



Діабетологія

Тиреоїдологія

Метаболічні розлади



№ 4 (52) 2020 р.

15 000 примірників*
Передплатний індекс 37632



Академік НАМН України,
професор
Микола Тронько

Сучасні виклики та рідкісна
патологія в практичній
ендокринології.
Науково-освітній проект
«Школа ендокринолога»

Читайте на сторінці **12**



Доктор медичних наук

Любов Соколова

Досвід застосування
аналогів інсуліну
II покоління в умовах
клінічних досліджень
і реальної клінічної
практики: чи є відмінності?

Читайте на сторінці **26**



Доктор медичних наук,
професор
Борис Маньковський

Цукровий діабет
й ожиріння –
глобальні проблеми
сучасного суспільства

Читайте на сторінці **29**



Доктор медичних наук,
професор
Андрій Кваченюк

Вогнищева патологія
щитоподібної залози:
практичні підходи
до ведення хворих

Читайте на сторінці **21**



Лікар-ендокринолог
Вікторія Ключкова

Акремегалія.
Розбір клінічних випадків

Читайте на сторінці **18**

Victoza[®]
ВІКТОЗА[®] ліраглутид



Доведені переваги
для пацієнтів
з цукровим
діабетом 2 типу^{1,2}



Істотне зниження
маси тіла²



Глюкозозалежне
зниження HbA1c²



Зниження ризиків
серцево-судинних
катастроф^{1,2*}



Для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу
2018 ADA^{***}/EASD консенсус рекомендує арГПП-1
з доведеним серцево-судинними перевагами³

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Віктоза[®] (VICTOZA[®])^{*}

Регистраційне посвідчення UA/12124/01/01. Наказ МОЗ України № 341 від 29.03.2017. **Склад:** діюча речовина: liraglutide; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду – аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виробленого за допомогою технології рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*. Одно попередньо заповнена шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл; допоміжні речовини: натрію гідрофосфат дигідрат, пропіленгліколь, фенол, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10BJ02. **Показання.** Препарат Віктоза[®] застосовують для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих як доповнення до дієти та фізичних вправ: - у монотерапії, коли застосування метформіну вважається недостатнім через непереносимість або протипоказання; - у комбінації з іншими засобами для лікування діабету. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату, які вказані у списку допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту початкова доза – 0,6 мг ліраглутиду на добу. Через як мінімум 1 тиждень дозу слід підвищити до 1,2 мг. У деяких пацієнтів очікується поліпшення після збільшення дози з 1,2 мг до 1,8 мг і, ґрунтуючись на відповіді на лікування, для подальшого поліпшення контролю глікемії через як мінімум 1 тиждень лікування дозу можна підвищити до 1,8 мг. Добова доза вище 1,8 мг не рекомендується. Лікарський засіб Віктоза[®] можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії метформіном або комбінацією метформіну і тiazолідиндіону. При цьому дози метформіну і тiazолідиндіону, що застосовуються, можуть залишатися незмінними. Препарат Віктоза[®] можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії сульфонілсечовиною, комбінацією метформіну і сульфонілсечовини або інсуліном. При одночасному застосуванні Віктози[®] та сульфонілсечовини або інсуліну слід зменшити для того, щоб знизити ризик розвитку гіпоглікемії. **Спосіб введення.** Віктозу[®] не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат Віктоза[®] вводять 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. Його можна ввести підшкірно в ділянку передньої черевної стінки, стегна або плеча. Місце і час ін'єкції можна змінювати без корекції дози. Проте бажано вводити препарат Віктоза[®] приблизно в один і той же найбільш зручний час дня. **Побічні реакції.** У ході п'яти великих тривалих клінічних досліджень фази 3а більше 2500 пацієнтів отримували препарат Віктоза[®] окремо або його комбінацію з метформіном, з глімепіридом (з метформіном або без), сульфонілсечовиною (з метформіном або без) або з метформіном + розиглітоном. Найбільш частими побічними ефектами протягом клінічних досліджень були розлади органів травлення, серед яких дуже часто зустрічалися нудота і діарея, часто – блювання, запор, біль у черевній порожнині і диспепсія. На початку лікування шлунково-кишкові розлади зустрінаються частіше, проте при продовженні лікування їх вираженість протягом декількох днів або тижнів зовнішній зникає. Також часто відзначалися головний біль і нозофарингіт. Крім того, часто виникала гіпоглікемія, а при лікуванні препаратом Віктоза[®] одночасно з сульфонілсечовиною – дуже часто. Випадки тяжкої гіпоглікемії перш за все спостерігалися при комбінованому лікуванні з сульфонілсечовиною. Далі наведено перелік побічних реакцій, зареєстрованих протягом довготривалих клінічних досліджень фази 3а дослідження LEADER[®] (довготривале кардіоваскулярне дослідження), а також на основі спонтанних повідомлень, одержаних після виведення препарату на ринок. Частоту всіх побічних реакцій розраховано згідно з частотою поширеності в клінічних дослідженнях фази 3а. Оцінку частоти виникнення побічних ефектів проводили за такою шкалою: дуже часто (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), невідомо (не можна оцінити на підставі наявних даних). У кожній групі побічні ефекти наведені в порядку зниження їх серйозності. Порушення метаболізму і живлення: часто – гіпоглікемія, анорексія, зниження апетиту; нечасто – зневоднення*. Розлади нервової системи: часто – головний біль, запаморочення. Розлади травної системи: дуже часто – нудота, діарея; часто – блювання, диспепсія, біль у верхньому відділі черевної порожнини, запор, гастрит, метеоризм, здуття живота, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, дискомфорт у шлунку, зубний біль, рідко – кишкова непрохідність; дуже рідко – (панкреатит, в тому числі некротичний панкреатит). Розлади серцево-судинної системи: часто – підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС). Розлади імунної системи: рідко – анафілактичні реакції. Інфекції та інвазії: часто – нозофарингіт, бронхіт. Загальні розлади та стан місця введення: часто – втома, реакції в місцях ін'єкцій; нечасто – нездужання. Розлади функції нирок та сечовивідних шляхів: нечасто – гостра ниркова недостатність, порушення функції нирок. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин: часто – висипання; нечасто – кропив'янка, свербіж. Розлади з боку печінки та жовчних проток: нечасто – жовчнокам'яна хвороба, холецистит. Лабораторні дослідження: часто – підвищений рівень ліпазі, підвищений рівень амілази*. *Дані клінічних досліджень фази 3b та 4, в яких вони вимірювалися. **Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування – 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°C – 8°C). Не заморозувати. Для запобігання дії світла зберігати шприц-ручку із закритим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** А/Т Ново Нордиск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. Дата останнього перегляду 30.01.2019. # Інформація подано скорочено. Будь-яка, ознайомилися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу перш ніж застосовувати або призначити препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики.

