Тому годі й сподіватися на розв'язання проблеми йодного дефіциту в Україні в найближче десятиліття. Добре відомо, що причиною 65% випадків захворювань ЩЗ у дорослих і 95% дітей є недостатнє надходження йоду з їжею. Дефіцит йоду призводить до багатьох тяжких патологій: від невиношування вагітності аж до хвороби Альцгеймера. Дефіцит йоду має й соціальні наслідки. Так, він може посилювати девіантну поведінку підлітків і бути однією з причин низької успішності школярів. **Згідно з Global Iodine Nutrition Scorecard щороку в Україні 382 тис. (80%) дітей народжуються з ризиком розладів через йодний дефіцит і далі розвиваються без споживання необхідної кількості йоду з їжею.**

Водночас найефективніший, із погляду як медицини, так й економіки, спосіб боротьби з йодним дефіцитом – це максимально можливий перехід на використання йодованої харчової солі в побуті та харчовій промисловості. Успішний досвід ліквідації йододефіцитних захворювань саме в такий спосіб був реалізований у багатьох країнах. Подібна модель застосовується сьогодні в сусідній із нами Білорусі. В Україні йодовану сіль у харчуванні поки вживає менше 30% населення.

Тому в якості першого кроку пропоную використання йодованої солі, наприклад, у хлібобулочному виробництві. За висновком фахівців цієї галузі, це не лише не погіршує, а й покращує властивості хліба, не кажучи вже про користь завдяки поповненню йоду в раціоні. Послідовно застосування йодованої солі має впроваджуватися в інших галузях харчової промисловості та в побуті.

Настав час позбутися міфів про шкоду вживання йодованої солі. Лікарі підтверджують її абсолютну безпеку, адже йод міститься в солі у фармацевтичних концентраціях. **Прийом йоду не здатен призвести до надмірного утворення гормонів ЩЗ. Всесвітня організація охорони здоров'я вважає безпечною дозу йоду в 1000 мкг (1 мг) на добу.**

Безумовно, споживання йодованої солі позитивно позначиться на IQ тих, хто буде зачатий уже після початку її використання і перебуватиме на грудному вигодовуванні. У дітей віком понад 3 роки достатнє споживання йодованої солі приведе до зменшення числа випадків зоба, зокрема вузлових його форм. Такі діти (якщо розпочнеться реальна масова профілактика) на момент ліквідації йодного дефіциту розумнішими не стануть, але їхні діти й онуки отримають можливість реалізувати генетичний потенціал завдяки підвищенню на 10-15 пунктів свого IQ і зменшенню вдвічі вже через 10 років числа операцій на ЩЗ. Щодо популяції загалом, то звичка вживання йодованої солі захистить від шкідливого впливу на ЩЗ радіоактивного йоду.

Одразу хотілося б відповісти на ймовірні запитання щодо гіпертиреозу. Останній, як встановлено, не має жодного відношення до ліквідації йодного дефіциту, крім одного: це різко знизить уже через декілька років число функціональних автономій із гіперфункцією. Захворювань, при яких протипоказаний прийом йодованої солі, немає. Уникати вживання такої солі рекомендують лише в період підготовки до лікування радіоактивним йодом після видалення ЩЗ із приводу папілярної або фолікулярної карциноми за наявності метастазів.

Останніми роками ми спостерігаємо доволі тривожну тенденцію: багато ефективних профілактичних програм, і навіть обов'язкова вакцинація та збагачення харчових продуктів мікронутрієнтами, зазнають постійних атак із боку надзвичайно агресивно налаштованих груп із вельми своєрідними поглядами. І хоча цих людей очевидна меншість, вони, на жаль, паралізують багато ініціатив,

бенефіціарами яких можуть стати все або принаймні більшість населення. **Тому побоююся, що не тільки окремі індивідууми, а й суспільство в цілому перебуває нині в стані певного когнітивного дисонансу. Проблема в тому, наскільки цей дисонанс вплине на розумові здібності майбутніх поколінь.**

Що можна порадити почати робити прямо зараз? Замініть звичайну сіль йодованою та додавайте її в готові охолоджені страви, щоби йод не випаровувався через нагрівання. Адже доволі складно щодня контролювати споживання денної норми йоду. Україна, як уже було зазначено, залишається однією з небагатьох країн, де відсутній закон про обов'язкове йодування солі. У більш як 140 країнах світу це дієвий метод боротьби з йододефіцитом. Природні джерела йоду – морепродукти, насамперед морська капуста. Жоден інший продукт не містить стільки йоду. Страви для дітей від першого року життя чи тих малюків, які вже перебувають на прикормі, мають бути приготовлені з використанням йодованої солі. Рекомендується також час від часу перевіряти рівень тиреотропного гормону (ТТГ).

Попри те що медицина – стародавня наука, у медичній практиці буває так, що нові методи діагностики й лікування застосовуються нарівні зі старими, а деякі традиційні підходи, які раніше не мали надійного обґрунтування, отримують солідну наукову підтримку. Це нагадує течію води в річці: бурхливу й стрімку в бистрині, повільну вздовж берегів і тиху – у затонах, де на дні можна побачити принесений паводками різноманітний непотріб та сміття, яке час від часу несподівано спливає на поверхню.

Улітку 2018 р. на популярному англомовному інтернет-сайті для лікарів «Medscape» з'явилася інформацію про відклик компанією Westminster Pharmaceutical з аптечної мережі в США препарату гормонів ЩЗ через можливе забруднення сировини, яка виробляється в Китаї. Зрозуміло, що, з огляду на торговельну війну між двома державами, ця публікація викликала численні коментарі. При цьому винуватцем скандалу був не просто фармацевтичний препарат, а «натурпродукт» із ЩЗ свиней, проблема ж виникла внаслідок низької культури заготівлі біологічної сировини на китайських бойнях. Препарати на основі подрібненої та висушеної ЩЗ мають доволі тривалу історію. Так, уперше лікування мікседеми препаратом з екстракту ЩЗ було науково описане в Англії ще в 1891 р., і майже впродовж століття цей засіб широко використовувався в клінічній практиці, аж поки в 1970-80-х рр. не був замінений синтетичним левотироксином (LT4).

Відомо, що в США за кількістю виписаних рецептів (120 млн у 2014 р.) LT4 перебуває на першому місці серед усіх лікарських препаратів, не враховуючи, звісно, тих, які вільно можна придбати в аптеках. На цьому величезному ринку завжди знайдеться місце й такому засобу, як лікарський продукт із висушеної і подрібненої ЩЗ свиней. Причина популярності препарату частково пояснюється абревіатурою «NP», що означає «натуральний продукт». А для певної (і не такої вже маленької) групи споживачів залишається однозначною альтернативою ненависної «хімії». Оскільки в тиреоїдних препаратах, які виробляються з біологічної сировини, присутній не лише тироксин (Т4), але й трийодтиронін (Т3), вони також можуть мати перевагу в пацієнтів із гіпотиреозом і можливим порушенням конверсії Т4 в Т3. Тому «антикварний препарат» отримав у США нове життя.

У 2013 р. було опубліковано подвійне сліпе перехресне рандомізоване дослідження, в якому «натуральний» тиреоїдний препарат (Armor) порівняли із синтетичним LT4 (Syntroid). Цікаво, що автори не виявили суттєвих відмінностей у динаміці зменшення й зникнення симптомів гіпотиреозу і показниках нейрофізіологічних тестів між двома групами. У той же час у пацієнтів на «натурпродукті» маса тіла зменшилася в середньому на 2,86 фунта (1,3 кг) більше проти тих, хто отримував LT4. Після завершення експерименту майже половина (49%) пацієнтів забажала продовжити лікування «натуральним» засобом, 13% – LT4, а 23% не побачили відмінностей між препаратами. Однак у пацієнтів, які лікувалися препаратом зі свинячої ЩЗ, рівні ТТГ і Т3 в крові були достовірно вищі, а вільного й загального Т4 – нижчі в порівнянні з групою на LT4.

Згадаємо, що наприкінці 1980-х рр. більшість пацієнтів із гіпотиреозом використовували тиреоїдні препарати, отримані з ЩЗ тварин. Згодом ці препарати були практично повністю витіснені синтетичним LT4. Аналізуючи думки вчених, слід зазначити, що ризик від застосування «натуральних» тиреоїдних препаратів не більше за такий від призначення невеликих доз Т3 тим пацієнтам, в яких клінічні симптоми гіпотиреозу персистують на тлі лікування LT4.

На мою думку, цей приклад слугує ілюстрацією того факту, що в клінічній практиці можливе співіснування нетрадиційних засобів (а висушена ЩЗ свиней використовувалася ще в Стародавньому Китаї) і сучасних синтезованих препаратів. Водночас необхідно наголосити: потрібен ретельний контроль якості і старовинних, і новітніх лікарських засобів. Наприклад, уміст Т4 і Т3 в препаратах із висушених ЩЗ свиней виробники сьогодні оцінюють методом мас-спектрометрії (а не просто за вмістом йоду, як того вимагає Фармакопея США).

Останніми роками, із розвитком інформаційних технологій і нагромадженням величезного обсягу знань, змінилися вимоги до поняття «хороший лікар». Інформації настільки багато, і з'являється вона настільки швидко з різних джерел, що практично неможливо прочитати кожну нову статтю, вивчити кожний новий факт навіть у рамках однієї спеціальності. Наразі хорошим є не той лікар, хто просто більше знає, а той, хто може знайти кращу інформацію найбільш ефективним шляхом і правильно застосувати її у своїй реальній практиці.

M. Pollak

Вплив метформіну на мікробіоту кишечнику та імунну систему як поле майбутніх досліджень

Історія розвитку метформіну, що вивела його на позиції найбільш застосовуваного засобу для лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу, не була типовим продуманим шляхом розробки ліків. Навпаки, значну роль відіграли інтуїтивне застосування та вивчення робіт середньовічних лікарів-травників. Неочікувані молекулярні механізми дії метформіну були з'ясовані пізніше і дотепер залишаються остаточно не вивченими.

Середньовічне лікування поліурії передбачало застосування екстракту козлятника лікарського (Galega officinalis) [1]. Коли в середині XX ст. розпочали пошук ліків від діабету, було з'ясовано, що активними інгредієнтами цієї рослини виступають гуанідин і галегін. Експерименти показали, що ці речовини здатні зменшувати гіперглікемію, глюкозурію та поліурію, однак клінічне застосування галегіну обмежене його токсичністю. Ці знахідки індукували пошук потенційного глюкозознижувального агента серед бігуанідів – похідних гуанідину. Найкращі показники продемонстрував метформін – диметилбігуанід, який було вперше впроваджено у європейську клінічну практику в 1950-х рр., а в північноамериканську – лише в 1990-х. Попри створення в подальшому кількох різних класів медикаментів для лікування ЦД 2 типу, метформін залишається наріжним каменем терапії цієї хвороби у зв'язку з ефективністю та безпекою. Цей препарат представлений багатьма генериками і є одним із найдешевших протидіабетичних засобів.

Молекулярні мішені

Механізми дії метформіну широко вивчалися [2-5]. Хоча цьому препарату властиві кілька молекулярних мішеней [6, 7], більшість досліджень фокусувалися на респіраторному комплексі I ланцюга переносу електронів [8, 9]. Точний механізм взаємодії між крихітною молекулою бігуаніда та велетенським багатобілковим комплексом не встановлений. Багато більш ранніх лабораторних досліджень були дещо неточними, оскільки головним механізмом називали загальне зниження споживання кисню клітинами. Нещодавнє дослідження виявило активність бігуанідів, у тому числі метформіну, в ізольованих мітохондріях [11] та ізольованому комплексі I [9]. Окисне фосфорилювання гальмують більшість бігуанідів, але існують певні особливості різних речовин стосовно внутрішньоклітинної та мітохондріальної концентрації, а також накопичення в місці дії, що може визначати активність препарату [9].

Більш давні літературні джерела [2, 4, 5] приписували клітинні ефекти пригнічення комплексу I переважно дефіциту АТФ унаслідок зниження інтенсивності окисного фосфорилювання. Цей дефіцит безпосередньо призводить до змін у перебігу АТФ-залежних біохімічних реакцій, а також опосередковано – до активації АМФ-активованої протеїнкінази (ААПК), яка перепрограмовує енергетичний обмін у клітинах у бік зменшення споживання енергії та збільшення виробітки АТФ. Активація ААПК має низку наслідків, зокрема гальмування синтезу жирних кислот та інгібування сигнального шляху механістичної мішені рапаміцину (mTOR) [12], що, своєю чергою, веде до зниження споживання енергії. Однак нещодавно було з'ясовано, що пригнічення комплексу I має додаткові наслідки, пов'язані з накопиченням НАДФ [13].

На рівні організму дія метформіну залежить від ступеня накопичення цієї речовини. Гетерогенність накопичення метформіну в різних органах після перорального прийому є наслідком низки фармакокінетичних чинників, а також відмінностей в експресії транспортерів препарату на поверхні різних клітин [14]. Класичним місцем дії метформіну є печінка, яка після перорального прийому препарату підлягає впливу більшої його концентрації, ніж інші органи, оскільки вміст метформіну в портальній системі перевищує аналогічний показник у системному кровообігу. Енергодефіцит унаслідок гальмування окисного фосфорилювання під дією метформіну зумовлює пригнічення глюконеогенезу в гепатоцитах, спричиняючи зниження викиду глюкози печінкою. Це сприяє зниженню гіперглікемії та, вторинно, гіперінсулінемії. Крім того, існують докази, що метформін знижує окисне фосфорилювання в м'язовій тканині [15], що, ймовірно, має наслідком компенсаторне зростання захоплення глюкози та гліколізу, забезпечуючи корекцію гіперглікемії. Нещодавно також з'явилася зацікавленість впливом метформіну на мікробіоту кишечнику й імунну систему.

Метформін та мікробіота кишечнику

Переконливі докази [19, 20] свідчать, що метформін індукує значимі зміни в мікробіоті кишечнику людини (наприклад, зменшення кількості представників певних підвидів *Intestinibacter*) та відповідному метаболомі (як-от підвищення продукції масляної кислоти). Ці спостереження було зроблено в ході спроб підтвердити та розширити попередні дані стосовно зв'язку складу мікробіоти, ожиріння та ЦД [21-23]. Було виявлено, що на результати деяких попередніх досліджень (наприклад, [24]) могла впливати дія метформіну на мікробіоту кишечнику.

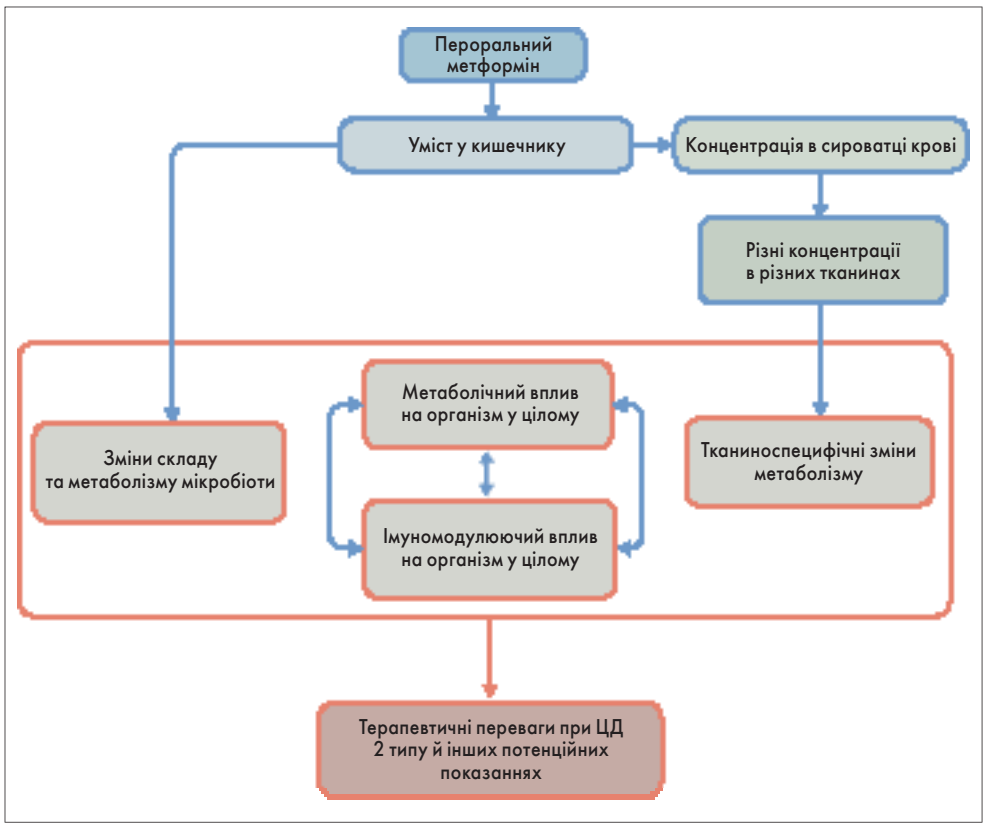


Рис. Системні та шлунково-кишкові ефекти метформіну та можливість їх перетворення на терапевтичні переваги

Механізм цієї дії лишається невизначеним. Було показано, що бігуаніди гальмують комплекс I бактерій аналогічним чином до гальмування комплексу I ссавців [9]. Утім це не є однозначним свідченням того, що вплив метформіну на мікробіоту кишечнику є наслідком інгібування комплексу I та, відповідно, гальмування ланцюга переносу електронів бактеріальних клітин. У бактерій *Caenorhabditis elegans* метформін здатен подовжувати тривалість життя шляхом впливу на метаболізм фолатів, хоча специфічна молекулярна мішень цього впливу наразі не визначена [25]. Відомо, що бігуанідам властива антибактеріальна активність [26], але точні її механізми також не відомі.

Слід зауважити, що концентрація метформіну в просвіті кишечнику може більш ніж у 100 разів перевищувати аналогічний показник у сироватці крові. Це може свідчити про те, що для реалізації впливу на мікробіоту потрібна висока концентрація, досягнути якої в системному кровообігу неможливо [28]. Вміст метформіну в кишечнику залежить від інтенсивності системного всмоктування та часу кишкового транзиту. Біодоступність препарату становить 30-60%, і близько половини спожитої дози визначається в фекаліях, хоча обидва ці показники характеризуються значною індивідуальною варіабельністю. Таким чином, ступінь впливу на кишкову флору визначається чинниками з боку організму-хазяїна.

Враховуючи докази, що індивідуальні особливості складу мікробіоти кишечнику можуть бути пов'язані з ризиком ожиріння та ЦД [18], цікавим є визначення ступеня впливу кишкових ефектів препарату (які включають зміни мікробіоти, але не обмежуються ними) на терапевтичні переваги. Докази того, що препарати метформіну з низьким рівнем всмоктування також мають глюкозознижувальний ефект [16, 29] свідчать про те, що хоча б частково терапевтичні впливи цього препарату є наслідком дії в шлунково-кишковому тракті.

Як препарат, який діє лише в межах кишечнику, може впливати на системний обмін вуглеводів? З порушенням толерантності до глюкози пов'язані специфічні профілі мікробіоти [30]. Зміни останньої можуть впливати на метаболом кишечнику, в тому числі на виробітку масляної й оцтової кислот [24, 31]. Своєю чергою, ці метаболіти впливають на інсулінорезистентність організму-хазяїна та, відповідно, на контроль глікемії. Мікробіота кишечнику також модифікує обмін глюкагоноподібного пептиду-1. Наприклад, зменшення вмісту лактобацил асоціюється з резистентністю до останнього внаслідок змін подукції оксиду азоту кишковими нейронами [32].

Слід, однак, зауважити, що метформін здатен впливати й на системний обмін вуглеводів через шлунково-кишкові механізми, не пов'язані з мікробіотою. Такими механізмами є зміни фізіології жовчних кислот і гормонів кишечнику [27], а також гальмування глюконеогенезу в печінці під дією дуоденальної ААПК [33].

Метформін та імунна система

Клінічний досвід не надав доказів значимого впливу метформіну на функцію імунної системи, оскільки ні імунодефіцит, ні аутоімунні реакції не є його побічними ефектами. Хоча в клінічних дослідженнях дії метформіну на імунітет також не виявлено, лабораторні дослідження продемонстрували низку імуномодулюючих ефектів [34-45].

Було показано, що ААПК впливає на ефекторні відповіді Т-лімфоцитів [34]. Таким чином, наведені раніше докази того, що метформін гальмує

окисне фосфорилювання, спричиняючи активацію ААПК, можуть пояснювати вплив цього препарату на імунні функції. Хоча здатність метформіну впливати на імунну систему шляхом зміни енергообміну клітин, які її утворюють, встановлена, залишається невідомим, на які субпопуляції імунних клітин найбільш виражено діє препарат і яким буде його ефект у різних клінічних ситуаціях. Нещодавні онкоімунологічні дослідження свідчать про активацію імунних функцій під дією метформіну [36-38], натомість випробування в інших галузях (при туберкульозі, розсіяному склерозі) демонструють протизапальний вплив [40-45].

Експеримент, в якому порівнювали ефективність метформіну як протипухлинного препарату в інтактних мишей і мишей з імунодефіцитом [36], продемонстрував його потужну протипухлинну активність у тварин із робочою імунною системою за рахунок збільшення кількості CD8-лімфоцитів, що інфільтрують пухлину. Ця активність була опосередкована впливом на ААПК. У лабораторному дослідженні також були отримані докази підсилення протипухлинного імунітету під дією іншого бігуаніда фенформіну [37], проте в цьому випадку бігуанід покращував функціонування імунної системи шляхом пригнічення гранулоцитарних супресорних клітин мієлоїдного походження. У лабораторній моделі вплив метформіну на імунну пам'ять асоціювався з покращенням ефективності протипухлинної вакцини зі значним зростанням виживаності організму-хазяїна [35]. Перспективами подальших досліджень є встановлення клінічної цінності отриманих даних, з'ясування механізму дії метформіну та виявлення дозозалежності зв'язку.

Хоча наведені вище результати досліджень дозволяють припустити, що імуномодулююча дія бігуанідів може бути підґрунтям протипухлинної активності, є важливі застереження. По-перше, деякі моделі [4, 46] продемонстрували гальмування пухлинного росту під дією бігуанідів у мишей з імунодефіцитом, що може свідчити про включення в роботу механізмів, відмінних від імуномодуляції. По-друге, має бути доведена значимість проведених доклінічних досліджень для клінічної медицини, оскільки, незважаючи на багатообіцяючі доклінічні дані [47], перше рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження застосування метформіну в лікуванні раку підшлункової залози не змогло довести переваг цього препарату над плацебо [48].

Окремі дослідження свідчать про те, що в певних умовах метформін може виступати протизапальним чи імуносупресивним агентом. Так, в експерименті було отримано потужні докази на користь того, що метформін може пригнічувати запалення, яке асоціюється зі старінням [40] і раковими пухлинами [41]. В обох випадках було зафіксовано зменшення активації ядерного фактора κB (nuclear factor κB, NF-κB) із відповідним зниженням секреції прозапальних цитокінів. Однак точний молекулярний механізм дії метформіну, що веде до інгібування NF-κB, ще потребує визначення. В експериментальному дослідженні також продемонстровано гальмування метформіном вродженої імунної відповіді на грибкову інфекцію ААПК-залежним шляхом [42], але клінічна цінність цього спостереження не відома.

У пілотному клінічному дослідженні за участю пацієнтів із розсіяним склерозом було показано, що метформін зменшує запалення в центральній нервовій системі та покращує прогноз хвороби [43], проте ці дані потребують підтвердження. Показано, що метформін здатен впливати на метаболізм CD4-лімфоцитів і зменшувати вираженість аутоімунних реакцій, покращуючи перебіг системного червоного вовчака в експериментальній моделі [44]. Метформін також зменшує запалення, асоційоване з туберкульозом легень [49], але для встановлення клінічної важливості цих даних необхідні подальші дослідження.

Як поєднати вражаючі та різноманітні впливи метформіну на імунну систему, виявлені в експерименті, і клінічний досвід, який не продемонстрував явних імуномодулюючих ефектів препарату? Більшість клінічних досліджень функцій імунної системи в осіб, які вживають метформін, наприклад [50], застосовували відносно прості кінцеві точки на кшталт рівня С-реактивного протеїну. Хоча було виявлено зниження цього неспецифічного запального маркера під впливом метформіну, клінічна цінність цієї знахідки невідома. Імовірно, дія метформіну на імунну систему залежить від вихідного стану останньої. Наприклад, якщо певні аутоімунні хвороби асоціюються з експресією транспортерів метформіну на поверхні імуноефекторних клітин, наслідки його прийому можуть відрізнятися від таких у пацієнтів із ЦД 2 типу, які лікуються цим препаратом. Таким чином, наразі невідомо, чи можуть бути важливими в клінічних умовах дані, отримані експериментальним шляхом.

Висновки

Метформін забезпечує низку клінічних переваг десяткам мільйонів людей із ЦД 2 типу. Лабораторні дослідження, розпочаті через кілька декад після схвалення цього препарату для лікування діабету, продовжують з'ясовувати механізми його дії. Як показано на рисунку, метформін чинить вагомий вплив на шлунково-кишковий тракт, оскільки концентрація препарату в просвіті кишечнику значно перевищує концентрацію в крові. Ці шлунково-кишкові ефекти мають як місцеві, так і системні наслідки, в тому числі вплив метформіну, що всмоктався, на класичні (печінка) та нещодавно виявлені (імунна система, новоутворення) мішені. Дія метформіну на мікробіоту й імунну систему дозволяє потенційно застосовувати препарат не лише в лікуванні діабету, а й в онкології та геронтології [51-53]. Завданням майбутніх досліджень є визначення клітинної фармакокінетики метформіну та встановлення клінічної цінності наявних лабораторних досліджень [14].

Pollak M. The effects of metformin on gut microbiota and the immune system as research frontiers. Diabetologia, 2017; 60: 1662-1667.

Переклала з англ. ***Лариса Стрільчук***

ПЕРЕДПЛАТА НА 2020 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України на 2020 рік у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28.

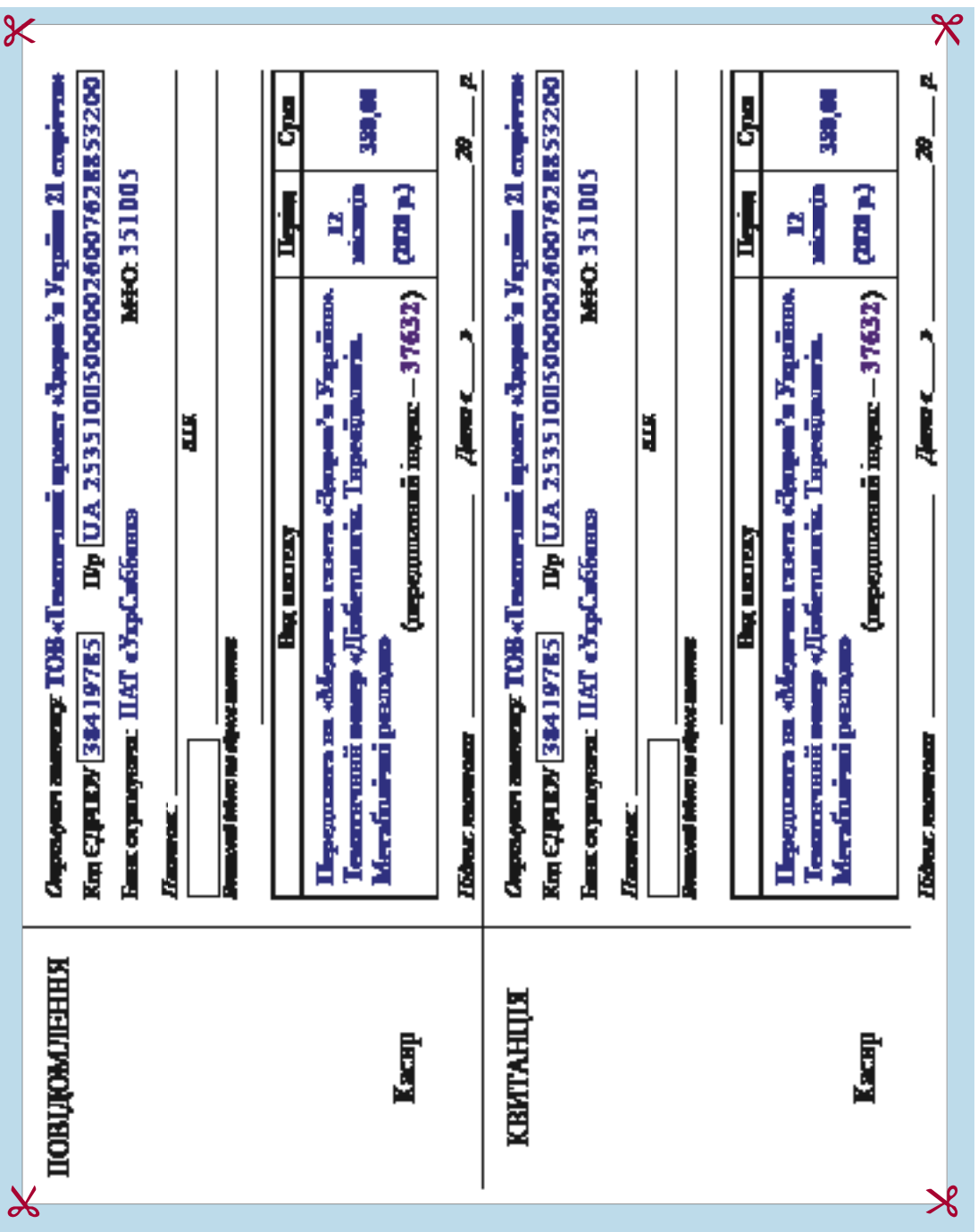
Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати – 380,00 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 UA 253510050000026007628853200 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. Генерала Шаповала, 2
Телефон відділу передплати (044) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com



Edward S. Bliss, Eliza Whiteside

Кишечно-мозговая ось, микрофлора кишечника и их связь с развитием ожирения

Ожирение – это глобальная эпидемия, представляющая значительную социоэкономическую проблему для систем здравоохранения. Она особенно актуальна в таких странах, как Австралия, США, Великобритания и Канада. Ожирение развивается вследствие нарушения баланса между потребляемой и расходуемой энергией, когда объем потребляемой энергии превышает объем расходуемой. Современные неинвазивные методы лечения в борьбе с ожирением малоэффективны, демонстрируя, что это более многогранное и комплексное состояние, чем считали раньше. Это привело к увеличению количества исследований энергетического гомеостаза и к открытию системы двунаправленной связи, известной как кишечно-мозговая ось.

Кишечно-мозговая ось включает в себя различные нейрогуморальные компоненты, которые позволяют кишечнику и мозгу поддерживать связь друг с другом. Эту связь обеспечивают локальные паракринные и/или эндокринные механизмы, включающие множество гастроинтестинальных пептидов, продуцируемых эндокринными клетками кишечника. Среди этих пептидов – глюкагоноподобный пептид-1, холецистокинин, пептид YY, панкреатический полипептид и оксинтомодулин. Нервная система (в частности, энтеральная нервная система и блуждающий нерв) тоже участвует в передаче информации по кишечно-мозговой оси. Выявляют доказательства того, что кишечная микрофлора (комплексная экосистема, находящаяся в желудочно-кишечном тракте) может влиять на массу тела посредством взаимосвязанных механизмов (накопления энергии, передачи сигнала короткоцепочечными жирными кислотами, изменения поведения хозяина, контроля его насыщения и модулирования воспалительного ответа).

В этом обзоре рассмотрим кишечно-мозговую ось, микрофлору кишечника, связь между этими элементами и роль, которую каждый из них играет в активации и регулировании энергетического обмена и развитии ожирения.

Ожирение: растущая проблема

Ожирение – это одна из самых быстрораспространяющихся эпидемий, представляющих проблему для зарубежных систем здравоохранения, в особенности развитых стран – Австралии, США, Великобритании и Канады. В 1970-е годы избыточная масса тела и ожирение не были распространены, и менее 15% австралийцев входили в эти категории (Hayes et al., 2017). К 1995 году доля лиц с избыточной массой тела и ожирением увеличилась приблизительно до 20% (Tolhurst et al., 2016; Hayes et al., 2017). Сейчас Австралия находится на первом месте в мире по распространенности избыточной массы тела и ожирения: 63,4% взрослых и 29,5% детей и подростков до 17 лет имеют избыточную массу тела (Grima, Dixon, 2013; Tolhurst et al., 2016). 44,5% взрослых и 70,1-91,7% лиц до 17 лет не имеют необходимого минимума ежедневной физической активности и примерно 40% ежедневно употребляют фаст-фуд. Такая избыточно калорийная диета, богатая насыщенными жирами, трансжирами и простыми углеводами, получила название западной (Tolhurst et al., 2016).

Причиной ожирения является отложение жиров из-за дисбаланса между потреблением пищи и расходом энергии, когда потребление пищи превышает энергозатраты. Исходя из этого упрощенного определения, ожирение – это следствие сложного комплекса генетических, диетических, социоэкономических, психологических и экологических факторов. Такое определение упрощает понимание ожирения и борьбу с ним как комплексным заболеванием (Moran, Shanahan, 2014; Bauer et al., 2016).

При ожирении наблюдается увеличение количества жировой ткани, развитие неспецифического воспаления, дисбактериоза и гормонального дисбаланса, повышение нейрогенного тонуса (Buhmann et al., 2014; Moran, Shanahan, 2014; Bauer et al., 2016). Эти факторы приводят к развитию коморбидной патологии (табл. 1), которая в свою очередь увеличивает частоту летальных исходов. Факторы, способствующие развитию ожирения, а также связанные с ними расходы (превышающие 8 млрд долларов США в год только в Австралии) и неэффективность неинвазивных методов лечения ожирения привели к увеличению числа исследований, направленных на улучшение подходов к снижению массы тела (Grima, Dixon, 2013; Buhmann et al., 2014). В настоящее время бариатрические операции, такие как желудочное шунтирование Roux-en-Y, лапароскопическая рукавная гастрэктомия и лапароскопическое бандажирование желудка, являются наиболее эффективными методами увеличения и поддержания потери массы тела в долгосрочной перспективе. Тем не менее причина успеха бариатрических операций пока не ясна. Предполагается, что ключом к пониманию этого явления могут стать изменения в системной и локальной концентрациях пептидов, продуцируемых кишечником, изменение ответа в местах их действия, а также изменения функционирования блуждающего нерва и, соответственно, в сигналах, поступающих в головной мозг (Santo et al., 2016; Yavuz et al., 2017). Эта идея легла в основу большого числа исследований о взаимодействии между центральной нервной системой (ЦНС), желудочно-кишечным трактом (ЖКТ; а с недавних пор и микрофлорой кишечника) и энергетическим гомеостазом. В этом обзоре внимание сосредоточено на исследовании связи между компонентами оси «кишечник – мозг – микрофлора», а также роли, которую каждое из звеньев оси играет и в активации, и в регуляции энергетического обмена, приводя к развитию ожирения.

Таблица 1. **Коморбидная патология при ожирении в разных системах организма**

Система организма	Коморбидная патология	Исследование
Сердечно-сосудистая	Инсульт Инфаркт миокарда Стенокардия Ишемическая болезнь сердца Сердечная недостаточность Артериальная гипертензия Тромбоз глубоких вен Эмболия легочной артерии Дислипидемия	Wilson et al., 2002; Stein et al., 2011; Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration et al., 2014; Writing Group et al., 2014; Klovaite et al., 2015; Aune et al., 2016
Пищеварительная	Неалкогольная жировая болезнь печени Заболевания желчного пузыря и поджелудочной железы Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Рак печени, пищевода, желчного пузыря, колоректальный рак	Chen et al., 2012; Eslick, 2012; Stinton and Shaffer, 2012; DiBaise, Foxx-Orenstein, 2013
Эндокринная	Инсулинонезависимый сахарный диабет Гестационный сахарный диабет Синдром поликистозных яичников	Flegal et al., 2007; Arendas et al., 2008; Yang et al., 2008
Мочеполовая	Хроническая болезнь почек Нефролитиаз Рак почек, предстательной железы Недержание мочи Эректильная дисфункция Скрытый половой член	Bump et al., 1992; Esposito et al., 2004; Ejerblad et al., 2006; Flegal et al., 2007; Polednak, 2008; Munkhaugen et al., 2009; Pestana et al., 2009; Stinton, Shaffer, 2012; Grima, Dixon, 2013
Дыхательная	Синдром обструктивного сонного апноэ Синдром ожирения-гиповентиляции Астма Хроническая обструктивная болезнь легких	Guerra et al., 2002; Steuten et al., 2006; Eisner et al., 2007; O'Donnell et al., 2014
Опорно-двигательная	Остеоартрит Поражения межпозвоночных дисков, поясничная боль Поражения сухожилий, фасций и суставных хрящей Поражения стопы Нарушение мобильности	Molenaar et al., 2008; Tukker et al., 2009; McAdams DeMarco et al., 2011; Grima, Dixon, 2013
Репродуктивная	Нарушения менструального цикла Осложнения беременности (выкидыш, внутриутробная гибель плода) Пороки развития Бесплодие Рак грудной железы (постменопаузальный), эндометрия, яичника	Bianchini et al., 2002; Arendas et al., 2008; Polednak, 2008; Grima, Dixon, 2013
Нервная (в том числе высшие нервные функции)	Деменция Депрессия Нарушения пищевого поведения Снижение качества жизни Психологическая стигматизация, снижение самооценки	Beydoun et al., 2008; Molenaar et al., 2008; Grima, Dixon, 2013; Hilbert et al., 2014
Покровная	Увеличение потоотделения Снижение активности регенеративных процессов Стрии Целлюлит Гиперпигментация Опрелость Лимфедема	Loffler et al., 2002; Yosipovitch et al., 2004, 2007
Иммунная	Поражения лимфоидной ткани Нарушения развития лейкоцитов, их фенотипов и профиля активности Снижение иммунитета Снижение эффективности вакцин Увеличение уровня провоспалительных маркеров (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли)	Ghanim et al., 2004; Bremer et al., 2011; Kanneganti, Dixit, 2012; Sheridan et al., 2012

Кишечно-мозговая ось: связь кишечника и мозга

Кишечно-мозговая ось – это комплексная нейрогуморальная связующая система, необходимая для поддержания метаболического гомеостаза. Ее элементами являются ЦНС, энтеральная нервная система (ЭНС), вегетативная нервная система (ВНС) и относящиеся к ней симпатические и парасимпатические ветви, нейроэндокринная и иммунная системы, а также кишечная микрофлора (Grenham et al., 2011). Связь между компонентами оси осуществляется посредством преобразования сенсорной информации в нейронные, гормональные и иммунные сигналы, передающиеся от ЦНС к кишечнику и обратно (Mayer et al., 2015). Хотя выявляют все больше доказательств того, что изменения иммунной системы в кишечнике влияют на энергетический гомеостаз, большинство признанных эффектов оси является следствием работы нейронных и гормональных сигналов в кишечнике, так как ЖКТ обладает более чем 500 млн нейронов и может продуцировать большое количество гормонов (Monje, 2017). Из-за высокой иннервации ЖКТ питательные вещества перед всасыванием могут способствовать отправке в ЦНС сигналов об их калорийности и содержании макронутриентов через специфические сенсорные механизмы, расположенные по всему ЖКТ (Hamr et al., 2015). Эти сигналы в дальнейшим передаются в разные области головного мозга, такие как ствол мозга и гипоталамус. Более высокая обработка сигналов в этих центрах позже инициирует ряд реакций, которые приводят как к острым, так и к хроническим изменениям в потреблении и расходе энергии. Это позволяет поддерживать метаболический гомеостаз до и после приема пищи (Buhmann et al., 2014).

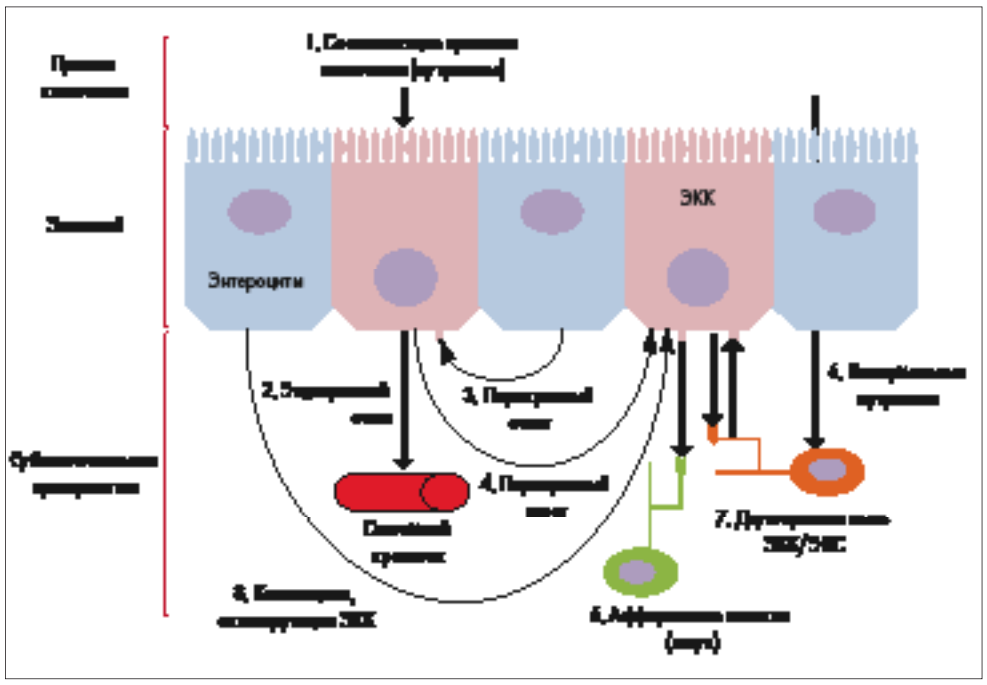


Рис. 1. Функции и связи эндокринных клеток кишечника. Внутриклеточный метаболизм и активация хеморецепторов, расположенных на апикальной клеточной мембране ЭКК, приводят к поступлению в клетку кальция, который индуцирует синтез и высвобождение гормонов кишечника в субэпителиальное пространство (1, 4; Psichas et al., 2015). Разные гормоны, полученные из кишечника, синтезируются и секретируются в ответ на вещества в его просвете и систематически высвобождаются из ЭКК, чтобы воздействовать на различные ткани организма, такие как мозг, через метаболический, местный, паракринный (3) и/или эндокринный (2) механизмы, а также активировать афферентные нейроны, иннервирующие стенку ЖКТ (5-8; Psichas et al., 2015). Кроме того, нарушения связи ЭКК и ЭНС могут быть результатом прямого всасывания питательных веществ в кишечнике (7). Продуцирование микрофлорой короткоцепочечных жирных кислот, которые впоследствии могут быть использованы колоноцитами в качестве источника энергии, может активировать ЭКК, что будет способствовать повышению кишечно-мозговой активности (8)

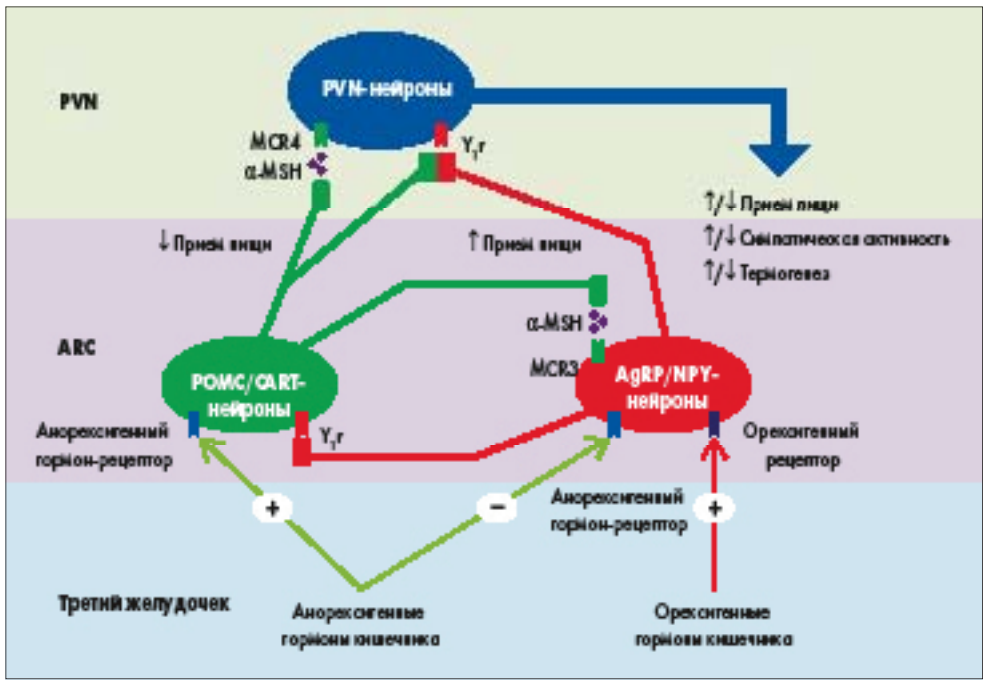


Рис. 2. Предлагаемый механизм энергетического гомеостаза внутри гипоталамуса. PVN – паравентрикулярное ядро; ARC – дугообразное ядро; MCR4 – рецептор меланокортина 4; α-MSH – α-меланокортинстимулирующий гормон; MCR3 – рецептор меланокортина 3; Y1r – рецептор нейропептида Y1 типа; POMC – проопиомеланокортин; CART – транскрипт, регулируемый кокаином и амфетамином; NPY – нейропептид Y; AgRP – агутиподобный белок

Гормоны кишечника высвобождаются из эндокринных клеток кишечника (ЭКК). Они инициируют большинство сигналов внутри кишечно-мозговой оси в ответ на воздействие питательных веществ перед их всасыванием. Эти клетки находятся в эпителии ЖКТ, и апикальные мембраны многих из них покрыты микроворсинками, непосредственно контактирующими с содержимым просвета ЖКТ (Gribble, Reimann, 2016). Схема работы ЭКК представлена на рисунке 1.