Література

1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322.
2. Інструкція з медичного застосування препарату Віктоза[®].
3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2018;41(12):2669-2701. * У хворих на цукровий діабет 2 типу. ** Віктоза[®] – ліраглутид – аналог людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)

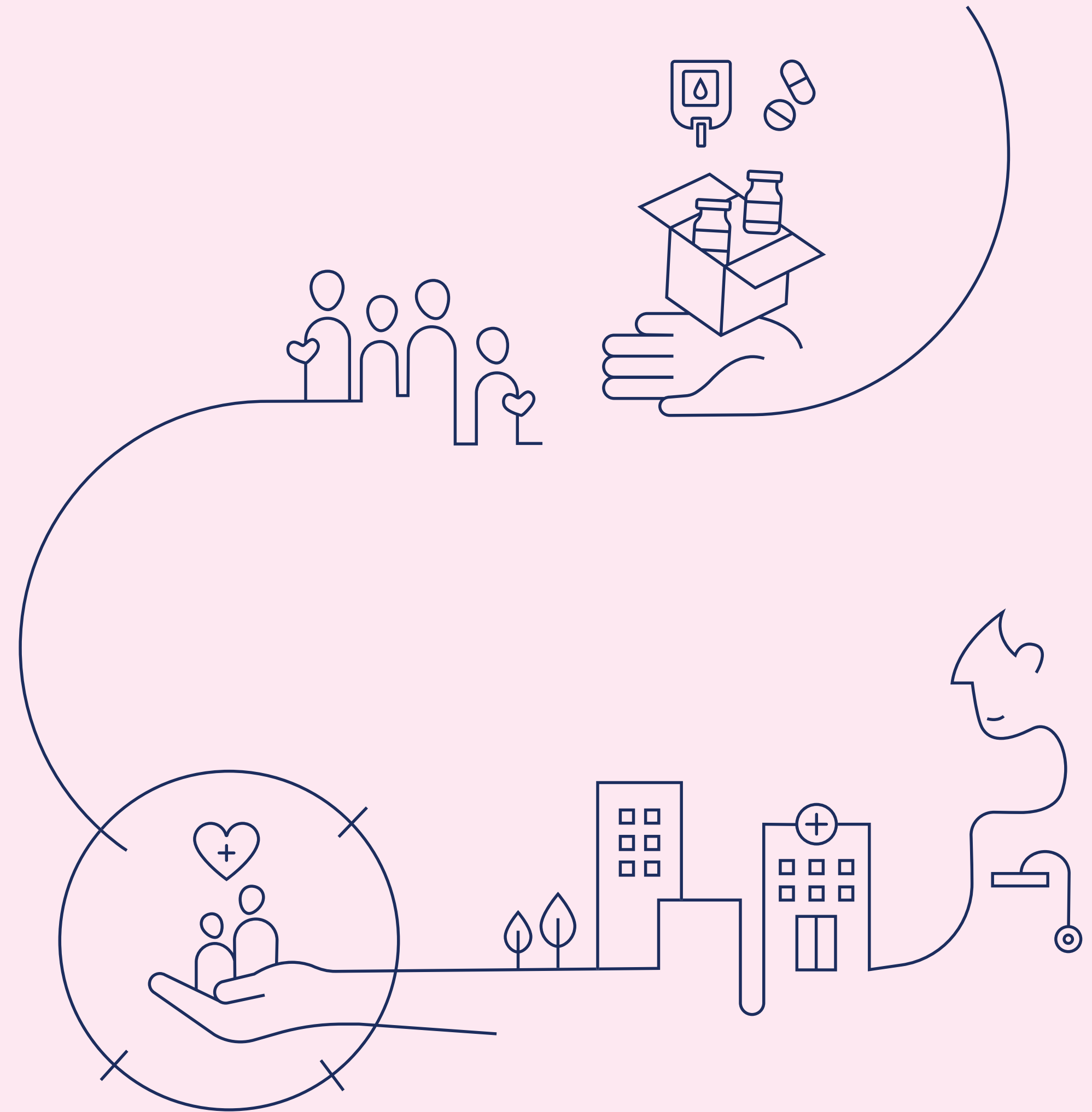
ТОВ «Ново Нордиск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15. Телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01.



ПРОГРАМА ПІДТРИМКИ ПАЦІЄНТІВ

РОЗУМНИЙ СТАРТ

*Запитайте у вашого медичного
представника Ново Нордіск.*



* Ново Нордіск®.