Переваривание и всасывание в основном происходят в желудке и тонком кишечнике, поэтому эти органы высокоиннервированы: они являются первичными участками, ответственными за определение содержания питательных веществ в поступающем пищевом комке. За иннервацию этих органов отвечают блуждающий и внутренностные нервы (Bauer et al., 2016). Здесь количество афферентных волокон превосходит количество эфферентных волокон, что указывает на фундаментальную роль нейронной передачи сигналов от кишечника в мозг (Prechtl, Powley, 1990; Berthoud et al., 1995). Волокна блуждающего нерва подходят к собственным пластинкам кишечных ворсинок, имеют окончания на базолатеральной мембране эндокринных клеток кишечника и экспрессируют рецепторы к гормонам кишечника, таким как грелин, лептин, холецистокинин, глюкагоноподобный пептид-1 (GLP1) и пептид YY (PYY). Активация рецептора приводит к последующей нейронной активации (Dockray, 2013). Кроме того, нейроны ЭНС, обладающие рецепторами для разных гастроинтестинальных гормонов, могут косвенно активировать волокна блуждающего и внутренностных нервов (Almato et al., 2010; Richards et al., 2014). В то время как ЭНС контролирует кишечную функцию локально через рефлекторные действия, нельзя не отметить ее роль в передаче сигналов о питательных веществах афферентным волокнам блуждающего нерва, что способствует работе кишечно-мозговой оси (Costa et al., 2000; Sayegh et al., 2004). Нейроны ЭНС расположены проксимально как относительно ЭКК, так и относительно окончаний афферентных нервов; они стимулируются введением питательных веществ в кишечник и активируют афферентные волокна блуждающего нерва в кишечнике (Sayegh et al., 2004; Ritter, 2011). Хотя точный механизм работы ЭНС не выяснен, а мнение о том, что ЭНС работает независимо от ЦНС, все еще превалирует, согласно результатам этих исследований очевидно, что нейронный сигнал в кишечно-мозговой оси возникает из-за гормональной секреции кишечника, вызванной поступлением питательных веществ.

При приеме пищи сенсорная информация поступает по афферентным волокнам блуждающего нерва и/или соматосенсорной системе в ядро одиночного пути (nucleus tractus solitarii – NTS). Так, афферентные волокна блуждающего нерва сходятся в NTS дорсального вагального комплекса внутри ствола мозга, а соматосенсорные афферентные волокна образуют синапсы с нейронами пограничной зоны заднего рога спинного мозга, которые затем проецируются в NTS (Zittel et al., 1994; Schwartz et al., 2000). NTS, в свою очередь, собирает и доставляет сигналы из ЖКТ в гипоталамус (Craig, 1996; Schwartz et al., 2000). При использовании c-Fos-a-маркера, выявляющего повышенную активность нейронов (Zittel et al., 1994), был обнаружен рост его экспрессии в NTS во время всасывания пищи в ЖКТ. В то же время введение высокой дозы нейротоксина капсаицина уменьшало экспрессию c-Fos-a-маркера и блокировало связь кишечника с мозгом через блуждающий нерв (Moennikes et al., 1997). Кроме того, в исследовании Campos и соавт. (2013) утверждалось, что нейроны NTC стимулировались афферентными волокнами блуждающего нерва путем активации рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA-рецепторы) в афферентных окончаниях. Впоследствии это приводило к высвобождению нейромедиаторов путем фосфорилирования внеклеточных сигнальных киназ 1/2 и синапсина 1. Babic и соавт. (2009) установили, что другие нейроны NTC активируются через афферентные волокна блуждающего нерва, стимулирующие проопиомеланокортиновые (ПОМК) и катехоламинергические нейроны. Считалось, что эти нейроны NTC участвуют в сообщении о насыщении через сигнальные меланокортиновые рецепторы внутри гипоталамуса (рис. 2). Интересно, что недостаточность меланокортинового рецептора 4 типа способствует развитию ожирения (Farooqi et al., 2003). Более углубленные исследования механизмов взаимодействий различных рецепторов и нейронов могут привести к более точному пониманию того, как нейроны NTC способствуют энергетическому гомеостазу. Кроме того, выявление стимуляции ПОМК и катехоламинергических нейронов через волокна блуждающего нерва, а также наличия NMDA-рецепторов в NTS может помочь понять связь между потреблением пищи и модификациями поведения, учитывая то, что эти нейроны высвобождают нейромедиаторы, ассоциированные с возбуждением, мотивацией и эмоциями (например, дофамин).

Нейроны NTS заканчиваются в нескольких более высоких центрах головного мозга, включая систему меланокортина, в которую входит гипоталамус (Suzuki et al., 2012). Гипоталамус выполняет фундаментальную роль интеграции периферических гуморальных сигналов, которые передают информацию о потреблении питательных веществ и энергозатратах, а также информацию из NTS и других областей мозга (Bauer et al., 2016). Особую роль в пищевом поведении играют дугообразное, паравентрикулярное, вентромедиальное и дорсомедиальные ядра гипоталамуса, а также латеральный отдел гипоталамуса (Cone et al., 2001; Suzuki et al., 2012). Эти зоны объединены сетью, регулирующей энергетический гомеостаз. Большинство исследований было сосредоточено на изучении дугообразного ядра и его участия в поддержании энергетического гомеостаза (Suzuki et al., 2012; Buhmann et al., 2014). Следовательно, необходимо изучение роли остальных зон гипоталамуса в пищевом поведении и регулировании энергетического гомеостаза. Впрочем, ясно, что чувствительность к питательным веществам появляется в ЖКТ и вызывает множество нейронных и/или гуморальных ответов, которые вносят основной вклад в работу кишечно-мозговой оси, участвующей в регуляции энергетического баланса.

Дугообразное ядро отвечает на периферические и центральные сигналы об аппетите через тщательно регулируемое выделение нейромедиаторов из двух групп нейронов: ПОМК и нейронов, связанных с агутиподобным (AgRP) пептидом. AgRP-нейроны, расположенные в медиальной части дугообразного ядра, выбрасывают ингибирующие нейромедиаторы – AgRP и нейропептид Y (NPY; Cone et al., 2001; Suzuki et al., 2012). Эти нейромедиаторы стимулируют голод и аппетит, а также уменьшают расход энергии. Это увеличивает потребление пищи и способствует набору массы тела (Dryden et al., 1995; Ollmann et al., 1997; Enriori et al., 2007). ПОМК-нейроны в латеральной части дугообразного ядра выбрасывают проопиомеланокортин, который стимулирует выделение альфа-меланоцитстимулирующего гормона (α-MSH) и CART (cocaine-amphetamine-regulated transcript)-пептида (Suzuki et al., 2012). Эти нейромедиаторы являются антагонистами AgRP и NPY, уменьшают аппетит и ощущение голода, что снижает потребление пищи, а также стимулируют увеличение расхода энергии. Все эти факторы способствуют потере массы тела (Cowley et al., 2001; Nakhate et al., 2011). Энергетический гомеостаз зависит от сбалансированной работы этих двух групп нейронов.

Регуляторные механизмы гипоталамуса усложняются за счет того, что на дугообразное ядро напрямую влияют гастроинтестинальные гормоны, количество которых увеличивается после приема пищи (van der Kooy, 1984). Дугообразное ядро и NTS находятся в зоне мозга, где гематоэнцефалический барьер проницаем. Эта зона называется самым задним полем (area postrema – AP). Повреждение AP и ваготомия уменьшают действие гастроинтестинальных гормонов. Это свидетельствует о том, что высвобождение этих гормонов в системный кровоток напрямую влияет на указанную зону (van der Kooy, 1984; Date et al., 2002).

Гастроинтестинальные гормоны и роль кишечно-мозговой оси в энергетическом гомеостазе

Рассмотрев связи с ЦНС, проанализируем роль желудка в потреблении питательных веществ. Желудок – один из первых органов, откуда поступают сигналы в меланокортиновую систему. Когда пищевой комок попадает в ЖКТ, желудок растягивается, сигнализируя мозгу о необходимости прекращения приема пищи. Поступление пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку происходит при расслаблении пилорического сфинктера. Как только питательные вещества попадают в двенадцатиперстную кишку, скорость опорожнения желудка уменьшается, что увеличивает его растяжение и ограничивает количество потребляемой пищи.

Скорость опорожнения желудка снижается при активации блуждающего нерва и высвобождении гормонов кишечника, таких как холецистокинин (CCK), PYY и GLP1 (Cooke, Clark, 1976; Talsania et al., 2005; Suzuki et al., 2012). Этот механизм обратной связи был продемонстрирован в исследовании Davis и Smith (1990), которые установили, что потребление пищи при повторном кормлении у крыс уменьшается в течение 6 мин после первого

Продолжение на стр. 26.

Edward S. Bliss, Eliza Whiteside

Кишечно-мозговая ось, микрофлора кишечника и их связь с развитием ожирения

Продолжение. Начало на стр. 24.

кормления, предотвращая переедание. Phillips и Powley (1996) продемонстрировали на крысах, используя физиологический раствор вместо пищевых продуктов, что именно растяжение желудка, а не содержание питательных веществ в пищевом комке, вызывает сигнал обратной связи, прекращающий чрезмерное потребление, и что для его развития требуется менее чем 3 мин. Эти исследования показывают, что иннервирующие желудок нейроны экспрессируют механорецепторы, которые активируются растяжением желудка, способствуют передаче ограниченной информации в мозг и участвуют в регулировании питания и долгосрочного энергетического гомеостаза (Bauer et al., 2016). Поступают также новые данные о содержании в желудке вкусовых рецепторов. Они могут противоречить результатам предыдущих исследований о природе сенсорной информации, транслируемой в ЦНС, и о том, как ЦНС интегрирует эту информацию и передает ее остальной части кишечника (Young et al., 2009; Depoortere, 2014). Классические исследования, впрочем, демонстрируют, что ложный прием пищи (процесс, при котором пищевые продукты, поступающие в желудок, не попадают в тонкую кишку, а сразу в толстую кишку или удаляются непосредственно из желудка) замедляется с помощью инфузии кишечного питательного вещества. Тем самым доказывается, что питательные вещества в кишечнике могут подавлять потребление пищи независимо от опорожнения желудка и передачи информации на кишечно-мозговую ось с помощью нейрогуморальных механизмов (Gibbs et al., 1981; Reidelberger et al., 1983).

Далее рассмотрим роль гормонов кишечника в качестве контролеров приема пищи в отношении энергетического гомеостаза (табл. 2; Sakata, Sakai, 2010; Dimitriadis et al., 2011; Jones et al., 2012; Pan et al., 2014).

Холецистокинин

ССК – желудочно-кишечный гормон, связь которого с контролем аппетита установлена первой. Он секретируется эндокринными клетками в двенадцатиперстной и тощей кишке после приема пищи (Gibbs et al., 1973). Высвобождение ССК стимулируется потреблением жиров и белков, а его концентрация увеличивается в течение 15 мин после приема пищи (Lieverse et al., 1995; Buhmann et al., 2014). ССК имеет короткий период полураспада (в течение нескольких минут) и, следовательно, – ограниченное время воздействия на рецепторы ССК-1 и ССК-2, расположенные в тканях ЖКТ и ЦНС, например, в блуждающем нерве, NTS и гипоталамусе (Buhmann et al., 2014; Lo et al., 2014). ССК увеличивает моторику ЖКТ и желчного пузыря и их секрецию в дополнение к тому, что играет значительную роль в инициации контроля кишечно-мозговой осью потребления пищи, расхода энергии и использования глюкозы (Cheung et al., 2009; Suzuki et al., 2012). Периферическое введение ССК в ходе исследований на животных показывает его дозозависимый эффект относительно регуляции потребления пищи. Введение антагонистов рецепторов ССК-1 в сочетании с потреблением жирных кислот и белков препятствует стимуляции афферентных волокон блуждающего нерва в тонкой кишке и регуляторному влиянию ССК на потребление пищи (Calingasan et al., 1992; Cox et al., 1996; Duca, Yue, 2014). Следовательно, ССК является специфическим медиатором насыщения жирами и белками. Дозы ССК, повторно попадающие в общий кровоток, и спонтанное всасывание ССК во время еды уменьшают количество потребляемой пищи. Впрочем, со временем толерантность организма к ССК повышается, а количество и частота приема пищи увеличиваются (Kopin et al., 1999; Buhmann et al., 2014). Этот десенсибилизирующий эффект может объяснить неудачные попытки использовать ССК-производные гормоны, такие как GI 181771X, для уменьшения массы тела (Castillo et al., 2004; Kim et al., 2011).

ССК оказывает влияние на обмен глюкозы – он увеличивает активацию блуждающего нерва, который, в свою очередь, индуцирует NDMA-нейроны NTS для проведения сигналов в печень для снижения глюконеогенеза (Rasmussen et al., 2012).

Глюкагоноподобный пептид-1

GLP1 представляет собой нейропептид, продуцируемый преимущественно эндокринными клетками подвздошной и толстой кишки в ответ на потребление углеводов, липидов и/или белков (Elliott et al., 1993; Adam, Westerterp-Plantenga, 2005). Он синтезируется посредством посттрансляционного процессинга препроглюкагона в ЦНС и ЖКТ, а затем активирует рецепторы GLP1 (тип GPCR, экспрессируемый в ЦНС, ЖКТ и поджелудочной железе; Larsen et al., 1997; Yamato et al., 1997). Введение GLP1 стимулирует центры сытости в мозге, в частности дугообразные, паравентрикулярные ядра, NTS и AP, для уменьшения ощущения голода (Larsen et al., 1997; Abbott et al., 2005). Следовательно, GLP1 считается ключевым фактором, приводящим к насыщению. Он синтезируется и высвобождается в течение 15 мин после приема пищи. Это представляет особый интерес, если учитывать то, что кишечные L-клетки (эндокринные клетки, которые его выделяют) расположены дистально в подвздошной кишке (Elliott et al., 1993; Bauer et al., 2016).

Таблица 2. **Места синтеза, функции и изменения системной концентрации разных кишечных гормонов при ожирении и после бариатрического вмешательства**

Гормон	Тип энтероцита	Основная локализация	Функция	Системная концентрация (при ожирении)	Системная концентрация (после бариатрической операции)
ССК	I-клетки	Двенадцатиперстная кишка, тощая кишка	Опорожнение желудка ↓ Поджелудочная секреция ↑ Ощущение насыщения ↑	Неясно	Без изменений
GLP1	L-клетки	Подвздошная кишка	Секреция инсулина ↑ Пролиферация β-клеток ↑ Экспрессия генов β-клеток ↑ Ощущение насыщения ↑ Секреция соляной кислоты ↓ Опорожнение желудка ↓ Апоптоз ↓	↓	↑
PYY	L-клетки	Подвздошная кишка	Секреция соляной кислоты ↓ Поджелудочная и кишечная секреция ↓ Моторика ЖКТ ↓ Ощущение насыщения ↑	↓	↑
Панкреатический полипептид	F-клетки	Поджелудочная железа	Опорожнение желудка ↓ Уровень лептина (белая жировая ткань) ↓ Ощущение насыщения ↑	↓	Без изменений
Оксинтомодулин	L-клетки	Подвздошная кишка	Опорожнение желудка ↓ Секреция соляной кислоты ↓ Уровень глюкозы крови ↓ Секреция инсулина ↑ Потребление энергии ↑ Ощущение насыщения ↑	↓	Неясно
Серотонин	Энтерохромаффинные клетки	Разные области	Сокращения кишечника ↑ Моторика кишечника ↑ Ощущение тошноты ↑/↓ Синтез оксида азота ↑ Интенсивность всасывания ↑ Влияет на разные неврологические и психологические процессы	Неясно	Неясно
Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид	K-клетки	Двенадцатиперстная кишка, тощая кишка	Секреция инсулина ↑ Пролиферация β-клеток ↑ Ощущение насыщения ↑ Активность липопротеинлипазы ↑ Отложение жировой ткани ↑ Синтез жирных кислот ↑ Синтез костной ткани ↑ Апоптоз ↓	↑	Неясно
Гастрины	G-клетки	Желудок	Секреция соляной кислоты ↑ Созревание париетальных клеток ↑ Фундальный рост ↑ Секреция зимогена ↑ Сокращения желудка ↑ Ощущение насыщения ↑ Опорожнение желудка ↓ Поджелудочная секреция ↑ Опорожнение желчного пузыря ↑	Неясно	Неясно

Продолжение таблицы 2

Гормон	Тип энтероцита	Основная локализация	Функция	Системная концентрация (при ожирении)	Системная концентрация (после бариатрической операции)
Гистамин	Энтерохромаффинные клетки	Разные области	Влияет на разные неврологические и иммунологические процессы Вазодилатация ↑ Секреция соляной кислоты ↑ Выброс серотонина ↑/↓	Неясно	Неясно
Нейротензин	N-клетки	Тощая кишка	Влияет на разные неврологические и психологические процессы Ощущение насыщения ↑ Опорожнение желудка ↓ Секреция соляной кислоты ↓ Расход энергии ↓ Абсорбция жира ↑ Сокращения гладких мышц ↑/↓	Неясно	Неясно
Секретин	S-клетки	Двенадцатиперстная кишка, тощая кишка	Секреция соляной кислоты ↓ Синтез бикарбоната ↑ Синтез желчи ↑ Сокращения желчного пузыря ↑ pH ↑ Секреция воды ↑ Секреция инсулина ↑	↓	↑
Глюкагон	α-клетки	Поджелудочная железа	Уровень глюкозы крови ↑ Расход энергии ↑	↑	↓
Амилин	β-клетки	Поджелудочная железа	Опорожнение желудка ↓ Секреция соляной кислоты ↓ Увеличение постпрандиального уровня глюкозы ↓	↑	↓
Грелин	A-подобные клетки	Желудок, двенадцатиперстная кишка	Секреция гормона роста ↑ Моторика ЖКТ ↑ Вазодилатация ↑ Сократимость миокарда ↑ Ощущение голода ↑	↓	Неясно
Инсулин	β-клетки	Поджелудочная железа	Абсорбция ↑ Синтез гликогена ↑ Уровень глюкозы крови ↓ Синтез липидов ↑ Липолиз ↓ Протеолиз ↓ Аутофагия ↓	↑	↓
Лептин	Адипоциты (не являются энтероцитами)	Белая жировая ткань	Ощущение голода ↓ Секреция α-MSH ↑ Расход энергии ↑ Действие NPY и AgRP ↓ Экспрессия эндоканнабиноидов ↓	↑	↓

GLP1 является мощным инкретином (гормоном, регулирующим уровень глюкозы в крови), который стимулирует рецептор GLP1 панкреатических β-клеток для высвобождения инсулина (Buhmann et al., 2014). Кроме того, повышенный уровень GLP1 увеличивает экспрессию гена фактора 1 промотора инсулина β-клеток поджелудочной железы, способствует их развитию и препятствует их апоптозу. В свою очередь, это активизирует процессы утилизации глюкозы в организме (Villanueva-Penacarrillo et al., 2001; Suzuki et al., 2012). Наконец, GLP1 уменьшает скорость опорожнения желудка в двенадцатиперстную кишку и препятствует секреции желудочного сока, что, в свою очередь, увеличивает желудочное растяжение, ограничивает чрезмерное потребление пищи, усиливает насыщение и оказывает положительное влияние на энергетический гомеостаз (Edwards et al., 1999).