ТОВ «Ново Нордіск Україна»,
вулиця Болсуновська, будинок 13-15,
01014, м. Київ, Україна,
тел.: (044) 389 44 00,
факс: (044) 389 44 01

UKR.TR.RYZ.03.12.2020



СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!

Ми у соцмережах:



@MedicnaGazetaZdorovaUkraini



t.me/HealthUAcom



@healthUAcom



Нові підходи до лікування цукрового діабету: чи можлива перемога?

Майже 100 років пацієнти різних країн світу використовують для лікування цукрового діабету інсуліни виробництва компанії Novo Nordisk, яка здійснює постійний пошук нових можливостей для покращення життя хворих на діабет.



22 жовтня 2020 року, за підтримки фармацевтичної компанії Novo Nordisk (Данія), відбувся міжнародний симпозиум, де обговорювалися нові опубліковані дані, які можуть змінити підхід до лікування цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. У заході взяли участь провідні фахівці з України, Хорватії та Італії.

Одним із вагомих продуктів у портфелі компанії Novo Nordisk є препарат групи сучасних неінсулінових цукрознижувальних препаратів – **Віктоза®**. Це давно й добре відомий препарат, проте науково-дослідницький інтерес до нього зберігається. На останньому конгресі Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) влітку 2020 року були оголошені перші результати дослідження LIRA-PRIME, які продемонстрували досягнення тривалого глікемічного контролю ЦД 2 типу на тлі прийому препарату **Віктоза®**.

Довідка ЗУ

Фармацевтична компанія Novo Nordisk була заснована в 1923 р. датським подружжям Августом та Марі Крог. Август Крог обіймав посаду професора факультету зоофізіології Копенгагенського університету. Лауреат Нобелівської премії. Марія була лікарем та вченим, яка вивчала ЦД 1 типу. У 1921 р., за запрошенням дослідників Ельського університету (США), сімейна пара читала лекції про свої медичні дослідження після отримання 1920 року Романської премії з фізіології.

Під час свого туру Август та Марі отримували багато повідомлень про хворих на ЦД. Найцікавішою новиною для них стало виділення гормону підшлункової залози – інсуліну, який було відкрито в 1921 р. двома канадськими дослідниками Бантіном та Бестом. Марі Крог почала збирати та вивчати всю інформацію щодо лікування ЦД, оскільки вона сама хворіла на діабет 2 типу. Через деякий час Август і Марі зв'язались із вченими, які відкрили інсулін, та отримали патент і дозвіл на виробництво інсуліну в скандинавських країнах. Повернувшись додому зі США, подружжя Крог разом із доктором Хансом Крістіаном Хагедорном заснували фірму Nordisk Insulinlaboratorium. Фармацевт Август Конгстед, власник компанії Leo Pharmaceuticals, надав необхідну фінансову підтримку, що дало можливість створити компанію.

кардіоваскулярних ризиків у хворих на ЦД 2 типу й способи покращення цих ризиків розпочалася зустріч науковців.

Учений зазначив, що серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті хворих на ЦД 2 типу.

Підвищена частота ССЗ у пацієнтів із діабетом пов'язана з небажаними патофізіологічними механізмами гіперглікемії, включаючи безпосередній

вплив підвищеного рівня глюкози в крові, ендотеліальну дисфункцію через оксидативний стрес та активацію атерозапальних цитокінів. Крім цього, зміни ліпідного метаболізму та складу ліпопротеїнів унаслідок інсулінорезистентності призводять до утворення менших і щільніших частинок холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), роблячи їх, таким чином, більш атерогенними.

Головною метою лікування діабету є запобігання смертності та захворюваності на серцево-судинні та мікросудинні патології. Компанія Novo Nordisk допомогла провести міжнародне дослідження CAPTURE.

CAPTURE – це перше глобальне неінтервенційне дослідження, метою

якого було вивчення поширеності ССЗ, СС ризиків та підходів до лікування пацієнтів із ЦД 2 типу. Завданнями було виявити осіб із ЦД 2 типу з високим ризиком ССЗ та атеросклеротичними ССЗ, а також задокументувати використання серцево-судинних препаратів, які знижують подібний ризик, у пацієнтів із ЦД 2 типу та встановленими ССЗ. Атеросклеротичні ССЗ визначали як цереброваскулярні захворювання (зокрема, захворювання сонної артерії), ішемічну хворобу серця та/або хворобу периферичних артерій. Дослідження CAPTURE проводилося в Аргентині, Австралії, Бразилії, Чехії, Китаї, Франції, Угорщині, Ізраїлі, Італії, Японії, Мексиці, Саудівській Аравії та Туреччині із залученням майже 10 тис пацієнтів із ЦД 2 типу, діагностованим щонайменше 180 днів тому. Вік учасників мав бути не менше 18 років.

У ході дослідження виявилось, що 1 із 3 хворих на ЦД 2 типу буде мати ССЗ, і з більшою вірогідністю це буде атеросклеротичне ССЗ. Саме в такій ситуації на допомогу приходить аналог нативного глюкагон-пептидного гормону, що належить до родини інкретинів. Інкретини – це гормони, що синтезуються в кишечнику, головним чином ГПП-1 та глюкозозалежний інсулінотропний пептид (ГІП), які секретуються на низькому базальному рівні в стані голодування. Як ГПП-1, так і ГІП після секреції піддаються розщепленню ферментом іДПП-4.

Глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1) – багатогранний гормон із широким фармакологічним потенціалом. Серед численних метаболічних ефектів у ГПП-1 є глюкозозалежна стимуляція секреції інсуліну, зменшення спорожнення шлунка, інгібування споживання їжі, збільшення натрійдіурезу. ГПП-1 також має кардіо- та нейропротекторні ефекти, допомагає знизити запалення судин і є доклінічні дані що свідчать про здатність впливати на апоптоз бета-клітин підшлункової залози.