Хотя GLP1 обеспечивает мощный эффект, его действие непродолжительно, поскольку GLP1 уязвим для быстрой деградации и инактивации посредством катализа дипептидилпептидазой IV (Deacon et al., 1995; Holst, 2007). Только 10% GLP1 из кишечника достигает системного кровообращения. Это указывает на то, что он передает свои эффекты паракринным образом (Vilsboll et al., 2003; Holst, 2007; Kuhre et al., 2015).

Пептид YY_{3-36}

PYY – небольшой пептид, принадлежащий к семейству панкреатических пептидов, и, подобно GLP1, секретируемый кишечными L-клетками после приема пищи (Batterham et al., 2002, 2006). Он выделяется в ответ на выявление кишечником поступивших питательных веществ в объеме, соответствующем количеству потребляемой энергии (Oesch et al., 2006). PYY секретируется через 15 мин после приема пищи. По механизмам чувствительности к пище, находящейся в двенадцатиперстной кишке, регулирования активности блуждающего нерва и химических реакций он сходен с GLP1 (Fu-Cheng et al., 1997). В отличие от CCK и GLP1, концентрации которых быстро снижаются, уровень PYY остается повышенным в течение нескольких часов после еды (Batterham et al., 2003a). Следовательно, эффекты PYY могут быть пролонгированы и более выражены по сравнению с таковыми CCK и GLP1.

PYY присутствует на всем протяжении ЖКТ – от пищевода до прямой кишки (Adrian et al., 1985). PYY связывается с рецептором Y2 и уменьшает потребление пищи. Кроме того, PYY вызывает активацию нейронов NTS и ПОМК в дугообразном ядре и при периферическом, и при центральном введении, что указывает на наличие рецепторов Y2 в блуждающем нерве, NTS и дугообразном ядре (Batterham et al., 2002, 2006; Koda et al., 2005; le Roux et al., 2006). PYY оказывает свое действие, ингибируя нейроны NPY в дугообразном ядре. Поскольку эти нейроны в изобилии экспрессируют Y2-рецепторы, их активация препятствует действию повышающего аппетит NPY (Dryden et al., 1995; Broberger et al., 1997). Таким образом, PYY может играть ключевую роль в энергетическом гомеостазе, эндокринно регулируя потребление пищи и подавляя переедание посредством активации нейронов ПОМК и ингибирования NPY в меланокортиновой системе (Bauer et al., 2016). Кроме того, результаты некоторых исследований свидетельствуют, что пациенты с ожирением имеют более низкую концентрацию PYY после приема пищи. В других исследованиях было высказано предположение о большой разнице концентрации PYY натощак у лиц с нормальной массой тела и с ожирением (Batterham et al., 2003a; Korner et al., 2005; Stock et al., 2005). Увеличенные концентрации PYY, кроме длительной потери аппетита, связаны с желудочно-кишечными заболеваниями (воспалительные заболевания кишечника и хронический деструктивный панкреатит; (El-Salhy et al., 2013). Кроме того, устойчивые концентрации PYY и CCK у пожилых лиц сопровождаются задержкой опорожнения желудка и сниженной сократимостью желчного пузыря (Di Francesco et al., 2005; Buhmann et al., 2014). Механизм, лежащий в основе этого явления, остается неясным.

Панкреатический полипептид (PP) относится к семейству панкреатических пептидов и секретируется специализированными F-клетками в островках Лангерганса (Khandekar et al., 2015). Его выделение, как и PYY, пропорционально потреблению калорий – продукты с высоким содержанием жира стимулируют секрецию PP (Guyenet, Schwartz, 2012). Он выделяется системно до и во время приема пищи, механизм секреции сходен с таковыми GLP1 и PYY в связи с чувствительностью к пище в двенадцатиперстной кишке, химическим реакциям и активации волокон блуждающего нерва (Schwartz et al., 1978; Khandekar et al., 2015). Было продемонстрировано, что высокая концентрация PP поддерживается вплоть до 6 ч после приема пищи, что предполагает наличие эндокринного действия (Adrian et al., 1976). Кроме того, PP выделяется в толстой и прямой кишке быка, где он действует как гормон внешней секреции (Pyarokhil et al., 2012). Наличие этой функции у человека, впрочем, не было подтверждено.

PP действует на рецептор Y4 в AP, NTS и дугообразном ядре, одновременно индуцируя расслабление желчного пузыря и ингибируя секрецию поджелудочной железы. Поскольку он действует как антагонист CCK, его работа приводит к задержке опорожнения желудка, что приводит к быстрому насыщению и уменьшению потребления пищи (Parker, Herzog, 1999; Balasubramaniam et al., 2006; Lin et al., 2009). Роль PP в подавлении аппетита доказана результатами исследований, демонстрирующими различие концентраций PP у лиц в анорексическом состоянии и состоянии ожирения, когда концентрация увеличивается и уменьшается соответственно (Batterham et al., 2003b). Хотя PP является мощным ингибитором аппетита, в исследованиях, проведенных Clark и соавт. (1984), было показано, что центральное введение PP стимулировало аппетит и приводило к увеличению потребления пищи. Данные по этому вопросу противоречивы. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить направления воздействия PP на аппетит. Более того, по данным исследований, у пациентов с синдромом Прадера – Вилли и ожирением уровень PP после приема пищи был снижен по сравнению с таковым у здоровых лиц контрольной группы. Внутривенное введение PP этим пациентам приводило к значительному снижению потребления пищи (Lassmann et al., 1980; Berntson et al., 1993). Кроме того, при использовании обинепитида (7TM Pharma) – мощного синтетического аналога PP и агониста рецептора Y4 – удалось достичь снижения как потребления пищи, так и массы тела (Davenport, Wright, 2014). Хотя использование обинепитида хорошо переносилось и побочные эффекты были минимальными, его испытания проводились только в течение 28 дней (Davenport, Wright, 2014). Следовательно, до того, как агонисты рецептора Y4 и препараты, полученные из PP, будут использованы для лечения пациентов с ожирением, необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения их долгосрочных эффектов.

Оксинтомодулин

Оксинтомодулин – пептидный гормон, секретируемый в ответ на прием пищи. Как и GLP1, он синтезируется посредством посттрансляционной обработки препроглюкагонального пептида в эндокринных клетках кишечника и ЦНС (Cohen et al., 2003; Baggio et al., 2004; Habib et al., 2012). Его секреция происходит одновременно с GLP1 и PYY. Пик концентрации гормона достигается в течение 30 мин после приема пищи, после чего он быстро разрушается дипептидилпептидазой IV (Anini et al., 1999; Druce et al., 2009). Оксинтомодулин связывается с рецепторами GLP1 внутри ЖКТ, поджелудочной железы и дугообразного ядра, индуцируя снижение секреции соляной кислоты и потребления пищи (Baggio et al., 2004; Dakin et al., 2004; Pocai et al., 2009). Центральное и периферическое введение оксинтомодулина усиливает ощущение сытости. Гормон снижает потребление пищи, что видно на моделях грызунов и человека, а также увеличивает затраты энергии (Dakin et al., 2002, 2004; Cohen et al., 2003; Baggio et al., 2004; Wynne et al., 2005). Кроме того, оксинтомодулин связывается с рецепторами глюкагона в поджелудочной железе, снижает концентрацию глюкозы в крови и способствует утилизации глюкозы (Maida et al., 2008). Хотя известно, что оксинтомодулин связывается с рецептором GLP1 и высвобождается одновременно с GLP1, точный механизм инкретинового действия оксинтомодулина при его связывании с рецептором глюкагона неизвестен (Pocai et al., 2009; Pocai, 2014). Гормон может выступать антагонистом глюкагона и индуцировать инсулинотропный эффект через местный, паракринный эффект и/или может активировать высшие центры мозга через гипоталамус. Поскольку сообщалось, что оксинтомодулин увеличивает затраты энергии, он может также активировать катехоламинергические нейроны и/или нейроны ПОМК, а также повышать активность волокон блуждающего нерва, иннервирующих бурый жир, тем самым увеличивая термогенез (Dakin et al., 2002; Wynne et al., 2006; Pocai, 2014). Хотя эти гипотезы правдоподобны, необходимы дальнейшие исследования механизмов действия оксинтомодулина до того, как его аналоги можно будет использовать при лечении пациентов с ожирением.

Серотонин

Кишечный серотонин выделяется энтерохромаффинными клетками ЖКТ в ответ на прием пищи. Серотонин оказывает свой эффект, действуя локально и системно на разные рецепторы 5-HT (семейство рецепторов 5-HT 2 и рецептор 5-HT 4, экспрессированные на афферентных волокнах блуждающего нерва и других нейронах внутри ЦНС, а также клетках ЖКТ, сердца и надпочечников; Halford, Harrold, 2012; Li et al., 2015; Stiedl et al., 2015). Аналоги серотонина, такие как лоркасерин, подавляют аппетит и уменьшают массу тела, а его антагонисты, напротив, увеличивают аппетит и массу тела (Halford et al., 1997; Savastano et al., 2007; Lam et al., 2008; Smith et al., 2010). Хотя серотонин уменьшает аппетит и способствует потере массы тела, действуя на ЦНС, обратные результаты были получены в эксперименте на животных: после перевода на западную диету у них развилось ожирение, концентрация серотонина при этом была повышенной (Crane et al., 2015). Кроме того, Crane и соавт. (2015) продемонстрировали, что ингибирование периферического синтеза серотонина препятствует развитию ожирения и метаболических нарушений. Это связано с тем, что серотонин ингибирует эффекты β-адренергических нейронов, иннервирующих бурую жировую ткань, и снижает термогенез. Аналоги серотонина были удалены с рынка из-за большого количества серьезных побочных эффектов, таких как психические расстройства, кардиотоксичность, наркомания и смерть (Onakpoya et al., 2016). Серотонин оказывает комплексное влияние на энергетический гомеостаз и пищевое поведение, оно требует более детального изучения и не будут рассмотрено в этой статье.

Эндоканнабиноидная система

Было показано, что биоактивные липиды эндоканнабиноидной системы, такие как анандамид, влияют на работу кишечно-мозговой оси. Эти молекулы синтезируются и секретируются в ЖКТ и действуют на эндоканнабиноидные рецепторы, в основном на каннабиноидные рецепторы 1 и 2 (CB1/CB2), которые являются GPCR-рецепторами в эндоканнабиноидной системе (Moran, Shanahan, 2014; Bauer et al., 2016). CB1 широко распространены в ЦНС и периферической нервной системе, имеются в печени, поджелудочной железе и жировой ткани, тогда как CB2 преимущественно экспрессируются иммунными клетками в мозге, поджелудочной железе и жировой ткани (Mackie, 2008). Эндоканнабиноидная система регулирует различные физиологические функции, такие как перистальтика кишечника и аппетит. Это представляет интерес, поскольку введение экзогенных каннабиноидов способствует развитию ожирения (Mackie, 2008; Moran, Shanahan, 2014). Изучение антагонистов CB1, таких как римонабант и тарабант, показало, что они индуцируют уменьшение массы тела у лиц с ожирением. Это подтверждает роль эндоканнабиоидной системы в регулировании аппетита (Christensen et al., 2007; Aronne et al., 2010; Cluny et al., 2011). Однако эти продукты были сняты с рынка, поскольку их применение приводило к тяжелым побочным эффектам, например, хронической депрессии (Aronne et al., 2010; Moran, Shanahan, 2014).

Расход энергии

Как было указано выше, ожирение развивается вследствие увеличения потребления пищи и снижения расхода энергии. Малоподвижный образ жизни и малые затраты энергии способствуют набору массы тела (Grima, Dixon, 2013). Расход энергии связан не только с физической активностью, но и с термогенезом и поддержанием базального уровня метаболизма, хотя физическая активность может влиять на оба эти параметра (Melanson, 2017). Данные различных исследований свидетельствуют о том, что уменьшение жировой массы может происходить и без увеличения физической активности. Это доказывает, что затраты энергии возможны без системных физических упражнений, путем конкретного вмешательства (Panchal et al., 2012, 2013; Owen Bryn et al., 2014). Эти исследования бросают вызов догме, согласно которой физическая ативность является золотым стандартом регулирования энергозатрат и, следовательно, потери жировой ткани (Melanson, 2017). Кроме того, увеличение популярности фитнес-центров во многих западноевропейских странах и типичная схема их посещения также указывают на то, что физическая активность приводит к увеличению потери жира только в сочетании с правильной диетой (Австралия, 2009). Следовательно, нейрогуморальные сигналы, полученные из кишечника через кишечно-мозговую ось, могут активировать энергорегулирующие центры мозга в ответ на потребление питательных веществ, модулируя расход энергии соответственно ее поступлению и тем самым способствуя благоприятному энергетическому балансу (Bauer et al., 2016).

Периферическое и центральное введение GLP1, оксинтомодулина и PYY приводит к увеличению затрат энергии

Продолжение на стр. 28.

Edward S. Bliss, Eliza Whiteside

Кишечно-мозговая ось, микрофлора кишечника и их связь с развитием ожирения

Продолжение. Начало на стр. 24.

за счет повышения термогенеза и скорости обмена веществ (Dakin et al., 2002; Blouet, Schwartz, 2012). Blouet и Schwartz (2012) показали, что присутствие липидов в кишечнике активирует афферентные волокна блуждающего нерва, усиливая термогенез в бурой жировой ткани через ССК-зависимый путь. Это может служить доказательством существования оси «кишечник – мозг – бурый жир». Увеличивается и количество исследований, в которых рассматривают вмешательство в работу этой оси для лечения ожирения (Blouet, Schwartz, 2012; Panchal et al., 2012, 2013; Brown et al., 2015). Например, поступление с пищей небольших доз капсаицина, который стимулирует активность кишечных афферентных волокон блуждающего нерва, увеличивает выработку кишечных гормонов и тонус симпатической нервной системы, а также активирует бурый жир, что повышает скорость обмена веществ и термогенез, в итоге приводя к снижению массы тела (Kawabata et al., 2009; Ludy et al., 2011; Ono et al., 2011; Abdel-Salam, 2014; Janssens et al., 2014). Исследование этой оси может помочь в лечении ожирения и связанных с ним сопутствующих заболеваний, открывая пути влияния на термогенез посредством терапии или диеты.

Кишечная микрофлора

Выявляют все больше доказательств того, что микрофлора кишечника может влиять на ожирение и увеличение массы тела через несколько взаимозависимых путей. К ним относятся получение энергии и последующее образование метаболитов (например, короткоцепочечных жирных кислот), модификация поведения хозяина и влияние на воспалительный ответ в его организме (Moran, Shanahan, 2014).

Организм человека населяют более $3{,}9\times10^{13}$ бактерий, большинство из них находится внутри ЖКТ и составляет сложную экосистему, называемую микрофлорой кишечника (Sender et al., 2016a, b). Исторически соотношение числа микробных и человеческих клеток оценивалось как 10:1, хотя по данным последних исследований приводят соотношение 1,3:1 (Sender et al., 2016a, b). Эти микробы образуют сложную симбиотическую связь с организмом-хозяином, в которой последний обеспечивает питательную среду для микрофлоры, а микрофлора, в свою очередь, ответственна за метаболические, защитные и структурные функции, которые не кодируются геномом хозяина (Qin et al., 2010; Wang, Wang, 2016). Предполагается, что в микрофлору входит более 1000 видов бактерий, и их композиция изменяется на протяжении всей жизни. Это изменение зависит от широкого спектра факторов, например, диеты, использования антибиотиков, перенесенных болезней и даже механизма родов (Qin et al., 2010). Следовательно, состав микробиоты не статичен, а претерпевает динамические изменения.

De Filippo и соавт. (2010) сравнили и охарактеризовали различия между здоровыми детьми, придерживающимися западной и сельской диеты, и выявили четкую связь между составом микрофлоры и потребляемыми пищевыми продуктами. Хотя De Filippo и соавт. исследовали детей из Италии, исследование не предусматривало, что эти дети могли соблюдать средиземноморскую диету, которая считается золотым стандартом здорового питания (Sanchez-Villegas et al., 2016). Ясно то, что существуют различия между двумя культурами, потребляемой пищей и, следовательно, составом микрофлоры. Это исследование, как и другие, показало, что западная диета и развитие ожирения связаны с повышенным количеством бактерий типа *Firmicutes* по отношению к количеству бактерий типа *Bacteroidetes*. Это соотношение изменяется в противоположную сторону при хирургических и диетических вмешательствах (Ley et al., 2006; Turnbaugh et al., 2009; De Filippo et al., 2010; Furet et al., 2010). Возможность использования отношения *Firmicute/Bacertoidetes* для определения фенотипа ожирения активно обсуждается, поскольку в более поздних исследованиях эта гипотеза не подтверждена (Zhang et al., 2009; Schwiertz et al., 2010; Finucane et al., 2014). Различия на уровне рода и вида бактерий по сравнению с уровнем отдела могут быть связаны с изменениями в метаболизме (Bauer et al., 2016).

Короткоцепочечные жирные кислоты, захват энергии и улавливание нутриентов

Приблизительно 60 г углеводов, потребляемых ежедневно в составе типичной западной диеты, не перевариваются. Микрофлора кишечника имеет специфические гликозидгидролазы, что позволяет ей ферментировать и гидролизировать неусвояемые полисахариды и вырабатывать короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) в виде метаболита в дистальной ободочной кишке (Moran, Shanahan, 2014). Эта функция и последующая продукция КЖК обеспечивают приблизительно 10% ежедневной потребности хозяина в энергии (Schwiertz et al., 2010). Бутират, пропионат и ацетат составляют 95% биологически значимых КЖК (Bauer et al., 2016). Клетки кишечника используют в качестве первичного источника энергии бутират, печень – пропионат в глюконеогенезе после того, как он попал в портальную циркуляцию, а ацетат систематически циркулирует по разным периферическим тканям (Gao et al., 2009; Bauer et al., 2016). Продукция бутирата обычно приписывается *Firmicutes*, в то время как синтез пропионата обычно связан с *Bacteroidetes* (Moran, Shanahan, 2014). У людей с ожирением фекалии содержат повышенное количество КЖК, в частности пропионата (Schwiertz et al., 2010). Предполагается, что это связано с изменением состава микрофлоры, а не с различными типами диеты и/или всасыванием КЖК в толстой кишке (Schwiertz et al., 2010; Rahat-Rozenbloom et al., 2014). Rahat-Rozenbloom и соавт. (2014) сообщили о превосходстве представленности *Firmicutes* над *Bacteroidetes* в группе лиц с избыточной массой тела, что должно соответствовать увеличению продукции бутирата, а не пропионата. Это значит, что для определения различий между худыми людьми и людьми с ожирением, а также для установления причины увеличения содержания КЖК в кале требуются дополнительные исследования. С учетом того, что диета с высоким содержанием жиров и высоким содержанием углеводов является одним из предрасполагающих факторов развития колоректального рака, дополнительный интерес вызывает тот факт, что КЖК оказывают онкопротективный эффект (Bindels et al., 2012; Grima, Dixon, 2013; Irrazabal et al., 2014). Определение роли КЖК в развитии колоректального рака при ожирении может стать объектом дальнейших исследований.

КЖК также помогают регулировать массу тела, так как введение пребиотиков, неусвояемых полисахаридов и КЖК в кожу и кишечник способствует улучшению метаболического состояния, снижению потребления пищи и массы тела (Pan et al., 2009; Bomhof et al., 2014). Это происходит, поскольку пребиотики и добавки способствуют росту и активности полезных бактерий, в то время как введение КЖК активирует сигнальные пути, увеличивая синтез гастроинтестинальных гормонов (Pan et al., 2009; Lin et al., 2012; Bomhof et al., 2014). Следовательно, КЖК можно рассматривать как ключевые эндогенные сигнальные молекулы. КЖК связывают и активируют свободные рецепторы жирных кислот 2 и 3 (FFAR2/FFAR3), которые являются GPCR-рецепторами, расположенными по всему ЖКТ, в клетках иммунной системы, печени и жировой ткани (Kasubuchi et al., 2015). Эти рецепторы экспрессируются в эндокринных клетках кишечника, в частности L-клетках (Kasubuchi et al., 2015). После связывания с данными рецепторами в L-клетки поступает сигнал о синтезе и высвобождении гормонов кишечника, таких как GLP1 и PYY (табл. 2). Эти результаты подтверждаются исследованиями *in vivo* и *in vitro*: в культурах клеток и у мышей, лишенных FFAR2 и FFAR3, нарушается высвобождение GLP1 и PYY даже при инфузии КЖК (Tolhurst et al., 2012). Кроме того, FFAR3 преимущественно экспрессируются в периферической нервной системе, в частности, ЭНС и ВНС (Nohr et al., 2015). Активация этих рецепторов в симпатической ветви ВНС регулирует механизмы запасания жировой ткани и влияет на расходование энергии, воздействуя на потребление глюкозы тканями мышц и печени (Moran, Shanahan, 2014; Nohr et al., 2015). Хотя точный механизм этого явления еще предстоит выяснить, имеющиеся данные указывают на то, что синтез КЖК микрофлорой оказывает сигнальное и стимулирующее влияние на кишечно-мозговую ось.

Пребиотики (например, олигофруктоза) увеличивают чувствительность кишечника к поступлению питательных веществ, что приводит к улучшению барьерной функции, потере массы тела и уменьшению потребления пищи (Bauer et al., 2016). Было высказано предположение, что эти эффекты обусловлены изменениями микрофлоры кишечника. Исследования показали, что у лиц с ожирением уменьшено количество отдельных типов бактерий и пептидов. Это было использовано в попытке восстановить число этих бактерий и увеличить уровень циркулирующих гастроинтестинальных гормонов (Bauer et al., 2016). Назначение пребиотиков способствует увеличению количества *Akkermansia muciniphilia, Faecalibacterium prausnitzii, Bifidobacterium* и *Lactobacilli*, что, в свою очередь, ассоциировано с улучшением барьерной функции кишечника путем воздействия на опосредованный глюкозой пептид 2 (GLP2) и стимуляции эндоканнабиноидной сигнальной системы (Cani et al., 2009; Dewulf et al., 2012). GLP2 секретируется совместно с GLP1, и его высвобождение положительно связано с ростом и функционированием кишечной ткани (увеличение высоты ворсинок, глубины крипт и скорости пролиферации их клеток, а также уменьшение смерти энтероцитов; Rowland et al., 2011). Кроме того, применение пребиотиков было связано с улучшенной дифференциацией эндокринных клеток кишечника и увеличением концентраций GLP1, GIP и PYY, которые усиливают ощущение насыщения, уменьшают потребление пищи и содержание жира (Cani et al., 2005; Neyrinck et al., 2012). Несмотря на то что необходимы дополнительные исследования для подтверждения связи между изменением состава микрофлоры кишечника и образованием гастроинтестинальных гормонов, имеются данные о том, что микрофлора может влиять на чувствительность к поступлению питательных веществ в ЖКТ, продуцирование гормонов кишечника и стимуляцию кишечно-мозговой оси.

Микрофлора кишечника также может быть связана с жировой тканью через эндоканнабиноидную систему. На различных моделях у мышей было продемонстрировано, что периферическая эндоканнабиноидная система в кишечных и жировых тканях, принимающая участие в регуляции барьерной функции кишечника и адипогенеза, регулируется кишечной микрофлорой (Muccioli et al., 2010). Введение пребиотиков для увеличения количества *Bifidobacterium* у мышей с ожирением вызывает снижение экспрессии CB1 толстой кишки и концентрации анандамида дополнительно к экспрессии жирно-кислотной амидной гидролазы (FAAH; Muccioli et al., 2010; Moran, Shanahan, 2014). FAAH является основным ферментом, ответственным за распад анандамида. Уменьшение содержания этих факторов в толстой кишке, а также увеличение экспрессии FAAH предполагает, что микрофлора кишечника может избирательно модулировать рецепторы CB1 толстой кишки, которые впоследствии регулируют активность эндоканнабиноидов (Muccioli et al., 2010). Необходимы дополнительные исследования для подтверждения этих данных и уточнения того, как микрофлора может влиять на эндоканнабиноидную систему и ее активность, связанную с ожирением. Усиление влияния этих факторов в толстой кишке может быть обусловлено увеличением концентрации гастроинтестинальных гормонов, а не составом микрофлоры напрямую. Возможно также, что микрофлора стимулирует сигнализацию посредством гормонов кишечника, чтобы повлиять на эндоканнабиноидную систему путем стимуляции афферентных рецепторов блуждающего нерва. Выявление задействованного механизма может предоставить дополнительную информацию о том, как кишечно-мозговая ось и микрофлора связаны с регулированием энергии.

Липополисахарид, воспаление и интеграция микрофлоры в работу кишечно-мозговой оси

Ожирение считается воспалительным состоянием, поскольку оно характеризуется наличием хронического неспецифического воспаления. Недавно было обнаружено, что высококалорийная западная диета, приводящая к ожирению и другим связанным с ним заболеваниям (табл. 1), способствует повышению системных концентраций липополисахарида (ЛПС; Cani et al., 2007; de La Serre et al., 2010). ЛПС является провоспалительным компонентом в клеточной стенке грамотрицательных бактерий. Считается, что ЛПС проникает

в системный кровоток через эпителий кишечника, скомпрометированный ожирением и диетой, богатой жирами. Предполагается, что этот процесс, названный метаболической эндотоксемией, происходит из-за неблагоприятного изменения состава микрофлоры кишечника. Из-за этого просвет в плотных контактах, образованных кишечным эпителием, увеличивается, а значит, увеличивается и проницаемость кишечной стенки (рис. 3; Cani et al., 2007; de La Serre et al., 2010). Попадание ЛПС в кровоток инициирует каскад провоспалительных событий во всем организме-хозяине, особенно в белой жировой ткани.

ЛПС оказывает мощное стимулирующее воздействие на толл-подобные рецепторы 4 (TLR4), активация которых приводит к синтезу воспалительных цитокинов и последующей активации врожденного иммунитета (Vaure, Liu, 2014). Caesar и соавт. (2015) сообщали об увеличении системной концентрации ЛПС, активации TLR4 и воспалении белой жировой ткани, а также снижении чувствительности к инсулину и изменениях состава микрофлоры кишечника у мышей, рацион которых соответствовал западной диете.

ЛПС подавляет активность интерстициальных клеток Кахаля, которые выступают в роли пейсмейкеров, регулирующих перистальтику кишечника и работу ЭНС (Zuo et al., 2013; Bauer et al., 2016). Ингибирование этих клеток приводит к нарушению моторики ЖКТ, изменяя частоту высвобождения нейромедиаторов внутри ЭНС, что может влиять на секрецию гастроинтестинальных гормонов и, следовательно, ослаблять связь микрофлоры кишечника с сигнальными механизмами кишечно-мозговой оси (Zuo et al., 2013). Для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования, поскольку механизмы, связывающие этот участок периферической нервной системы с ЦНС и кишечно-мозговой осью, неизвестны. Возможность восстановления функции интерстициальных клеток Кахаля путем увеличения концентрации щелочной фосфатазы для снижения образования ЛПС могла бы способствовать уменьшению частоты развития воспалительных заболеваний кишечника, связанных с ожирением.

Микрофлора кишечника может напрямую влиять на сигнальные механизмы в ЦНС. Хотя механизм влияния на регуляцию энергетического гомеостаза в ЦНС неясен, очевидно что микрофлора может воздействовать на развитие стресса и тревожности (Bauer et al., 2016).Можно предположить, что патогенные бактерии, количество которых увеличивается при стрессе и питании с высоким содержанием жиров, высвобождают ЛПС, активирующий TLR4 в афферентных волокнах блуждающего нерва. Тем самым в гипоталамус и другие центры головного мозга посылается сигнал, активирующий соответствующее поведение. Впрочем, для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

Использование добавки *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 способствовало уменьшению количества жира у женщин с ожирением, а также снижению концентрации лептина и относительной численности *Lachnospiraceae*, семейства *Firmicutes* (Sanchez et al., 2014). Эти результаты были воспроизведены в более позднем исследовании с использованием того же пробиотика (способствовало усилению ощущения сытости, повышению самооценки пациентов, снижению тяги к пище и уменьшению выраженности депрессии; Sanchez et al., 2017). Кроме того, непатогенные бактерии, такие как *Lactobacillus lactis*, также могут стимулировать блуждающий нерв, и эта стимуляция

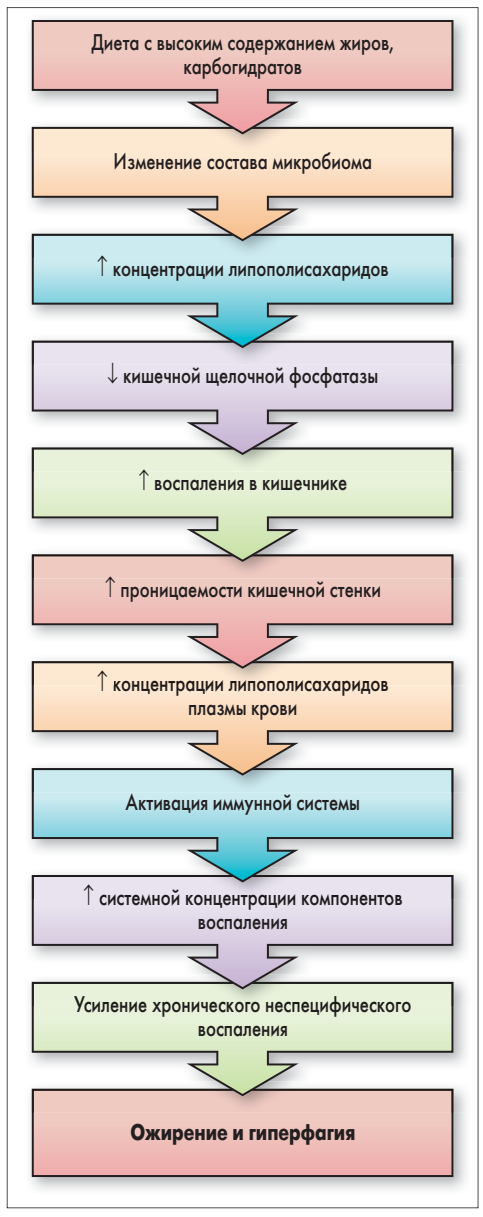


Рис. 3. Механизм развития ожирения при диете с высоким содержанием жиров

усиливает активность симпатической нервной системы. Субдиафрагмальная ваготомия в присутствии *Lactobacillus lactis* ослабляет этот эффект (Tanida et al., 2005; Forsythe, Kunze, 2013). Механизмы активации блуждающего нерва непатогенной флорой представляют собой дополнительный уровень взаимодействия микрофлоры и кишечно-мозговой оси и требуют уточнения.

Становится все более очевидным, что микрофлора кишечника влияет на функции ЦНС, связанные с регуляцией энергетического гомеостаза. Backhed и соавт. (2004) продемонстрировали, что мыши, лишенные микробиоты, устойчивы к ожирению, несмотря на увеличение количества потребляемой пищи. Это свидетельствует о том, что микрофлора прямо или косвенно влияет на ЦНС. В будущем следует изучить вопрос о том, какие именно манипуляции над микрофлорой кишечника могут влиять на ЦНС и ее роль в регулировании энергетического гомеостаза и развитии ожирения. Кроме того, поскольку изменение концентрации гастроинтестинальных гормонов связано с изменениями высших нервных проявлений, дальнейшие исследования могут быть посвящены влиянию микрофлоры на местные и центральные сигнальные механизмы и его связи с регулированием энергетического обмена через кишечно-мозговую ось (рис. 4; Forsythe, Kunze, 2013).

Заключение

Ожирение – это глобальная эпидемия, представляющая социально-экономическую проблему для систем здравоохранения разных государств. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ожидаемая продолжительность жизни будет снижаться по мере того, как уровень ожирения будет расти и станет неконтролируемым (Olshansky et al., 2005; Grima, Dixon, 2013). Сейчас количество

Рис. 4. Совокупность влияний измененной микрофлоры на кишечно-мозговую ось, способствующих ожирению. Обобщены различные факторы, которые связывают микрофлору кишечника с кишечно-мозговой осью при развитии ожирения: изменение состава микрофлоры, повышение концентрации ЛПС, достигающее высшей точки при увеличении проницаемости кишечника, и хроническое неспецифическое воспаление, а также увеличение потребления пищи и снижение затрат энергии

эффективных методов лечения ожирения ограничено изменениями образа жизни и диеты, а также хирургическими и фармакологическими методами, которые приводят к нежелательным побочным эффектам из-за недостаточного понимания механизмов, лежащих в основе этой патологии (Bauer et al., 2016). Сейчас наиболее действенным вариантом лечения является хирургическое вмешательство (например, шунтирование желудка), но механизмы, обусловливающие успех таких операций, недостаточно изучены (Grima, Dixon, 2013). Тем не менее анализ изменений концентрации гастроинтестинальных гормонов, иннервации и состава микрофлоры кишечника (т.е. компонентов оси «кишечник – мозг – микрофлора») после операции, а также анализ причин этих изменений может помочь в разработке новых стратегий лечения. Учитывая, что хирургическое вмешательство может увеличить популяцию эндокринных клеток кишечника, способствуя тем самым увеличению продукции пептидов и улучшению нейрональной коммуникации, а также повышению секреции гормонов после приема пищи, необходимо максимально подробно изучить все аспекты кишечно-мозговой оси (Mumphrey et al., 2013; Bauer et al., 2016). Увеличение энергозатрат за счет активации симпатических ветвей ВНС и оси «кишечник – мозг – бурая жировая ткань» в дополнение к работе нейрогуморальной системы может быть эффективным методом регулирования энергетического баланса. Необходимы и исследования роли внутренностного нерва и других соматосенсорных путей, которые дадут возможность понять роль этих волокон в пределах кишечно-мозговой оси, особенно учитывая их присутствие на всем протяжении ЖКТ. Изучение механизмов, связанных с этой осью и вспомогательными нейронными путями, а также интеграция полученной информации в уже имеющуюся систему знаний представляет сложную задачу, но может лечь в основу новых стратегий борьбы с ожирением.

Воздействие на микробиом кишечника может стать новой терапевтической стратегией в борьбе с ожирением и сопутствующими заболеваниями (Bauer et al., 2016). Быстрые и стойкие изменения в микрофлоре кишечника сопровождаются улучшением метаболических параметров после операции (Liou et al., 2013; Osto et al., 2013). Кроме того, исследования, в которых стерильным мышам произвели трансплантацию микрофлоры кишечника мышей после операции, продемонстрировали, что у первых уменьшилась степень ожирения и увеличился расход энергии, что было связано с изменением продукции КЖК и/или уменьшением концентрации ЛПС (Liou et al., 2013; Casselbrant et al., 2015). Хотя влияние на состав микробиоты может стать новым направлением в лечении ожирения, для изучения идеального состава микрофлоры у здорового индивида требуются дополнительные исследования. Использование пребиотиков и пробиотиков предоставило возможность более детально изучить роль микробиоты в функционировании кишечно-мозговой оси и развитии ожирения. Впрочем, время, необходимое для развития благоприятных изменений, все еще не установлено. Учитывая, что современный образ жизни делает акцент на удобство и динамичность, данный тип лечения может оказаться непопулярным, если он не приведет к быстрому результату. Многообещающие результаты также были получены при применении капсул, содержащих идеальную композицию микробиоты, а также при трансплантации фекальной микробиоты как у крыс, так и у добровольцев. Но эффективность этого варианта лечения может быть ограничена из-за психологических факторов. Для повышения комплаентности и, следовательно, эффективности лечения необходимо проведение программ, направленных на просвещение и укрепление здоровья населения. Эти программы могут также способствовать «закреплению» здорового образа жизни и вследствие этого – формированию здоровой микробиоты.

Хотя пока что имеется лишь зачаточное понимание сложных взаимодействий оси «кишечник – мозг – микрофлора» и ожирения, исследований в этой сфере появляется все больше, и она предоставляет перспективное поле для разработки методов лечения. Появляющиеся факты должны дополнять, а не заменять исследования относительно образа жизни и психологических факторов, связанных с ожирением. В совокупности они способствуют увеличению приверженности пациентов к лечению и улучшению исхода борьбы с эпидемией ожирения.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6052131/ Front Physiol. 2018; 9: 900; doi: HYPERLINK "https://dx.doi.org/10.3389%2Ffphys.2018.00900" \ t "pmc_ext" 10.3389/fphys.2018.00900.

Лечащий врач, 2018 г.; https://www.lvrach.ru/2046/foreign_articles/15437162.

L.C. Bertot, G.P. Jeffrey, B. de Boer и соавт.

Оценка влияния сахарного диабета на прогнозирование развития цирроза и других исходов НАЖБП с помощью неинвазивных методик диагностики фиброза, основанных на определении сывороточных индексов

Установлено, что пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и сопутствующим сахарным диабетом (СД) более подвержены риску развития цирроза и смерти, причина которой –заболевания печени. Именно поэтому точная оценка фиброза у таких больных является крайне важной.

Так, была изучена возможность применения неинвазивных методов диагностики фиброза печени, в частности сывороточных индексов Hepascore, шкалы фиброза при НАЖБП (NFS), APRI и FIB-4 для определения исходов НАЖБП у пациентов с/без СД. Результаты исследования продемонстрировали, что у больных с СД точность вышеназванных тестов для прогнозирования цирроза, а также летальности и необходимости в трансплантации печени ниже, чем среди пациентов без СД.

Актуальность проблемы

НАЖБП – наиболее распространенное в мировой популяции хроническое заболевание печени. По прогнозам, в течение следующих 20 лет НАЖБП займет лидирующие позиции в структуре заболеваний печени и станет ведущей причиной смертности, связанной с печеночной патологией, что обусловлено глобальной эпидемией ожирения и СД в мире. Ожидается, что в ближайшие годы НАЖБП также будет основным показанием для проведения трансплантаций печени. Несмотря на это, лишь у небольшого числа пациентов с НАЖБП развивается терминальная стадия заболевания или возникают летальные случаи, связанные с осложнениями со стороны печени. Таким образом, выявление пациентов с наибольшим риском развития осложнений заболеваний печени остается ключевой клинической необходимостью для определения приоритетности их лечения, соответствия критериям клинических испытаний и мониторинга.

СД 2 типа (СД 2) стал неоспоримым фактором риска развития цирроза, декомпенсации функции печени и смерти среди пациентов с НАЖБП. Распространенность продвинутых стадий фиброза у пациентов диабетических клиник составляет 7-10%, а риск смерти от печеночной патологии у лиц общей популяции, имеющих СД, более чем в 2 раза выше по сравнению с таковыми без СД. Из этого следует, что наличие СД позволяет отнести пациентов с НАЖБП в группу риска, однако не является достаточно чувствительным или специфичным критерием для прогнозирования цирроза или исходов заболеваний печени. Поэтому точное определение наличия цирроза и прогноз исходов заболевания печени у пациентов с НАЖБП, страдающих СД, имеет важное значение и напрямую влияет на выбор клинической тактики относительно своевременного выявления гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и варикозно расширенных вен пищевода, необходимость проведения фармакотерапии, а также постоянного мониторинга и последующего динамического контроля.

Сегодня степень фиброза печени является наиболее сильным предиктором отдаленных клинических исходов у пациентов с НАЖБП, в том числе смертности, декомпенсации функции печени и ГЦК. Несмотря на то что биопсия печени остается золотым стандартом оценки стадии заболевания, инвазивность метода делает его непрактичным для широкого использования в качестве прогностического инструмента. Хорошей альтернативой считаются тест-панели, основанные на определении сывороточных показателей, что объясняется их широкой доступностью, простотой использования, стоимостью и приемлемостью для пациента. Несколько неинвазивных тестов, в том числе APRI, FIB-4, Hepascore и NFS, продемонстрировали хорошую степень точности и высокую прогностическую ценность отрицательного результата для исключения продвинутых стадий фиброза. Вдобавок, будучи надежными предикторами прогрессирующего фиброза печени, некоторые сывороточные панели показали способность прогнозирования общей и/или связанной с проблемами печени смертности у пациентов с НАЖБП.

Несмотря на внедрение неинвазивных методов оценки фиброза в клиническую практику, очевидным остается возможное влияние на их результаты различных факторов со стороны пациента, что может снизить точность и ограничить интерпретацию тестов. Как было отмечено при анализе результатов теста BARD для определения прогрессирующего фиброза, одним из таких факторов у пациентов с НАЖБП может быть СД 2, который способствовал уменьшению показателей фиброза у больных СД 2. Эти данные не были подтверждены, а вопрос, связан ли СД со снижением точности или ухудшением прогностической способности других тестов для диагностики фиброза, основанных на анализе крови, остается открытым. Поэтому целью исследования стало изучение влияния СД на 4 непатентованных алгоритма (NFS, Hepascore, APRI и FIB-4) для определения цирроза, а также прогнозирования общей смертности, исходов заболеваний печени и ГЦК у пациентов с НАЖБП.

Характеристика пациентов и методы исследования

С 2006 по 2015 год в отделении гепатологии больницы им. сэра Чарльза Гарднера (Западная Австралия) было проведено когортное исследование пациентов с диагнозом НАЖБП, которые предварительно были внесены в биобанк отделения. Критериями включения в исследование были: установленный диагноз НАЖБП по данным биопсии печени (наличие >5% стеатоза или жировой инфильтрации), подтвержденный визуализационными методами (УЗИ брюшной полости, магнитно-резонансной или компьютерной томографией); наличие данных для расчета показателей Hepascore, NFS, FIB-4 и APRI; проведение наблюдения за больным на протяжении >6 мес после расчета показателей фиброза. Критерии исключения предусматривали: наличие сопутствующих заболеваний печени, в том числе вирусного гепатита, гемохроматоза, дефицита α_1-антитрипсина, болезни Вильсона, аутоиммунных и лекарственных поражений печени по результатам общеклинических и лабораторных исследований; ранее проведенную трансплантацию печени; наличие признаков декомпенсации функции печени и ГЦК до даты включения в исследование; вторичные причины НАЖБП; ВИЧ-инфекцию; среднесуточное потребление алкоголя >20 г для мужчин и >10 г для женщин в анамнезе.