Продовження на стор. 6.

Для більш детального розгляду всіх отриманих клінічних даних щодо результатів дослідження та обговорення інших клінічно значущих даних стосовно препарату **Віктоза®** було проведено міждисциплінарну зустріч національних і міжнародних експертів. Участь у цій зустрічі взяли член-кореспондент НАМН України, завідувачка відділення ендокринної гінекології, заступниця директора з наукової роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук, професор Тетяна Феофанівна Татарчук, керівниця відділу діабетології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова, завідувачка відділу гіпертонічної хвороби ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, доктор медичних наук Лариса Анатоліївна Міщенко, а також професор Університету Палермо (Італія), професор внутрішньої медицини Університету Південної Каліфорнії (США) Ріцо Манфреді та провідний європейський діабетолог, керівник клініки діабету, ендокринології та обміну речовин при Університеті ім. Врховача (Хорватія), професор Даріо Рахеліч.

Саме з доповіді професора Ріцо Манфреді про особливості дослідження корекції

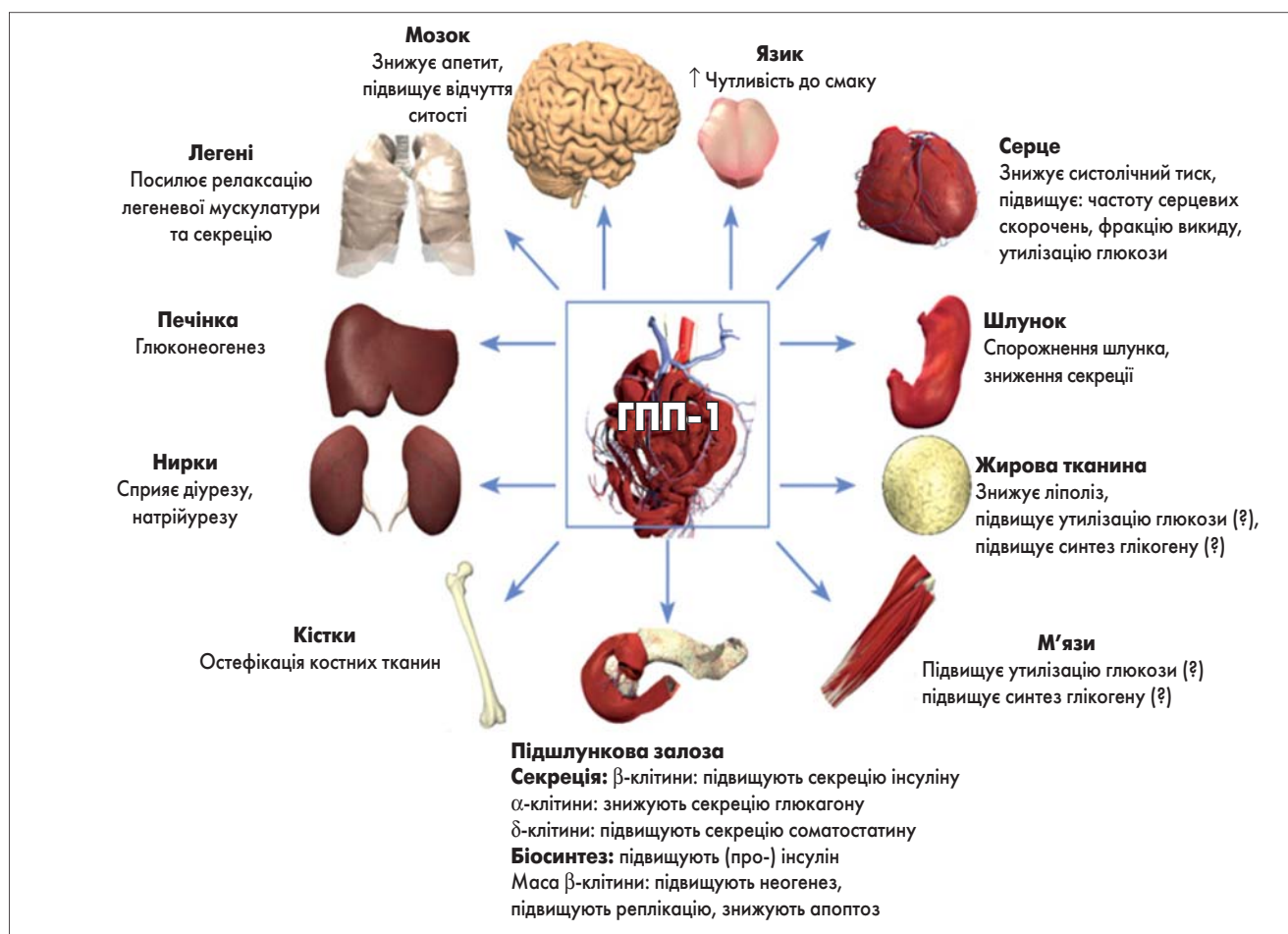


Рис. 1. Біологічна активність ГПП-1

Нові підходи до лікування цукрового діабету: чи можлива перемога?

Продовження. Початок на стор. 5.

ГПП-1 чинить позитивну дію на функцію серця та судин, впливає на артеріальний тиск та обмін ліпідів, допомагає знизити масу тіла, впливаючи на центр апетиту в головному мозку (рис. 1).

Є два типи терапії, що базується на інкретині. Це лікування ЦД 2 типу агоністами рецепторів ГПП-1 (арГПП-1) чи інгібіторами дипептидилпептидази-4 (іДПП-4), дія яких відбувається внаслідок посилення сигналізації рецепторів інкретину.