Были получены такие необходимые клинические и лабораторные данные, как возраст, пол и этническая принадлежность, индекс массы тела, показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), холестерина, триглицеридов, глюкозы натощак, билирубина, количества тромбоцитов, международного нормализованного отношения, щелочной фосфатазы, креатинина и альбумина. Учитывались сопутствующие заболевания, в том числе СД 2, гипертония, ишемическая болезнь сердца и метаболический синдром. Диагноз СД 2 устанавливался на основе наличия СД в анамнезе, использования антидиабетических препаратов и/или уровня глюкозы в плазме натощак ≥110 мг/мл или уровня глюкозы в крови по результатам двухчасового перорального теста на толерантность к глюкозе ≥126 мг/мл. Показатели фиброза неинвазивных диагностических методов рассчитывались по опубликованным формулам.

Гистологическая оценка биоптатов печени проводилась одним и тем же специалистом по шкале NASH-CRN. Стадии фиброза классифицировались следующим образом: F0 – фиброз отсутствует; F1 – перисинусоидальный/перивенулярный фиброз 3-й зоны; F2 – фиброз в 3-й зоне и перипортальный фиброз; F3 – септальный/мостовидный фиброз; F4 – цирроз. F3 и F4 рассматривались как продвинутые стадии фиброза.

Последующее наблюдение за больными предусматривало проведение клинических исследований в гепатологической клинике на протяжении 6 мес. Согласно стандартам пациентам с циррозом печени проводилось плановое УЗИ для исключения ГЦК каждые 6 мес и эндоскопический скрининг на предмет наличия варикозно расширенных вен. Первичным исходом во время наблюдения считалась смерть от заболевания печени или необходимость в трансплантации печени. Вторичные исходы включали возникновение первого эпизода декомпенсации функции печени и ГЦК. Печеночная декомпенсация определялась как первое возникновение одного из следующих признаков: асцита, печеночной энцефалопатии, спонтанного бактериального перитонита, кровотечения из варикозно расширенных вен, гепаторенального синдрома. ГЦК была диагностирована в соответствии со стандартными критериями.

Результаты

Общие характеристики

В исследование были включены 284 пациента (из них 152 (53%) женщины; средний возраст равнялся 54±13 лет). 233 (94%) пациента были представителями европеоидной расы, 151 (53%) участник имел диагноз СД 2. Больные с СД 2 составили более старшую возрастную группу (57,5±11,7 vs 50,5±13,6 года) и изначально имели более высокие показатели фиброза. У всех пациентов с циррозом был ранее установленный диагноз СД со средним сроком между установлением этих диагнозов 8,9 года (в диапазоне 3-26 лет). НАЖБП была подтверждена в 241 (84%) случае биопсией печени и в 43 (16%) – неинвазивными методами.

Клинические исходы: смерть, декомпенсация функции печени и ГЦК

На протяжении периода наблюдения, медиана которого составила 51 мес (6,1-146 мес), у 33 (11,6%) больных был зафиксирован летальный исход или проведена трансплантация печени; 42 (14,8%) пациента имели декомпенсацию функции печени, а у 28 (9,9%) была диагностирована ГЦК (табл. 1). Смерть 33 пациентов в большинстве случаев (36,4%) была связана с осложнениями цирроза, а в трех (9,0%) – с ГЦК. Сердечно-сосудистые заболевания и внепеченочные злокачественные новообразования заняли второе место среди наиболее распространенных причин смерти, на которые пришлось 12,1% всех случаев. Во время исследования 11 пациентам была выполнена пересадка печени. Преимущественными проявлениями декомпенсации функции печени были асцит, энцефалопатия и кровотечение из варикозно расширенных вен (перечислены в порядке уменьшения частоты). Больные с СД имели более высокую

вероятность развития декомпенсации функции печени, ГЦК и смерти от осложнений со стороны печени, также они больше нуждались в трансплантации печени по сравнению с пациентами без СД.

Точность неинвазивных методик диагностики фиброза, основанных на определении сывороточных индексов, в отношении прогнозирования фиброза

Среди больных, у которых наличие НАЖБП было доказано гистологически, 117 не имели СД, а 124 страдали СД. В диагностике продвинутых стадий фиброза в подгруппе пациентов, которым была проведена биопсия (≥F3-F4; n=75), Hepascore и FIB-4 продемонстрировали значительно более точные результаты, чем APRI и NFS (табл. 2). При этом статистически значимые значения были лишь у Hepascore. FIB-4 и Hepascore являлись более точными методами неинвазивной диагностики фиброза, чем NFS, как среди больных с СД, так и без него.

Для прогнозирования цирроза у всех исследуемых (F4; n=42) только тест FIB-4 оказался более точным, чем APRI. При сравнении пациентов с/без СД точность Hepascore, FIB-4 и APRI была значительно выше у больных без СД, а NFS вовсе не продемонстрировал отличий между группами.

Поскольку на точность проведенных тестов может влиять возраст пациентов, анализ результатов был повторен с учетом возраста, однако существенных различий найдено не было.

Сопоставимость результатов анализов биомаркеров различных тестов для определения продвинутых стадий фиброза была довольно высокой между FIB-4, APRI и NFS, но недостаточной между Hepascore и другими тестами. В целом процент соответствия результатов был ниже у пациентов с СД по сравнению с больными без него. Для диагностики продвинутых стадий фиброза и цирроза каждый тест имел более высокие показатели чувствительности и специфичности у больных без СД по сравнению с пациентами с СД (табл. 3).

Таблица 1. **Частота летальных случаев, необходимости в трансплантации печени, исходов вследствие патологий печени и ГЦК в исследуемой группе (n=284) и у пациентов с/без СД**

Исходы	n (%)		
	Все больные (n=284)	Без СД (n=133)	С СД (n=151)
Медиана (IQR) исследования (мес)	51,3 (6,0-146)	52,1 (6,1-146)	50,4 (6,1-140)
Исходы, связанные с патологией печени	n=421	n=6	n=36
Асцит	25 (8,8)	2 (1,5)	23 (15,2)
Энцефалопатия	13 (4,6)	4 (3,0)	9 (6,0)
Кровотечение из варикозно расширенных вен	12 (4,2)	2 (1,5)	10 (6,6)
Спонтанный бактериальный перитонит	5 (1,7)	0	5 (3,3)
Гепаторенальный синдром	4 (1,4)	0	4 (2,6)
ГЦК	28 (9,9)	6 (4,5)	22 (14,6)
Смерть или трансплантация печени	n=33	n=9	n=24
Осложнения цирроза	12 (4,2)	3 (2,2)	9 (5,9)
Трансплантация печени	11 (3,8)	3 (2,2)	8 (5,2)
Кардиоваскулярная патология	4 (1,4)	1 (0,7)	3 (1,9)
Гепатоцеллюлярный рак	3 (1,0)	1 (0,7)	2 (1,3)
Рак другой локализации	3 (1,0)	1 (0,7)	2 (1,3)

Примечание: общее число исходов среди 42 больных составило 59. В анализе учитывался только первый случай в указанном временном промежутке.

Таблица 2. **Сравнение точности неинвазивных методов диагностики фиброза для определения продвинутых стадий фиброза (F3, F4) и цирроза в группе больных НАЖБП и СД или без него**

	Без СД (n=15)	F ≥3 с СД (n=60)	Общее число (n=75)	Без СД (n=7)	F4 с СД (n=35)	Общее число (n=42)
	p			p		
NFS vs Hepascore	0,0001	0,003	0,0004	0,045	0,742	0,421
NFS vs FIB-4	0,0001	0,002	0,0005	0,008	0,417	0,112
NFS vs APRI	0,017	0,173	0,304	0,069	0,407	0,546
Hepascore vs APRI	0,082	0,059	0,006	0,340	0,301	0,169
Hepascore vs FIB-4	0,149	0,276	0,124	0,818	0,908	0,911
APRI vs FIB-4	0,614	0,199	0,037	0,109	0,015	0,0007

Таблица 3. **Точность неинвазивных тестов в диагностике продвинутых стадий фиброза (F3) и цирроза печени (F4)**

Название теста	Фиброз ≥3					
	Общее (n=284)		Без СД (n=133)		С СД (n=151)	
	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Hepascore (пороговое значение >0,80)	62,7	92,1	80,1	94,2	63,3	89,3
FIB-4 (пороговое значение 3,25)	76,0	96,6	84,6	96,5	75,0	83,1
APRI (пороговое значение 1,0)	55,6	94,3	75,3	92,3	50,0	87,5
NFS (пороговое значение -0,676)	76,1	85,1	74,4	91,1	58,3	76,5
F4 (цирроз)						
Hepascore (пороговое значение 0,80)	78,6	86,8	85,7	91,8	77,1	79,7
FIB-4 (пороговое значение 3,25)	85,7	67,3	98,1	70,2	82,8	62,9
APRI (пороговое значение 1,0)	61,9	72,0	98,2	79,1	54,2	78,6
NAFLD-FS (пороговое значение -0,676)	66,6	83,4	78,6	91,2	74,2	73,0

Точность неинвазивных методик диагностики фиброза, основанных на определении сывороточных индексов, в отношении прогнозирования клинических исходов и смертности

Основные значения всех неинвазивных методик диагностики фиброза продемонстрировали высокую точность для прогнозирования ГЦК и декомпенсации функции печени. Однако для прогнозирования последней у больных с СД все тесты, кроме NFS, были значительно менее точными, чем у пациентов без СД. Важно отметить, что в группе больных без СД точность NFS была ниже в прогнозировании декомпенсации функции печени в сравнении с FIB-4 и Hepascore. Все диагностические модели являлись менее точными для прогнозирования ГЦК у пациентов с СД по сравнению с пациентами без него, но имели достаточную точность для прогнозирования общей смертности. Результаты оставались сопоставимыми, когда анализ проводился исключительно среди пациентов, которым была выполнена биопсия печени (n=241), при этом на фоне СД неинвазивные тесты были менее точны для прогнозирования декомпенсации функции печени (кроме NFS) и ГЦК по сравнению с больными без СД.

Анализ соответствия результатов различных неинвазивных тестов для оценки клинических исходов продемонстрировал самое высокое сходство между APRI и FIB-4 во всех группах. При наличии СД соответствие результатов всех методов было меньше.

Прогнозирование клинических исходов и смертности

Среди больных СД с высокими исходными показателями тестов на протяжении 5 лет наблюдалась повышенная частота случаев декомпенсации функции печени, которая варьировала в пределах 23-37%, а также ГЦК – 13-25%. Тем не менее у пациентов с исходно низкими показателями фиброза риск развития декомпенсации функции печени также был неприемлемо высоким (NFS – 21%, FIB-4 – 15%, APRI – 15%), за исключением результатов по шкале Hepascore (1,5%). Не было найдено отличий в общей частоте возникновения декомпенсации функции печени (21 vs 23%) или ГЦК (27 vs 13%) на протяжении 5 лет среди больных СД с низкими или повышенными цифрами NFS.

Напротив, в течение всего периода наблюдения ни у одного пациента без СД с низкими исходными показателями фиброза не развивалась декомпенсация функции печени или ГЦК, что демонстрирует прекрасную отрицательную прогностическую ценность неинвазивных методов диагностики фиброза у пациентов без СД. Среди больных с повышенными исходными показателями фиброза общая частота случаев декомпенсации функции печени и ГЦК варьировала от 5 до 12% и от 7 до 18% соответственно.

Обсуждение

Указанные исследования продемонстрировали, что у пациентов с НАЖБП точность четырех выбранных неинвазивных методик определения фиброза для прогнозирования цирроза и исходов заболеваний печени значительно ниже на фоне СД.

У больных без СД, которые имели низкие показатели фиброза, в течение 5-летнего периода не развивались осложнения со стороны печени. Имплементация указанных данных в клиническую практику отстрочила бы проведение повторного

Продолжение на стр. 32.

L.C. Bertot, G.P. Jeffrey, B. de Boer и соавт.

Оценка влияния сахарного диабета на прогнозирование развития цирроза и других исходов НАЖБП с помощью неинвазивных методик диагностики фиброза, основанных на определении сывороточных индексов

Продолжение. Начало на стр. 30.

осмотра этих пациентов на 5-летний период. С другой стороны, у пациентов с СД и низкими показателями NFS, FIB-4 или APRI частота декомпенсации функции печени составляет 15-21%, а ГЦК – 10-27% на протяжении 5 лет, что свидетельствует о том, что эти алгоритмы не подходят для прогнозирования результатов или принятия решений о лечении пациентов с СД.

Было отмечено несколько специфических отличий между проанализированными неинвазивными тестами. В то время как точность Hepascore для прогнозирования цирроза и декомпенсации функции печени у пациентов с СД была ниже по сравнению с таковой у больных без него, статистические данные у пациентов с СД дали прекрасные результаты. Невысокие показатели Hepascore у пациентов с СД в дальнейшем были ассоциированы с предельно низкой общей частотой декомпенсации функции печени и развития ГЦК (0,5 и 0% соответственно), поэтому Hepascore целесообразно использовать для прогноза исходов заболеваний печени у этой категории больных.

Другая находка заключается в том, что не было обнаружено значительного различия в точности определения декомпенсации функции печени с помощью NFS у больных с/без СД. Примечательно, что для расчета индекса NFS используется наличие СД или нарушенной толерантности к глюкозе. Поэтому лишь немногие пациенты с СД имеют NFS ниже «безопасного» уровня и только 13 из 153 (9%) пациентов с СД в исследовании имели показатель ниже -1,455. Таким образом, использование NFS для исключения будущих событий у больных с СД ограничено.

Низкая эффективность неинвазивных методик при СД может быть отчасти связана с недостаточной информативностью показателей АСТ и АЛТ, которые используются для подсчета APRI, FIB-4 и NFS. S.A. Harrison и соавт. ранее продемонстрировали, что вероятность возникновения развитого фиброза печени при соотношении AST/ALT >0,8 резко снижается именно на фоне СД. На животных моделях также было показано, что при гипергликемии могут наблюдаться видимые колебания аминотрансфераз в виде повышения цитозольного АСТ, что объясняется усилением глюконеогенеза в печени. Стоит подчеркнуть, что СД наименьшим образом влиял на показатели Hepascore, в алгоритме которого не учитываются уровни АСТ и АЛТ.

Еще одним важным результатом исследования стало то, что каждый неинвазивный метод диагностики фиброза был более точным для прогнозирования декомпенсации функции печени, чем общей выживаемости, что подтверждает их специфичность в плане исходов заболеваний печени и подчеркивает отсутствие влияния на их результаты других сопутствующих заболеваний, например сердечно-сосудистой патологии.

APRI – наиболее простой неинвазивный тест, требующий для получения результата только показателей АСТ и количества тромбоцитов. Он имел и самую низкую точность в прогнозировании декомпенсации функции печени. Этот результат подтверждается другими ранее выполненными исследованиями, демонстрирующими, что точность APRI значительно ниже, чем у методов, предусматривающих более сложные алгоритмы, таких как FIB-4, NFS, Hepascore и FibrometerV2G. Он также имеет более низкую точность для прогнозирования фиброза по сравнению с другими более сложными методами. Таким образом, APRI не должен быть предпочтительным среди других неинвазивных методов диагностики фиброза печени, основанных на определении сывороточных показателей у пациентов с НАЖБП.

Альтернативным неинвазивным методом оценки фиброза печени, который позволяет прогнозировать результаты у пациентов с НАЖБП, является эластография. В одном из исследований, включивших 360 пациентов, было продемонстрировано, что Fibroscan был более точным, чем сывороточные индексы Hepascore или FibrometerV2G, для прогнозирования фиброза, но не смерти вследствие развития печеночных осложнений. Ограничением эластографии является невозможность проведения сканирования при ожирении или его неинформативность, а также ограниченная доступность метода. Использование неинвазивных панелей, основанных на анализе сывороточных маркеров, изучаемых в данном исследовании, – доступный и недорогой прогностический инструмент, который может легко применяться на практике.

Проведенная работа показала, что наличие СД значительно влияет на диагностическую и прогностическую ценность широко используемых неинвазивных тестов для диагностики фиброза при НАЖБП, тогда как у пациентов без СД показатели этих методов являются достаточно точными. У пациентов с СД NFS, APRI и FIB-4 не продемонстрировали надежности в плане исключения риска будущих негативных исходов.

Таким образом, пациенты с НАЖБП, страдающие СД, должны быть отнесены в группу риска с повышенной вероятностью возникновения цирроза, ГЦК и смерти вследствие осложнений заболеваний печени. Стандартные неинвазивные методы диагностики фиброза, основанные на анализе показателей сыворотки крови, менее точны для диагностики цирроза печени, прогнозирования ГЦК и декомпенсации функции печени у пациентов с НАЖБП и сопутствующим СД, поскольку они достоверно исключают цирроз и риск будущей декомпенсации печени у пациентов с НАЖБП без СД. Поэтому для оценки фиброза у пациентов с НАЖБП и СД актуальным вопросом является разработка новых прогностических моделей.

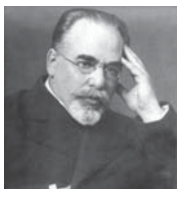
Перевела с англ. ***Татьяна Радионова***

АНОНС

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
Харківський національний медичний університет МОЗ України

Щорічна науково-практична конференція з міжнародною участю

«Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології»


(1852-1939)

XIX Данилевські читання

27-28 лютого 2020 року, м. Харків

Пріоритетні програмні питання:
- ✓ чинники і механізми формування ендокринопатій;
- ✓ епідеміологія ендокринних захворювань: тенденції та прогнози;
- ✓ сучасні технології діагностики, терапії і реабілітації хворих з ендокринною патологією;
- ✓ удосконалення спеціалізованої ендокринологічної допомоги населенню.

Оргкомітет:
Контактні телефони:
(057) 700-45-39, (057) 700-45-42;
тел./факс: (057) 700-45-38

Контактні особи:
Козаков Олександр Вікторович,
тел. +38-067-571-86-00
Зубко Михайло Іванович,
тел. + 38-067-919-01-27

Влияние уровня эндогенного тестостерона на риск смертности*

Известно, что у мужчин ожирение и метаболические осложнения связаны с более низкими уровнями сывороточного тестостерона и дигидротестостерона (ДГТ), а также с повышенным риском развития и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Причинно-следственные связи между этими факторами остаются предметом дискуссий. Предлагаем вашему вниманию обзор статьи E.J. Meyer и G. Wittert (университет Аделаиды, Австралия), в которой представлены результаты метаанализа доказательных данных, касающихся связи уровня эндогенного циркулирующего тестостерона со смертностью от всех и конкретных причин.

Гипогонадизм, индуцированный андроген-депривационной терапией рака простаты

У больных раком предстательной железы (РПЖ), получающих лечение методом хирургической или медикаментозной кастрации (что приводит к чрезвычайно низким или неподдающимся определению концентрациям тестостерона и его основных метаболитов в сыворотке), отмечается более высокий показатель смертности от всех причин, а также от ССЗ. Мужчины с любой формой сердечного/цереброваскулярного заболевания или сахарным диабетом в анамнезе подвержены наибольшему риску смертности от всех причин независимо от уровня риска смерти от РПЖ, даже при коротком курсе андроген-депривационной терапии (АДТ). Кроме того, сочетание низкого уровня сывороточного тестостерона перед лечением и наличия множества предсуществующих сопутствующих заболеваний связано с уменьшением общей выживаемости после АДТ. На основании этих фактов высказано предположение о взаимосвязи между уровнем тестостерона и повышением смертности от всех причин у пациентов данной категории.

Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм

У мужчин с врожденными формами гипогонадотропного гипогонадизма, не получавших лечения до позднего подросткового возраста и до первых лет второго десятилетия, наблюдается ожирение, эндотелиальная дисфункция, склонность к воспалению, инсулинорезистентность и повышенная толщина слоя интима-медиа сонной артерии по сравнению со здоровыми ровесниками.

В соответствии с данными A. Sonmez et al. (2015) после тестостерон-заместительной терапии на протяжении 6 мес маркеры кардиометаболического риска скорее ухудшаются, чем улучшаются, однако после 9 мес лечения наблюдается улучшение по сравнению с исходным уровнем. Имеются ограниченные сведения о смертности лиц с гипогонадотропным гипогонадизмом, не получавших лечения в течение всей жизни, но, вероятно, у них не отмечено повышенного риска ССЗ. После начала лечения тестостероном кратковременная (в течение 2 нед) его отмена приводит к повышению уровня инсулина натощак.

Синдром Клайнфельтера

Синдром Клайнфельтера является наиболее распространенной формой патологии (полисомии) половых хромосом у мужчин и одной из причин гипогонадизма. Распространенность заболевания составляет приблизительно 1:600. У пациентов с синдромом Клайнфельтера риск ранней смертности повышен на 40-50%, и продолжительность жизни уменьшена от 2 до 5 лет по сравнению со здоровыми лицами соотвествующего возраста. Степень риска смертности от всех причин у этих мужчин аналогична во всех возрастных группах. Конкретными причинами смерти пациентов с синдромом Клайнфельтера являются инфекционные заболевания, онкопатология, сахарный диабет, сосудистая недостаточность кишечника и ССЗ, неврологические, урологические и легочные заболевания. У них также значительно повышен риск развития рака легких, рака грудной железы, опухолей средостения и неходжкинской лимфомы.

Мужчины с синдромом Клайнфельтера имеют повышенный риск ССЗ, включая неишемические заболевания сердца и цереброваскулярные заболевания. Однако остается невыясненным, обусловлен ли этот риск гипогонадизмом или самим синдромом, а также нет доказательств того, что терапия тестостероном устраняет таковой.