Лікування, яке базується на арГПП-1, рекомендоване науковими міжнародними настановами в якості препаратів вибору у хворих на ЦД 2 типу. Виділяють препарати на основі:

- аналогів людського ГПП-1 — дулаглутид, ліраглутид;
- ексендинів — ексенатид, ліксисенатид.

Різниця між ними — це відсоток гомогенності або афінитивності до природного складника. Ліраглутид гомогенний на 97% до нативного ГПП-1. З огляду на особистий клінічний досвід, професор Ріцо Манфреді зазначив, що ліраглутид у вигляді препарату **Віктоза®** мав значний позитивний ефект на важливі кардіометаболічні показники в пацієнтів із ЦД 2 типу: зниження великих серцево-судинних макро-васкулярних подій, зменшення обхвату талії, індекса маси тіла, зниження рівня глікованого гемоглобіну, покращення ліпідогрामी.

Оскільки деякі цукрознижувальні препарати (ЦЗП) викликали занепокоєння щодо підвищеного мікро- та макросудинного ризику, Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) ухвалило в 2008 р. рішення про дослідження серцево-судинних наслідків при ЦД (CVOT), щоб запобігти небажаному збільшенню ризику ССЗ.

У своєму виступі професор Ріцо Манфреді акцентував увагу на результатах відомого дослідження LEADER, в якому вивчався вплив ліраглутиду в дозі 1,8 мг на серцево-судинні ризики в пацієнтів із ЦД 2 типу. Дослідження було завершено в 2015 році. Воно було багатоцентровим, рандомізованим, подвійним сліпим та плацебо-контрольованим. У дослідженні LEADER брали участь пацієнти з ЦД 2 типу ($HbA_{1c} \geq 7,0\%$), з факторами ризику ССЗ або з діагностованими ССЗ.

Загалом 9340 пацієнтів пройшли рандомізацію з вересня 2010 по квітень 2012 року; 4668 пацієнтам було довільно призначено ліраглутид, а 4672 — плацебо. Середній час прийому ліраглутиду або плацебо становив 3,5 року. Середня добова доза ліраглутиду дорівнювала 1,78 мг (міжквартильний діапазон від 1,54 до 1,79).

Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів були однаковими в двох групах. З 9340 пацієнтів у 7598 (81,3%) були встановлені: ССЗ (6764 (72,4%) пацієнти), хронічна хвороба нирок ≥ 3 стадії

(2307 (24,7%) пацієнтів) або обидві патології (1473 (15,8%) пацієнти). На початковому рівні середня тривалість діабету становила 12,8 року, а середній рівень HbA_{1c} — 8,7%.

Було показано: 13,0% хворих, яким призначили ліраглутид, пережили першу смерть унаслідок ССЗ, нефатального (у тому числі так званого тихого) ІМ або інсульту, що не призвів до летального результату, проти 14,9% пацієнтів, які отримували плацебо. За результатами дослідження смерть через ССЗ наступила в 4,7% у групі ліраглутиду проти 6,0% у групі плацебо, рівень смертності від будь-якої причини — у 8,2 проти 9,6% відповідно, а частота нефатального ІМ та нефатального інсульту в групі ліраглутидів була нижчою за таку в групі плацебо. Автори дійшли висновку, що в пацієнтів із ЦД 2 типу, які приймають ліраглутид, рівень випадків першої смертності внаслідок ССЗ, нефатального ІМ або інсульту, що не призвів до летального результату, був нижчим за такий у групі плацебо.

Професор Ріцо Манфреді дав пояснення механізмам кардіоваскулярного впливу ліраглутиду при ЦД 2 типу.

Ліраглутид зменшує формування та прогресію атеросклеротичних бляшок. Головним чином це відбувається завдяки зменшенню рівня запалення, оксидатії, формуванню ЛПНЩ, підвищенню та покращенню ендотеліальної функції, контролю рівня глюкози в крові. Рецептори ГПП-1 експресуються в кардіоміоцитах та ендотеліальних клітинах, і доклінічні дослідження демонструють, що активація рецепторів ГПП-1 покращує функцію ендотелію судин. Обмежені дані свідчать про те, що ГПП-1 також можуть зберігати шлуночкову функцію.

Це дає підстави сподіватися, що своєчасне призначення ліраглутиду пацієнтам із високими / дуже високими кардіоваскулярними ризиками на тлі ЦД 2 типу або встановленими ССЗ атеросклеротичного генезу може позитивно вплинути на зменшення частоти серцево-судинних подій.



Тему необхідності контролю глікемії у хворих на ЦД 2 типу продовжив у своєму виступі професор **Даріо Рахеліч (Хорватія)**.

Передусім він наголосив, що пацієнти з ЦД найбільш чутливі до інфікування на COVID-19 та більш складного перебігу інфекції. Смертність у таких хворих вища майже на 40%.

Висока поширеність діабету робить його важливим коморбідним захворюванням у пацієнтів із COVID-19. ЦД і супутні ускладнення можуть збільшити ризик захворюваності та смертності під час гострих інфекцій через пригнічені вроджені та гуморальні імунні функції.

Рівні $HbA_{1c} > 9\%$ пов'язані з 60% підвищеним ризиком госпіталізації та тяжкістю пневмонії під час бактеріальної інфекції. Наявність діабету втричі збільшила ризик госпіталізації та вчетверо — ризик потрапляння до відділення інтенсивної терапії в період спалаху грипу А (H1N1) у 2009 році. Під час спалаху 2012 року Близькосхідного респіраторного синдрому коронавірусу (MERS-CoV) ЦД був поширений майже в 50% світової популяції. Рівень смертності у хворих на MERS-CoV, які страждали на діабет, становив 35%.