По крайней мере, частично повышенный риск может быть обусловлен хромосомной аномалией. На чувствительность к андрогенам влияет полиморфизм гена андрогенного рецептора и количество CAG-повторов в рецепторе. Генотип синдрома Клайнфельтера, связанный с полиморфизмом данного гена и увеличенным числом CAG-повторов, обусловливает снижение чувствительности к андрогенам. Экспериментальные исследования (Arnold A.P. et al., 2016) на мышах с интактным яичком показали, что количество Х-хромосом обусловливает половые различия в развитии и течении ССЗ. Этим можно объяснить повышенный риск ССЗ у мужчин с синдромом Клайнфельтера.

Эндогенный тестостерон и смертность от всех причин

В долгосрочном исследовании (Pye S.R. et al., 2014) с участием 2599 пациентов в возрасте 40-79 лет обнаружено, что уровень смертности у мужчин с возрастным гипогонадизмом значительно превышает таковой в общей популяции (30,9 против 5,7%). Почти две трети случаев смерти среди мужчин с возрастным гипогонадизмом были связаны с ССЗ, а одна треть – произошла вследствие рака, что отличалось от наблюдаемого в общей популяции (38,1% смертей обусловлено ССЗ и 40,8% раком). Анализ ассоциации между возрастным гипогонадизмом и процентом смертности от всех причин показал, что со временем выживаемость продолжала снижаться. После коррекции по отягощающим факторам у пациентов с тяжелым возрастным гипогонадизмом риск смертности от всех причин был повышен в 5 раз, а смертности от ССЗ – в 8 раз. При уровне сывороточного тестостерона <8,0 нмоль/л, независимо от наличия симптомов сексуальной дисфункции, отмечался в 2 раза более высокий риск смертности от всех причин, чем у мужчин с эугонадным статусом. Этот риск повысился в 3 раза у мужчин с уровнем тестостерона <8,0 нмоль/л при наличии сексуальных расстройств. Таким образом, возрастной гипогонадизм представляет собой прогностический признак плохого состояния здоровья у стареющих мужчин.

В проспективном исследовании (Holmboe S.A. et al., 2015) с участием 5350 мужчин в возрасте 30-70 лет наблюдалась положительная корреляция между концентрацией лютеинизирующего гормона (ЛГ), соотношением ЛГ к тестостерону и показателями смертности от всех причин и от рака. Несмотря на снижение с возрастом уровней общего и свободного тестостерона, ни один из них не был связан со смертностью от всех причин или от рака, но низкий показатель тестостерона был предиктором смертности от ССЗ. Был сделан вывод о том, что измерение ЛГ наряду с определением тестостерона у мужчин с андрогенной недостаточностью может обеспечить дополнительную информацию о худшем прогнозе в отношении общего состояния здоровья и сопутствующей патологии, что в противном случае может быть упущено.

Было обнаружено, что динамические изменения сывороточного тестостерона у пожилых мужчин ассоциируются со смертностью от всех причин (Hsu B. et al., 2016). Уровень тестостерона измерялся у мужчин в возрасте ≥70 лет на исходном уровне и повторно через 2 года и 5 лет. У мужчин с низшим квартилем тестостерона, эстрадиола (E_2), ДГТ и расчетного свободного тестостерона наблюдался наиболее высокий совокупный риск смертности от всех причин. Прогрессирующее снижение уровня тестостерона в сыворотке крови с течением времени было связано со смертностью от всех причин (относительный риск 1,18; 95% доверительный интервал: 1,05-1,32, p=0,004) и смертностью от рака (относительный риск 1,32; 95% доверительный интервал: 1,06-1,64, p=0,01), показатели которых были значительными даже после поправки на возраст, индекс массы тела и курение. Важным открытием стала связь прогрессивно снижающегося уровня тестостерона и смертности от рака в течение 7-летнего периода, на протяжении которого собирались данные о смертности.

Было установлено (Yeap B.B. et al., 2014; Hamilton E.J. et al., 2016), что не только низкий, но и высокий уровень тестостерона в сыворотке крови связан с повышением смертности среди мужчин как с сахарным диабетом 2-го типа, так и без такового. В популяции мужчин в возрасте 70-89 лет кумулятивный показатель смертности был наиболее высоким среди лиц с наименьшим квартилем значений общего тестостерона, а второй пик показателя отмечен у мужчин с наивысшим квартилем показателей общего тестостерона (Yeap B.B. et al., 2014). Таким образом, в эпидемиологических исследованиях продемонстрировано, что у мужчин с низким уровнем эндогенного тестостерона повышен риск смертности от всех причин по сравнению с мужчинами с более высоким уровнем этого гормона, у которых основной причиной смерти остаются ССЗ.

Эндогенный тестостерон и смертность от конкретных причин

Рак

Распространенность дефицита тестостерона среди мужчин с онкологическими заболеваниями высока и обусловлена либо основным заболеванием, либо лечением. У пациентов с метастазами часто наблюдается андрогенная недостаточность, и до 90% лиц, получающих аналгезию опиоидами при раке, имеют сниженный уровень тестостерона.

Мужчины с распространенными злокачественными новообразованиями имеют более низкий уровень тестостерона, и это связано с более высоким уровнем ЛГ, что свидетельствует о недостаточности яичек на терминальных стадиях заболевания.

Данные литературных источников относительно связи между низким исходным уровнем сывороточного тестостерона и смертностью от рака весьма противоречивы. В исследовании European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk, 2007) была обнаружена такая связь, однако после коррекции на ковариаты достоверность данных не сохранялась. Мужчины с синдромом Клайнфельтера также подвержены повышенному риску возникновения рака.

Степень, в которой дефицит андрогенов способствует заболеваемости и смертности от рака, и то, насколько эффективна заместительная терапия тестостероном, является предметом будущих исследований.

Болезнь почек

Хроническая болезнь почек (ХБП) способствует возникновению нарушений гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и последующему развитию недостаточности андрогенов у мужчин. Предполагаемая распространенность дефицита андрогенов у мужчин с ХБП составляет приблизительно 48-60%. Степень дефицита тестостерона пропорциональна тяжести ХБП, однако спорным остается вопрос относительно причинно-следственной связи этих состояний. В долгосрочных популяционных исследованиях показано, что ХБП и низкий уровень тестостерона в сыворотке крови являются дополнительными факторами риска смертности.

Заболевания легких

Низкий уровень тестостерона в сыворотке был зарегистрирован у пациентов с заболеваниями легких. По результатам популяционного исследования (Araujo A.B. et al., 2007; n=1686; средний период наблюдения 15,3 года), причиной смерти 9,6% участников были респираторные заболевания. Оказалось, что низкий рассчитанный уровень свободного (но не общего) тестостерона связан с повышенной смертностью от респираторных заболеваний. В другом проспективном популяционном исследовании (Laughlin G.A. et al., 2007) с участием 794 мужчин (средний возраст 73,6 года), наблюдавшихся до 20 лет (в среднем 11,8 года), обнаружено, что у лиц с низким исходным уровнем общего и свободного тестостерона был повышен риск смерти от респираторного заболевания в течение 20 лет.

Выводы

Остается неясным, являются ли низкие концентрации тестостерона в сыворотке крови у мужчин независимым фактором риска ССЗ или маркером их наличия. При определении риска ССЗ, вероятно, более важную роль играют факторы, связанные с генетическим статусом, с образом жизни и сопутствующими заболеваниями, чем прямое действие половых стероидов. Вместе с тем доказано, что когда низкий уровень тестостерона является следствием ожирения и образа жизни, существенная потеря веса и физическая активность способствуют его улучшению или нормализации и снижению риска ССЗ. По-видимому, существует связь между низким уровнем тестостерона в сыворотке крови и смертностью от всех причин и от ССЗ у пожилых мужчин; однако вследствие неоднородности исследований не могут быть сделаны однозначные выводы. Среди больных раком, ХБП и респираторными заболеваниями чаще, чем в общей популяции встречается гипогонадизм. Результаты долгосрочных популяционных исследований свидетельствуют, что низкий уровень тестостерона в сыворотке крови связан с более высоким риском смерти от рака и заболеваний почек и легких, в то время как в других исследованиях эта связь не была обнаружена. В совокупности эти данные дают основания предположить, что низкий уровень тестостерона в более позднем возрасте может быть связан с повышением смертности от всех и от конкретных причин. Изучение данной проблемы продолжается и требует проведения дальнейших исследований.

По материалам: E.J. Meyer, G. Wittert.
Endogenous testosterone and mortality risk.
Asian Journal of Andrology. 2018; 20, 115-119.

Подготовила ***Виктория Лисица***

* *Медичні аспекти здоров'я чоловіка. – 2019. – № 1 (32).*

В.И. Медведь, член-корреспондент НАМН Украины, д. мед. н., профессор, руководитель отделения внутренней патологии беременных ГУ «Иститут педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»; профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Метаболический синдром: взгляд терапевта

В.И. Медведь

Метаболический синдром (МС) – это комплекс взаимосвязанных патологических состояний, главными из которых являются инсулинорезистентность (ИР), ожирение, дислипопротеинемия, артериальная гипертензия (АГ). Понятие «метаболический синдром» – это проявление современной тенденции развития патологии человека, предполагающей сочетание болезней и синдромов, которым присущи полиэтиологичность, полипатогенетичность, полиморфность клинических проявлений. МС является основой поражения практически всех органов и систем, предиктором развития сердечно-сосудистых болезней и сахарного диабета (СД) 2 типа. Вместе с тем МС – это плата человека за нерациональный образ жизни, гиподинамию, переедание, курение, злоупотребление алкоголем, варварское использование достижений цивилизации.

История вопроса

Изучение данной патологии началось в 1966 г., когда J. Cammus предложил термин «метаболический трисиндром» для обозначения сочетания у одного больного гипертриглицеридемии, инсулиннезависимого СД и подагры. Год спустя P. Avodaro и соавт. выдвинули гипотезу о существовании особого синдрома, отметив частое сочетание и взаимосвязь СД с гиперлипидемией и умеренным ожирением. H. Mehnert в 1968 г. назвал сочетание СД, АГ и дислипопротеинемии синдромом изобилия. M. Hanefeld и W. Leonhardt в 1980 г. предложили термин «метаболический синдром». В начале 80-х годов многие авторы отмечали взаимосвязь между АГ, гиперлипидемией, гиперинсулинемией и ожирением.

Однако, несмотря на все эти публикации и уже почти 20-летнюю историю проблемы, основоположником концепции новой патологии – МС – считается профессор Стэнфордского университета Джеральд Ривен (G.M. Reaven). Он опубликовал статью «Роль инсулинорезистентности в болезнях человека» и предложил термин «синдром X» [1]. Дж. Ривен считал ИР объединяющим патогенетическим механизмом АГ, СД и атеросклероза, а абдоминальное ожирение (АО) – обязательным компонентом этой патологии. В результате многолетнего изучения Дж. Ривен разработал собственную концепцию развития МС (рис. 1).

За время существования этой концепции для обозначения МС было предложено множество названий: полиметаболический синдром, метаболический трисиндром, синдром изобилия, синдром хорошей жизни, частичная липодистрофия, метаболический синдром, синдром X, смертельный квартет, гормонально-метаболический синдром, генерализованная сердечно-сосудистая метаболическая болезнь, метаболическая петля, синдром инсулинорезистентности.

Диагностические критерии МС

В 1998 г. консультативной группой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по определению, классификации и диагностике СД были опубликованы первые диагностические критерии МС (табл. 1) [2]. Экспертами ВОЗ инсулинорезистентность признана обязательным критерием для определения этой патологии.

В 2001 г. были предложены критерии National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) [3], в соответствии с которыми нет одного обязательного признака, а для постановки диагноза необходимо наличие каких-либо двух из пяти следующих признаков:

- АО (ОТ >102 см у мужчин и >88 см у женщин);
- триглицериды ≥1,7 ммоль/л;
- холестерин ЛПВП <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,3 ммоль/л у женщин;
- артериальное давление (АД) ≥130/85 мм рт. ст.;
- гликемия натощак ≥6,1 ммоль/л.

В 2005 г. экспертами Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) [4] были разработаны новые диагностические критерии, согласно которым АО является обязательным признаком МС (для европейцев ОТ >94 см у мужчин и >80 см у женщин, что приблизительно соответствует ИМТ >25 кг/м² у мужчин). Остальные критерии аналогичны предложенным ATP III.

В том же году еще один вариант критериев был рекомендован Американской кардиологической ассоциацией (American Heart Association, AHA) и Национальным институтом сердца, легких и крови США (National Heart, Lung and Blood Institute, NHLBI) [5]. Они отличаются от рекомендаций IDF отсутствием обязательного признака и величиной показателей, определяющих АО (ОТ >102 см у мужчин и >88 см у женщин, что соответствует ИМТ >30 кг/м² у мужчин). Остальные критерии идентичны ATP III.

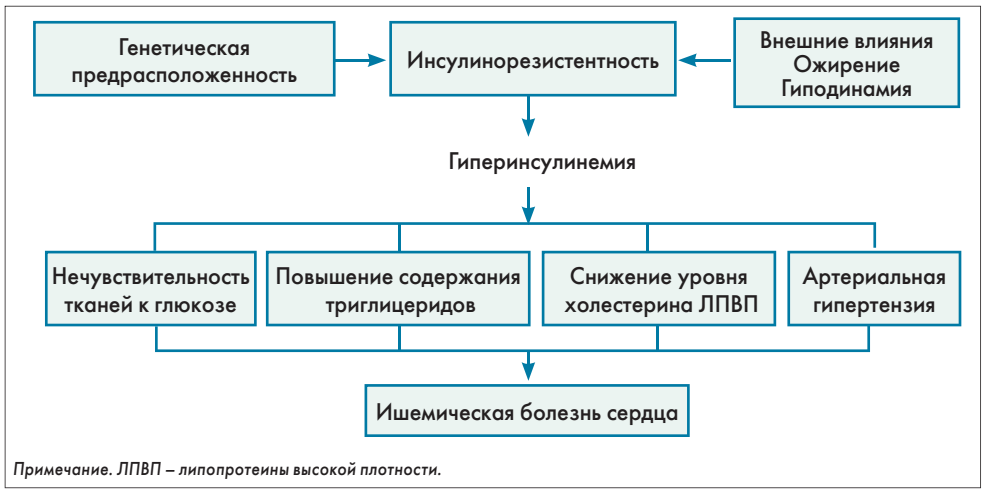
Дискуссия о необходимости обязательного критерия и о количественных показателях АО продолжалась между экспертами IDF и AHA/NHLBI до 2009 года, и наконец был найден компромисс. На сегодня диагностические критерии МС включают [6]:

- увеличение ОТ (определяется специфически для данной страны или популяции);
- триглицериды ≥1,7 ммоль/л или применение препаратов, снижающих уровень триглицеридов;
- холестерин ЛПВП <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,3 у женщин или применение препаратов, нормализирующих холестерин;
- АД ≥130/85 мм рт. ст. или применение антигипертензивных средств;
- гликемия натощак ≥6,1 ммоль/л или прием сахароснижающих препаратов.

Диагноз МС устанавливают на основании наличия трех из пяти перечисленных признаков, при этом отсутствует какой-либо один обязательный критерий.

Таблица 1. **Диагностические критерии МС (Alberti K.G., Zimmet P.Z., 1998)**

Критерий	Признаки
Инсулинорезистентность	СД 2 типа Повышенный уровень гликемии натощак Нарушение толерантности к глюкозе
+ два любых дополнительных фактора	АД ≥140/90 мм рт. ст. (или прием антигипертензивных препаратов) Концентрация триглицеридов в плазме крови ≥ 1,7 ммоль/л Холестерин ЛПВП <0,9 ммоль/л у мужчин или <1,0 ммоль/л у женщин Индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м² или отношение окружности талии/бедер (ОТ/ОБ) >0,9 у мужчин и >0,85 у женщин Экскреция альбумина с мочой ≥20 мкг/мин или соотношение альбумин/креатинин ≥30 мг/ч



Примечание. ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Рис. 1. Концепция синдрома X (Reaven G.M., 1997)

Этиопатогенез МС

Среди причин развития МС основное значение имеет ***генетическая предрасположенность***. Роль наследственных факторов подтверждена во многих экспериментальных исследованиях, были даже выведены животные с фенотипом МС. Кроме того, часто наблюдаются семейные случаи заболевания. В настоящее время доказана полигенность синдрома и обнаружены маркеры этой патологии, расположенные на хромосоме 1d21.

Кроме генетической предрасположенности на развитие МС, безусловно, влияют ***эпигенетические факторы***: экология (загрязнение окружающей среды); условия жизни (урбанизация, высокий экономический уровень страны); особенности образа жизни пациентов (гиподинамия, курение, употребление алкоголя и др.).

Инсулинорезистентность

Основу патогенеза МС составляет ИР, которая представляет собой генетически обусловленную недостаточность биологического ответа тканей на инсулин. Механизм ИР заключается в пострецепторной блокаде инсулинзависимого транспортера глюкозы с последующим снижением ее усвоения тканями (прежде всего скелетными мышцами). По данным разных авторов, распространенность ИР в популяции составляет от 2 до 25%.

Наиболее простой метод оценки ИР – определение индекса HOMA (Homeostasis Model Assessment). Первоначально для расчета этого показателя была предложена следующая формула

$$\text{индекс HOMA} = \frac{\text{гликемия, мг/дл}}{\text{инсулин, мкЕД/мл}}$$

Значение рассчитанного по этой формуле индекса HOMA <6,0 натощак имело равенство специфичности для МС 84%.

Сегодня для определения индекса HOMA используют другую формулу:

$$\text{индекс HOMA} = \frac{\text{гликемия натощак, ммоль/л} \times \text{инсулин натощак, мкЕД/л}}{22{,}5}$$

Норма индекса по этой формуле составляет <3,0; значения говорит о наличии ИР.

В пользу основной роли ИР в развитии МС свидетельствуют результаты популяционного исследования, проведенного в Италии (2002) с участием 888 пациентов в возрасте 40-79 лет [7]. Только 10% участников этого испытания, у которых была ИР, не имели метаболических нарушений. ИР выявлена у 58% пациентов с АГ (АД >160/95 мм рт. ст.); у 63% – с гиперурикемией; у 66% – с нарушением толерантности к глюкозе; у 84% – с СД 2 типа; у 84% – с гипертриглицеридемией (>2,85 ммоль/л); у 88% больных с низким уровнем холестерина ЛПВП.

Вследствие ИР активируется липолиз висцерального жира брюшины, что приводит к повышению концентрации свободных жирных кислот (СЖК). Последние с током крови поступают в печень, где происходит синтез триглицеридов.

Таблица 2. **Категории массы тела (IOTF)**

Категория	ИМТ, кг/м²
Дефицит массы тела	<18,5
Нормальная масса тела	18,5-24,9
Избыток массы тела	25,0-29,9
Ожирение I степени	30,0-34,9
Ожирение II степени (резко выраженное)	35,0-39,9
Ожирение III степени (очень резко выраженное)	≥40

Выходя в кровь, эти вещества обусловливают гипертриглицеридемию, что клинически проявляется в виде гиперлипопротеинемии IV типа. СЖК становятся основой для синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), которые под действием печеночной липазы превращаются в липопротеины низкой плотности (ЛПНП), обусловливающие гиперлипопротеинемию IIа или IIб типа.

Связь ИР и гипергликемии осуществляется по типу замкнутого круга. Первым этапом является активация липолиза в жире брюшины с образованием СЖК. Поступившие в печень СЖК включаются в процесс глюконеогенеза, что приводит к гипергликемии. Повышение глюкозы в крови вызывает гиперинсулинемию, усугубляющую явления ИР.

Ожирение

Ожирение – это избыточное содержание в организме жировой ткани. Ошибочно рассматривать ожирение как избыток общей массы тела по отношению к норме, рассчитанной статистически, поскольку увеличенная масса может образоваться не только за счет жира. Тем не менее в клинической практике обычно оценивают именно ИМТ и по нему судят о наличии и степени ожирения.

Норма содержания жира у мужчин составляет 15-20%, у женщин – 20-25%.

Для оценки типа и степени ожирения изучают ряд антропометрических показателей: ОТ, ОБ, индексы ОТ/ОБ, ОТ/рост (см), сагиттальный диаметр бедра (СДБ). Используют следующие формулы:

- общий объем жировой ткани (ОЖТ, л) = масса тела (кг) – рост (см) – 42,0;
- объем висцеральной жировой ткани (л) = 0,731 × СДБ (см) – 11,5;
- общая масса жировой ткани (МЖТ, кг) = ОЖТ (л) × 0,923.

Ожирение – это состояние, при котором масса жира на 15% превышает идеальную или на 10% – максимально допустимую.

Значительно чаще на практике используют определение ИМТ:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела, кг}}{\text{рост, м}^2}$$

Специалистами общества по изучению ожирения (International Obesity Task Force, IOTF) предложены категории массы тела в зависимости от величины ИМТ (табл. 2).

Важное значение имеет не только степень, но и тип ожирения. В зависисмости от места преимущественного отложения жира выделяют такие типы ожирения:

- андроидный (центральный, абдоминальный): ОТ/ОБ >0,9 для мужчин и >0,8 для женщин;
- гиноидный (периферический, глютеофеморальный): ОТ/ОБ <0,9 для мужчин и <0,8 для женщин.

Андроидный, или мужской, тип ожирения является более неблагоприятным и ассоциируется с развитием многих болезней, в частности и МС.

Сегодня ожирение приобрело характер мировой пандемии, оно наблюдается у 40-60% лиц после 40 лет, уменьшая продолжительность жизни на 10-12 лет. Доказано, что ожирение является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2 типа, патологии опорно-двигательного аппарата и гепатобилиарной системы, онкологических заболеваний.

Развитие ожирения зависит от возраста, пола, расы, уровня образования и доходов, семейного положения, количества родов, характера питания, курения, употребления алкоголя, физической активности.

В патогенезе ожирения прослеживается два механизма:

- увеличение размеров адипоцитов вследствие накопления в них липидов;
- возрастание числа адипоцитов вследствие усиленного их образования из клеток-предшественников – проадипоцитов.

Адипоциты выполняют две функции: депонирование энергетических субстратов (триглицеридов) и секрецию биологически активных веществ – гормонов (лептин, адипсин), простагландинов, интерлейкинов и др.

Связь ожирения и ИР показана на рисунке 2. Эта взаимосвязь представляет собой замкнутый круг: ИР обусловливает гиперинсулинемию, которая способствует развитию ожирения, в свою очередь усугубляющего ИР.

В отсутствие пищи происходит процесс липолиза, в ходе которого в адипоцитах продуцируется адипсин, стимулирующий центр голода в гипоталамусе. При поступлении пищи активируется липогенез и вырабатывается лептин, оказывающий стимулирующее действие на центр насыщения и ингибирующее – на центр голода. Ожирение обусловливает блокирование этой цепочки, из-за чего стимуляции центра насыщения не происходит, соответственно, человек «переедает».

Рис. 2. Связь ожирения и инсулинорезистентности

Таблица 3. **Категории АД (МОГ/ВОЗ, 1999)**

Категория АД	Уровень АД, мм рт. ст.	
	САД	ДАД
Оптимальное	<120	<80
Нормальное	<130	<85
Высокое нормальное	130-139	85-89
Гипертензия 1-й степени (мягкая), подгруппа – пограничная АГ	140-159 140-149	90-99 90-94
Гипертензия 2-й степени (умеренная)	160-179	100-109
Гипертензия 3-й степени (тяжелая)	≥180	≥110
Изолированная систолическая гипертензия, подгруппа – пограничная систолическая АГ	>140 140-149	<90 <90

Артериальная гипертензия

Распространенность АГ среди взрослой популяции составляет 30-35%, у лиц старше 60 лет – 40-50%. В 70-е годы прошлого века был описан феномен «половина-к половине-к половине». Расшифровывается эта формула таким образом: только половина живущих на Земле гипертоников знает о наличии у них АГ, только половина знающих о заболевании принимают лекарственные средства, и только у половины из них терапия эффективна, т.е. АД находится под медикаментозным контролем. Этот феномен отражает истинное положение и сегодня.

В течение жизни у человека наблюдаются физиологические изменения уровня АД. Так, у новорожденных АД составляет 70/50 мм рт. ст., в 1-3 года – 95/50 мм рт. ст. От 3 до 18 лет систолическое АД (САД) ежегодно повышается примерно на 2 мм рт. ст., а диастолическое АД (ДАД) – на 0,5-1 мм рт. ст., при этом темп повышения более значительный у мальчиков. После 18 лет уровень АД продолжает постепенно повышаться, причем несколько быстрее у женщин, к 60 годам АД у представителей обоих полов сравнивается. После 60 лет чаще растет САД – при сохранении нормального или даже сниженного уровня ДАД.

В 1999 г. Международное общество гипертензии (МОГ) и ВОЗ определили несколько категорий АД (табл. 3) [8].

АД имеет огромное клиническое значение. В метаанализе Lewington и соавт. (2002) показано, что начиная с уровня 115/75 мм рт. ст. рост АД на каждые 20/10 мм рт. ст. обусловливает повышение риска сердечно-сосудистых осложнений в 2 раза [9]. Такие факторы, как СД, хроническая болезнь почек, инфаркт миокарда в анамнезе, ожирение, курение дополнительно повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний.

В 2007 г. Европейское общество кардиологов (ESC) совместно с Европейским обществом гипертензии (ESH) приняли концепцию изменчивого граничного уровня АД. Этот уровень определяется индивидуально, исходя из общего сердечно-сосудистого риска пациента. Для лиц, не имеющих отягощающих факторов, уровень нормального АД составляет <140/90 мм рт. ст., при превышении этого значения следует начинать антигипертензивное лечение. Целевой уровень АД для пациентов высокого риска составляет <130/80 мм рт. ст. [10].

ИР и АГ объединяет общая генетическая детерминированность. ИР способствует развитию АГ через гиперинсулинемию, которая усиливает выработку ангиотензина II, приводит к гипертрофии мышечного слоя и интимы артерий, вызывает задержку натрия и воды, повышение сердечного выброса, периферическую вазоконстрикцию.

Метаболический синдром и беременность

Основные факторы, влияющие на перинатальный и материнский исходы беременности при МС, таковы:

- ожирение;
- АГ;
- ИР, обусловливающая развитие гестационного диабета;
- связанные с ИР гиперкоагуляция, тромботические осложнения.

А.Д. Макацария и соавт. (2015) провели исследование с участием 77 женщин в возрасте 25-42 года, соответствующих критериям МС. В акушерском анамнезе пациенток частота синдрома потери плода составила 84,4%, плацентарной дисфункции – 71,4%, преэклампсии средней тяжести и тяжелой – 75,3% [11].

Были выделены две подгруппы участниц, которых целенаправленно наблюдали и лечили. При позднем начале лечения МС потеря плода произошла в пяти случаях, преждевременные роды – у 22,1% женщин, преэклампсия средней тяжести – у 53,3%, тяжелой степени – у 22,2%, необходимость в проведении кесарева сечения возникла у 77,9% беременных. В случае начала наблюдения и лечения пациенток с I триместра исходы были существенно лучше.

В процессе исследования А.Д. Макацария и соавт. показали ключевую роль дефицита прогестерона в развитии осложнений беременности у женщин с МС. У пациенток с висцеральным ожирением дефицит прогестерона обнаружен в 100% случаев. Его последствиями были нарушение имплантации и инвазии трофобласта, выкидыши, потеря плода, преждевременные роды. В комплекс терапии беременным с ожирением и МС авторы включали утрожестан, учитывая его биоидентичность эндогенному прогестерону, метаболическую нейтральность, возможность применения до наступления беременности и на различных ее сроках, оптимальность вагинального пути введения.

Терапия МС

Целью терапии МС является предотвращение развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца, и СД. Такое лечение предполагает:

- снижение массы тела (диета, физическая активность);
- нормализацию АД (модификация образа жизни, антигипертензивная терапия);
- снижение степени ИР и улучшение утилизации глюкозы (метформин);
- достижение нормогликемии;
- нормализацию липидного спектра крови.

В 2010 г. эксперты ВОЗ опубликовали специальный отчет по МС и стратегии здравоохранения по преодолению этой патологии [12]. В соответствии с их заключением МС представляет собой понятие, в котором внимание акцентировано на комплексных многофакторных проблемах здоровья. МС признан преморбидным состоянием, ввиду чего данная патология не может быть выявлена у лиц с уже установленным СД или известными кардиоваскулярными заболеваниями. Понятие и термин «метаболический синдром» не рекомендовано использовать в качестве диагноза.

Список литературы находится в редакции.

Медичні аспекти здоров'я жінки,
Спецвипуск № 2, 2017 р.

Shazli Azmi, Kariem T. El-Hadd, Andrew Nelson, Adam Chapman та ін., Велика Британія

Використання прегабаліну в лікуванні діабетичної нейропатії з больовим синдромом: огляд клінічних досліджень

Продовження. Початок у № 3, стор. 44

Більшість міжнародних рекомендацій розглядають прегабалін як препарат першої лінії в лікуванні пацієнтів із діабетичною нейропатією з больовим синдромом (ДНБС). Прегабалін значно полегшує біль і добре переноситься. Його ефективність щодо зменшення нейропатичного болю не підлягає сумніву, проте потрібне подальше вивчення інших властивостей цього препарату, зокрема – впливу на тривожність та розлади сну в пацієнтів із діабетичною полінейропатією. Ефективність прегабаліну сприяла вивченню інших потенційних точок дії при лікуванні нейропатичного болю та розробці таких нових ГАМК-ергічних агентів, як, наприклад, мікрогабалін. У цьому огляді розглянуто роль прегабаліну у веденні пацієнтів із ДНБС, а також розповідається про його можливі побічні ефекти, зокрема – сонливість і запаморочення, які можуть стати причиною відміни препарату.

Результати порівняльних досліджень

Згідно з даними Bansal та співавт. [54], амітриптилін і прегабалін однаково ефективні у хворих на ДНБС, проте в групі амітриптиліну побічні ефекти виникали у 65%, а в групі прегабаліну – у 25% пацієнтів. У наступному рандомізованому клінічному дослідженні (РКД) різниці при використанні прегабаліну, дулоксетину чи амітриптиліну не було [55]. Прийом прегабаліну покращував сон, а дулоксетину – зменшував загальну тривалість сну та збільшував кількість пробуджень [55]. Серйозних побічних реакцій у групі прегабаліну зафіксовано не було. Quilici та співавт. провели метааналіз, який показав, що дулоксетин, прегабалін і габапентин є однаково ефективними та відрізняються лише переносимістю. У дослідженні, яке було здійснено в Іспанії (фінансовано компанією Pfizer), прегабалін порівнювався зі стандартною терапією (антидепресанти, опіоїди, протисудомні засоби, крім прегабаліну) у пацієнтів із рефрактерною ДНБС. Згідно з отриманими результатами прегабалін покращував якість життя пацієнтів [58]. Після цього результати досліджуваної групи порівнювалися з такими, що були отримані в групі прийому габапентину. Відповідно до них група прегабаліну мала 8 додаткових днів без болю (стандартна помилка (СП): 0,4), 6 днів – зі зменшенням болю ≥30%, (СП: 0,4), 9 днів – зі зменшенням болю ≥50% [59]. Хоча використання прегабаліну було дорожчим, ніж габапентину (214,6 та 157,4 євро відповідно; $p<0,001$), воно потребувало більш дешевої супутньої знеболювальної терапії (176,5 та 306,7 євро відповідно; $p<0,001$) [59].

Зменшення болю при ДНБС часто вдається досягти за допомогою не одного препарату [60]. COMBO-DN є найбільшим дослідженням, в якому порівнювалася монотерапія дулоксетином і прегабаліном з їх комбінацією (n=339) [61]. Монотерапія стандартними дозами препаратів мала однакову ефективність [61]. В іншому аналізі дулоксетин у дозі 60 мг був ефективніший за прегабалін у дозі 300 мг/добу протягом перших 8 тиж терапії. Результати, отримані в ході дослідження COMBO-DN, свідчать, що монотерапія високими дозами ефективніша в пацієнтів із сильним болем, тоді як комбінована терапія має переваги у хворих із легким і помірним болем [62]. Пацієнти, які отримували дулоксетин (60 мг/добу) як початкову терапію, краще відповідали на комбінацію дулоксетину та прегабаліну, а також мали більше позитивних ефектів від високих доз дулоксетину (120 мг/добу) при парестезіях і дизестезіях [62, 63]. У ще одному РКД амітриптилін, дулоксетин і прегабалін мали однакову анальгетичну дію [64]. При визначенні полісомнографічних параметрів було встановлено, що прегабалін покращує тривалість сну, а дулоксетин підвищує кількість пробуджень і зменшує загальну тривалість сну [64].

Порівняння прегабаліну та пластиру з 5% розчином лідокаїну (n=229) в осіб із постгерпетичною невралгією та ДНБС [65] свідчить, що за відсутності відповіді на монотерапію прегабаліном рекомендується використання пластиру з 5% лідокаїном. В іншому дослідженні додавання низьких доз оксикодону до прегабаліну не впливало на ступінь знеболення [66].

Тривожність, ДНБС та прегабалін

Хронічний біль супроводжується тривогою, депресією та порушенням сну, які негативно впливають на щоденну активність [67]. ДНБС суттєво погіршує якість життя [68, 69], а 50-70% пацієнтів звертаються до лікарів зі скаргами на хронічний біль та повідомляють про порушення сну [70-72], 20% – мають тяжку депресію [73-77]. У країнах Європейського союзу прегабалін схвалений для використання у вигляді анксіолітичного засобу для лікування генералізованого тривожного розладу (ГТР), у той час як у США препарат із цією метою використовують офф-лейбл [78]. Його механізм дії значно відрізняється від механізму дії інших анксіолітичних засобів і супроводжується стійким зменшенням тривожності [5]. Численні дослідження показали, що тривале використання прегабаліну зменшує тривогу й уповільнює розвиток ГТР у порівнянні з плацебо [5].

Після завершення дослідження SCI у пацієнтів, які приймали прегабалін, спостерігалося зменшення болю більш як на 30% [42, 80, 81]. Подальші результати показали, що зменшення інтенсивності болю зберігалося протягом наступних12 міс [42, 80, 81]. Прегабалін мав однакову ефективність при багатьох нейропатичних больових синдромах, покращував якість життя та зменшував тривогу в пацієнтів [79].

Прегабалін у дозі 200-600 мг на добу за декілька прийомів помітно знижував рівень тривоги, оцінений за шкалою тривоги Гамільтона (HAM-A) [5, 51]. Побічні ефекти виникали в 50% пацієнтів, а сонливість спостерігалась у 32% обстежених [51]. В іншому мультицентровому дослідженні використання прегабаліну протягом 4 тиж призводило до зменшення болю (-40%), зменшення тривоги (-42%) та нормалізації сну (-43%) [82]. Середня доза прегабаліну становила 300 мг на добу [82].

Розлади сну та хронічний біль

ДНБС асоційована зі значним порушенням сну, тому його оцінка є важливою для визначення результату лікування [83, 84]. Порушення сну супроводжуються низьким больовим порогом [85]. Розлади сну чи його відсутність посилюють больову чутливість [86].

Голуба пляма: центр болю та вплив на сон

Голуба пляма (The locus coeruleus) – це скупчення норадренергічних нейронів у дорсальних рогах спинного мозку з поширенням аксонів до головного мозку [90]. Активність голубої плями найвища під час неспання і повільної фази сну, а під час фази швидкого сну – найнижча [90]. Голуба пляма відіграє складну роль у модуляції нейропатичного болю та може пригнічувати розвиток болю, аллодинії та гіпералгезії після пошкодження нервів [91]. Дослідження на тваринах показали, що підвищена активність голубої плями прямо пропорційна ступеню аллодинії [92]. Крім того, агоністична та анальгетична дія виникає у відповідь на введення субстанції Р безпосередньо в голубу пляму [93]. Цей ефект усувають попередньою ін'єкцією антагоніста рецептора нейрокініна-1 (функціональна область зв'язування субстанції Р) та іншого агента, йохімбіну, антагоніста альфа-2 адренорецепторів [94]. Габапентин демонстрував властивість «антигіперчутливості» завдяки прямому впливу на голубу пляму в щурів чоловічої статі на моделі пошкодження периферичного нерва, що супроводжувалося підвищенням активності голубої плями [95].

Прегабалін, ДНБС та сон

Прегабалін покращує якість сну в 77% пацієнтів [96]. Прегабалін і габапентин показали хороші результати в лікуванні нейропатичного болю, вони краще нормалізують сон, ніж опіати та антидепресанти [97]. Розлади сну корелюють із тяжкістю нейропатичного болю та є предикторами відповіді на лікування [98]. Прегабалін значуще зменшує інтенсивність болю, а кращий результат виникає в тих пацієнтів, які мають важчі розлади сну на початку терапії [98]. Згідно з результатами 9 систематичних оглядів клінічних досліджень прегабалін є ефективним та добре переноситься при порушеннях сну в осіб із ДНБС та постгерпетичною невралгією [99].

Фантомні кінцівки (Phantom Limb) та прегабалін

Цукровий діабет є найчастішою причиною нетравматичних ампутацій кінцівок, причому у 80% виразки стоп передують ампутаціям у хворих на діабет [100]. Фантомний біль виникає у 80% пацієнтів після ампутацій [101] та призводить до значного стресу пацієнтів та їхніх близьких. Фантомний біль описують як стріляючий, колючий, пульсуючий та/або пекучий із частими порушеннями сну [102]. Він супроводжується посиленням стресу, тривоги, депресії, що дуже негативно позначається на якості життя [103]. Швидке досягнення контролю над болем зменшує час післяопераційної реабілітації [104]. Є невелика кількість досліджень щодо використання прегабаліну в лікуванні фантомних болів [105]. Сьогодні превентивне застосування прегабаліну при фантомних болях є спорадичним у Великій Британії. Необхідні додаткові РКД для визначення ролі прегабаліну в стандартному лікуванні пацієнтів після ампутацій та за наявності фантомних болів. Більшу доказову базу при фантомних болях поки має габапентин [105].

Нові можливості лікування ДНБС

Вольтаж-залежні кальцієві канали містять субодиницю альфа-2-дельта 1(α2δ-1) та альфа-2-дельта 2 (α2δ-2). α2δ-1 взаємодіє з NMDA-рецепторами та сприяє синаптичній експресії α2δ-1 NMDA комплексу рецепторів при нейропатичному болі [106]. Габапентин і прегабалін зменшують нейропатичний біль шляхом неселективного впливу на α2δ-1 субодиницю NMDA-рецепторів [107], пригнічуючи таким чином вивільнення таких нейротрансмітерів, як глутамат, і зменшуючи підвищену збудливість спинного мозку. Мірогабалін (DS-5565) (Daiichi-Sankyo, Японія) показує вищу спорідненість до α2δ-1 [108].

Vinik та співавт. (2014) провели велике мультицентрове дослідження, 2-га фаза якого включала групи активного порівняння, де різні дози мікрогабаліну (5; 10; 15; 20; 30 мг/добу) порівнювали з прегабаліном і плацебо [109]. Раннє зниження середньодобової інтенсивності болю протягом 5 тиж терапії визначалося при використанні мікрогабаліну в дозі 15, 20 і 30 мг/добу відносно плацебо. Для порівняння, учасники дослідження, яким було призначено прегабалін у дозі 300 мг/добу, не зазначали зменшення болю протягом 5-тижневого періоду лікування. Найчастіше виникали такі небажані явища, як запаморочення (9,4%), сонливість (6,1%) та головний біль (6,1%) [109].

Вольтаж-залежні натрієві канали вважаються перспективною терапевтичною мішенню. Зокрема, найбільшу увагу привертають вольтаж-залежні натрієві канали 1.7, оскільки в людей з їх мутацією розвиваються тяжкі хронічні больові синдроми [110]. Зараз проводиться багато досліджень щодо натрієвих каналів. Так, триває дослідження компанії Pfizer (PF-05089771) [111], розпочато 2-гу фазу дослідження щодо ДНБС, Biogen (BIIB074, раніше відоме як CNV-1014802) [112], Xenon та Teva (XEN-402 чи TV-45070; фаза 2-га при ДНБС) [113], Sumitomo Dainippon Pharma (DSP-2230; 1-ша фаза дослідження) [114] та AstraZeneca (AZD-3161; 2-га фаза дослідження, GlaxoSmithKline (GSK-2339345) 2-га фаза дослідження) [115] та Gilead (GS-6615) [116].

Висновки

Наявність у пацієнта ДНБС значуще впливає на якість життя, призводить до виникнення хронічного болю, порушує сон, погіршує настрій. Ведення пацієнтів із ДНБС потребує полегшення симптомів за допомогою такого добре вивченого препарату, як прегабалін. Він є ефективним і безпечним, добре переноситься, сприяє нормалізації сну та покращанню настрою. У декількох РКД прегабалін продемонстрував свою здатність полегшувати біль і нормалізувати сон навіть при застосуванні малих доз препарату (300 мг/добу). Незважаючи на те що досліджень, в яких порівнювали прегабалін із плацебо, було здійснено вже доволі багато, спостереження в середньому тривали від 6 до 14 тижнів. Потрібні більш тривалі дослідження, для того щоби визначити всі переваги та корисні властивості прегабаліну.

Список літератури знаходиться в редакції.

S. AzmiKariem, T. El. Hadd et al. Pregabalin in the Management of Painful Diabetic Neuropathy: A Narrative Review // Diabetes Therapy.– Vol. 10, Issue 1. P. 35-56.

Адаптований переклад з англ. ***Валерія Палька***

Прегадол
Pregabalin

Звільнись від болю

- Доведена ефективність при лікуванні нейропатичного болю, генералізованого тривожного розладу та фіброміалгії
- Забезпечує зниження больового синдрому та покращення сну впродовж першого тижня лікування
- Володіє вираженим анксіолітичним ефектом

Коротка інформація про лікарський засіб Прегадол. Склад: 1 капсула містить прегабаліну 75 мг або 150 мг. Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. Показання. Невропатичний біль. Епілепсія. Генералізований тривожний розлад. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Дитячий вік. Спосіб застосування та дози. Прегабалін призначати у дозі 150-600 мг /добу, розподіливши її на 2-3 прийоми. Лікарський засіб можна приймати незалежно від прийому їжі. Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями є запаморочення і сонливість. Можливе виникнення ейфоричного настрою, сплутанності свідомості, дратівливості, зниження лібідо, дезорієнтації, безсоння, підвищення апетиту, порушень зору, диспепсичних розладів,збільшення маси тіла. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції застосування. РП № UA/16387/01/01; № UA/16387/01/02 від 25.10.2017. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ.

БХФЗ bcpp

ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»,
Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру 17
Тел: (044) 205-41-23, 497-71-40
www.bcpp.com.ua

Глюкофаж Глюкофаж XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу

Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові[1, 2]
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)[3, 4]
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності[5]
- Низький ризик розвитку диспепсії[4, 6]
- **Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%[7]**

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR

Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом.

Р. п. МОЗ України. Глюкофаж: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.

1. Garber Aj. et al. Am J Med 1997:103(6)6491–7. 2. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515–29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854–865. 6. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393-403.

UA-GLUC-PIM-092019-026

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8
Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK acino