Саме тому Американська діабетологічна асоціація та Європейська асоціація з вивчення цукрового діабету (ADA/EASD) наголошують на постійному контролі глікемії в пацієнтів із COVID-19 та інтенсифікації лікування ЦД для полегшення перебігу та запобігання ускладненням.

Професор Рахеліч презентував дані останнього дослідження ліраглутиду 1,8 мг, анонсовані на конгресі УФІВ 2020. Багатьом лікарям знайома власність ліраглутиду впливати на масу тіла в пацієнтів із ЦД 2 типу. Унікальність цього дослідження полягала в тому, що в його фокусі була здатність ліраглутиду впливати на рівень глікемії.

У дослідженні LIRA-PRIME порівнювали ефективність контролю глікемії за допомогою ліраглутиду з пероральними ЦЗП (ПЦЗП) у пацієнтів із неконтрольованим ЦД 2 типу з монотерапією метформіном в умовах первинної медичної допомоги.

Це 104-тижневе відкрите активне контрольоване дослідження проводилося в 9 країнах (n=1991). Під час скринінгу пацієнти з ЦД 2 типу (середній вік — 57,4 року; жінок — 47,6%; середня вага — 94,8 кг; середня тривалість діабету — 7,2 року) понад 3 міс застосовували стабільну добову дозу метформіну ≥ 1500 мг або максимальну переносиму дозу протягом ≥ 60 днів; рівні HbA_{1c} складали від 7,5 до 9,0%, виміряні протягом ≤ 90 днів до скринінгу. Учасникам було довільно призначено або ліраглутид у дозі 1,8 мг (n=996), або ПЦЗП (n=995) на додаток до метформіну протягом 104 тижнів. Індивідуальні ПЦЗП були обрані лікуючим лікарем відповідно до місцевих рекомендацій. Найбільш поширеними ПЦЗП в контрольній групі, що їх додавали до метформіну, були інгібітори НЗКТГ-2 (47,9%) та іДПП-4 (39,7%), тоді як 10,8; 1,1 та 0,5% припадало на препарати сульфонілсечовини, тіазолідиніони та інгібітори α -глюкозидази відповідно. Первинною кінцевою точкою став час неадекватного контролю глікемії, визначений як $HbA_{1c} > 7,0\%$ у ході двох запланованих послідовних візитів після перших 26 тиж лікування.

Відповідно до результатів дослідження LIRA-PRIME, додавання ліраглутиду до метформіну сприяло значно більшій тривалості контролю глікемії в пацієнтів із ЦД 2 типу проти групи контролю (рис. 2).

Ключовим результатом дослідження стала довготривала компенсація ЦД 2 типу в основній групі пацієнтів. Глікемічна компенсація, якщо порівняти з контрольною групою, тривала на 44 тиж довше (109 проти 65 тиж відповідно; $p < 0,0001$).

Реципієнти ліраглутиду також досягли більш тривалого середнього часу до передчасного припинення

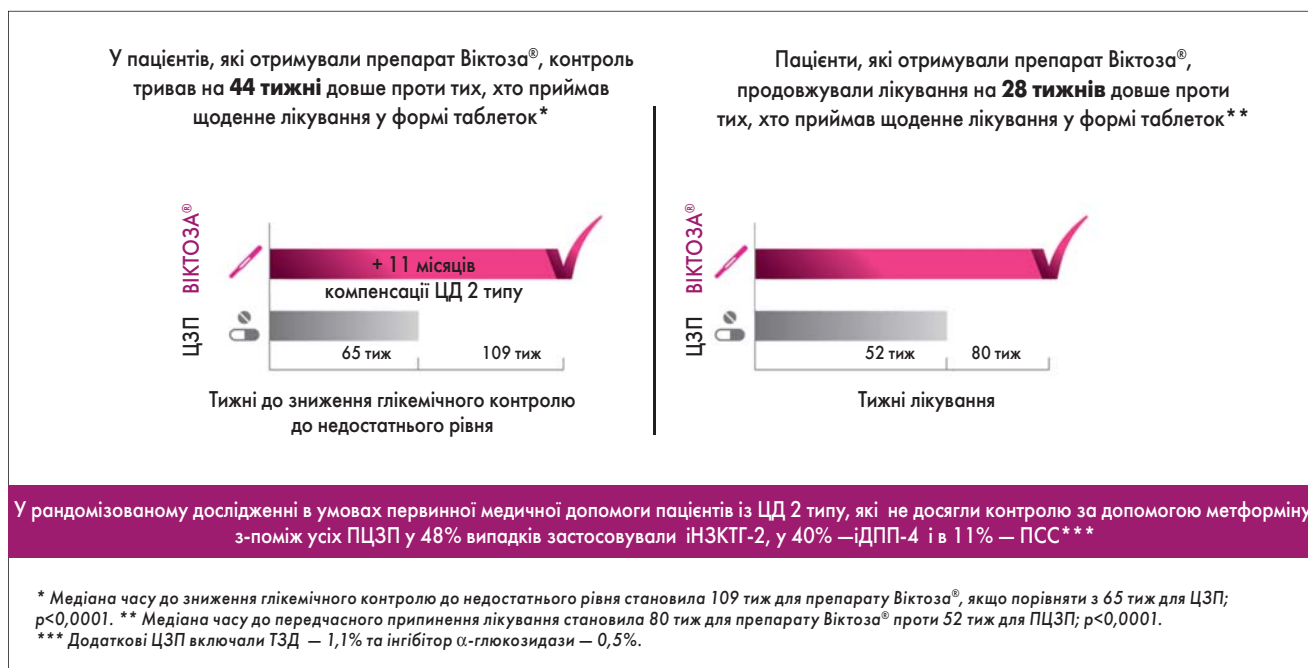


Рис. 2. Застосування ліраглутиду (Віктоза®) забезпечувало триваліший глікемічний контроль і триваліше лікування в пацієнтів проти терапії ПЦЗП

лікування з будь-якої причини, якщо порівняти з реципієнтами ПЦЗП (80 проти 52 тиж відповідно; $p < 0,0001$).

Наприкінці доповіді професор Даріо Рахеліч підбив підсумки дослідження і наголосив на тому, що ми не маємо забувати, **Віктоза** — це передусім потужний цукрознижувальний препарат, який допомагає тримати значно довшу глікемічну компенсацію ЦД 2 типу аніж деякі інші цукрознижувальні препарати. Це має дуже велике значення, оскільки дає можливість відкласти його подальшу інтенсифікацію та спростити менеджмент ЦД 2 типу в умовах первинної медичної допомоги.



У ході зустрічі експертів відбувся медичний консіліум, в якому взяли участь: **старша наукова співробітниця ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», доктор медичних наук Лариса Анатоліївна Міщенко, старша наукова співробітниця відділу діабетології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова та член-кореспондент НАМН України, завідувачка відділення ендокринної гінекології, заступниця директора з наукової роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук, професор Тетяна Феофанівна Татарчук.**

Клінічний випадок

Пацієнтка 54 років, з менопаузою протягом 3 років, була направлена лікарем-психіатром, в якого вона спостерігалася з приводу тривожно-депресивного синдрому, до гінеколога. В анамнезі пацієнтки перенесена транзиторна ішемічна атака. Із ліків приймала пароксин та гідазепам.

На момент консультації у хворої були скарги на підвищення АТ, постійну спрагу, відчуття тривоги та нестачу повітря, панічні атаки, сухість, печію в піхві, припливи до 10 разів на добу з 2017 року. Хвора скаржиться також, що, попри здоровий спосіб життя, не може скинути вагу. Сімейний анамнез обтяжений онкологічним захворюванням, у бабусі з боку батька був рак молочної залози. Із супутніх патологій у пацієнтки ожиріння II ст. та ЦД 2 типу, хронічний панкреатит, хронічний холецистит, мікролітіаз.

При більш детальному опитуванні жінки лікарем-гінекологом було визначено, що в анамнезі присутні такі зміни, як порушення менструального циклу та овуляції, синдром полікістозу яєчників, гестаційний діабет, що в клімактеричному періоді привело до ризиків надмірної маси тіла в менопаузі, а також до остеоартрозу, ССЗ, неалкогольної жирової хвороби печінки, варикозної хвороби серця, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, депресії. Також жінка зазначає, що в анамнезі були мимовільні викидні.

Після огляду, збору анамнезу лікарем-гінекологом встановлено попередній діагноз: Постменопауза. Клімактеричний синдром тяжкого ступеня. Ожиріння II ст. З огляду на дані анамнезу та об'єктивні дані: тривожно-депресивний стан, хронічний холецистит, хронічний панкреатит, мікролітіаз, ЦД 2 типу, гіпертонічна хвороба?

Лікарем було рекомендовано дообстеження:

1. Звернутися за консультацією до мамолога, зробити мамографію.
2. Звернутися за консультацією до ендокринолога та кардіолога.
3. Зробити коагулограму, ліпідний спектр, печінкові проби, перевірити пролактин, вітамін D, глікований гемоглобін, холестерин та його фракції.

Тиждень потому лікар отримав результати дообстеження пацієнтки. Було виявлено: підвищення глюкози натще — до 9,8 ммоль/л, HbA_{1c} — до 8,2 ммоль/л, тригліцеридів — до 2,2 ммоль/л, холестерину — до 5,3 ммоль/л, ЛПНЩ — до 3,4 ммоль/л, зниження ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) — до 0,9 ммоль/л. Показники демонстрували наявність у хворої ЦД 2 типу в стадії декомпенсації, що потребувало достатнього інтенсивного лікування ЦД на додаток до метформіну, який вона приймає.

Лікар-кардіолог зазначила, що в пацієнтки комбінована дісліпідемія (підвищені рівні ЛПНЩ і ТГ, знижений рівень ЛПВЩ), мікроальбумінурія та в анамнезі перенесена транзиторна ішемічна атака. На доплерографії судин виявлено дві атеросклеротичні бляшки: за діаметром 30 і 40% від діаметру внутрішньої сонної артерії. Під час уточнення кардіологічних скарг хвора вказала на значне покращення стану на тлі прийому пароксетину — майже відсутні різкі підйоми АТ до 180/100 мм рт. ст. Проте все ще турбує головний біль, переважно ввечері, пов'язаний із підвищенням АТ. Коливання АТ з 120/70 мм рт. ст. зранку

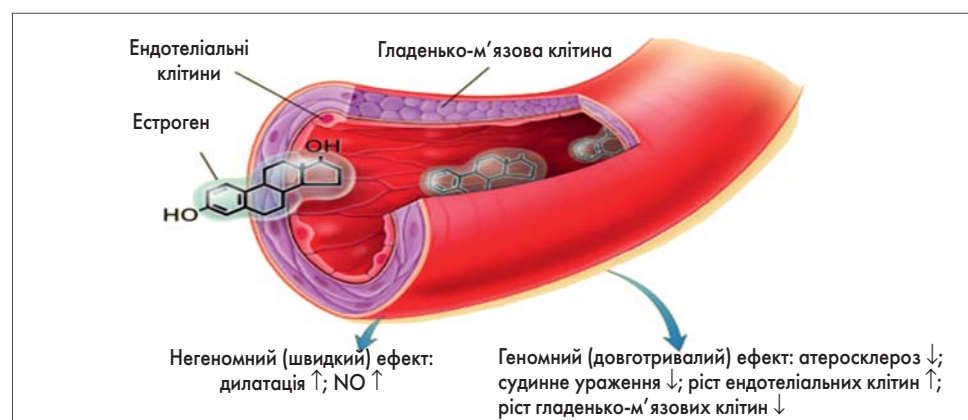


Рис. 3. Вплив естрогенів на судини

до 150/100 мм рт. ст. ввечері. Із препаратів жінка приймала небіволл 2,5-5 мг на добу та ацетилсаліцилову кислоту (АСК) 100 мг на день.

Встановлено діагноз: Гіпертонічна хвороба III ст. (транзиторна ішемічна атака) ТІА в басейні лівої [середньої мозкової артерії] СМА 2019 р.), 1 ступеня ризик (дуже високий), СН 0. Стенозуючий атеросклероз сонних артерій. Комбінована дисліпідемія.

Проаналізувавши всі дані та результати інструментальних і лабораторних досліджень, лікар-гінеколог порекомендував таке лікування:

1. Клімадінон по 1 таблетці двічі на день.
2. Амарелін по 1 супозиторії на ніч.
3. Декрістол 4000 МО 1 раз на добу.
4. Хепі Фем по 1 таблетці двічі на день.
5. Продовжувати виконувати призначення психіатра.

Лікар-кардіолог доповнив:

1. Фіксована комбінація периндоприлу/індапаміду/5/1,25 мг на добу.
2. АСК 100 мг на добу.
3. Розувастатин 20 мг на добу.

З огляду на виявлені атеросклеротичні бляшки, хворій протипоказана менопаузальна гормональна терапія. Це пов'язано з тим, що естрогени викликають підвищення синтезу метилопротеїнази 9 типу, яка стимулює розвиток центрального некрозу в наявних бляшках, що може призвести до дестабілізації бляшки та атеротромбозу (рис. 3).

Але, зважаючи на необхідність сфокусувати лікування на зниження ризиків ССЗ у пацієнтки з ЦД 2 типу, необхідно провести нейтралізацію факторів ризику та застосування сучасних ЦЗП із доведеним позитивним впливом на серцево-судинний прогноз.

За останніми рекомендаціями вибором ЦЗП для зниження ризику ССЗ є агоністи ГПП-1 та інгібітори ІЗКТГ-2 (рис. 4).

Переважають атеросклеротичні ССЗ: • Встановлене ССЗ • Ознаки високого ризику атеросклеротичних ССЗ (вік ≥ 55 років + ГЛШ або стеноз коронарних, сонних артерій, артерій нижніх кінцівок $>50\%$)	Переважають СН або ХХН • Особливо СН зі зниженою ФВ ЛШ (ФВ $<45\%$) • ХХН: р-ШКФ — 30-60 мл/хв/1,73 м² або ЕАС >300 мг/г
Надати перевагу арГПП-1 із доведеним впливом на серцево-судинний прогноз або ІЗКТГ-2 з доведеним позитивним впливом на серцево-судинний прогноз та відповідною ШКФ	Надати перевагу ІЗКТГ-2 з доведеним позитивним впливом на СН і/або ХХН та відповідною ШКФ або арГПП-1 з доведеним впливом на серцево-судинний прогноз при непереносимості/протипоказаннях до ІЗКТГ-2, або р-ШКФ нижча за допустиму

Примітки: ГЛШ — гіпертрофія лівого шлуночка; СН — серцева недостатність; ХХН — хронічна хвороба нирок; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; ЕАС — екскреція альбуміну із сечею.

Рис. 4. Вибір ЦЗП для зниження ризику ССЗ

У разі встановленого атеросклеротичного ССЗ, як в нашому випадку, рекомендовано надавати перевагу агоністам ГПП-1 із доведеним впливом на серцевий прогноз (ESC 2019, ADA 2020).

У процесі дослідження LEADER був доказаний вплив ліраглутиду на стійке зменшення ризику нефатальних інсультів. Для перевірки цих даних при застосуванні арГПП-1 був зроблений метааналіз 8 рандомізованих клінічних досліджень. Згідно з його результатами арГПП-1 достовірно знижували ризик розвитку нефатального інсульту на 16% (Subodh V. et al., 2018).

Саме тому пацієнтці для максимального зниження ризику атеросклеротичних ССЗ, перш за все інсульту, ендокринологом був рекомендований ліраглутид у вигляді препарату **Віктоза**®.

Після консультації пацієнтки лікарем-ендокринологом було встановлено діагноз: Постменопауза. Клімактеричний синдром тяжкого ступеня. Ожиріння II ст. Тривожно-депресивний синдром. Хронічний холецистит. Хронічний панкреатит. Мікролітеаз. ЦД 2 типу. Гіпертонічна хвороба.

В якості гіпоглікемічного лікування рекомендовано залишити метформін у дозі 2000 мг на добу і додати препарат **Віктоза**® в кінцевій дозі 1,8 мг на добу з покроковою титрацією, аби запобігти виникненню можливих побічних ефектів. Вибір препарату був підтверджений лікарем-ендокринологом з огляду на мультифакторний вплив на рівень глікемії та зниження кардіоваскулярних ризиків цього лікарського засобу.

З огляду на особисту клінічну практику, експерти зазначили, що додавання ліраглутиду сприяє тривалішому глікемічному контролю в пацієнтів. Ті хворі, які отримували препарат **Віктоза**®, продовжували лікування на 44 тиж довше тих, кому було призначене щоденне лікування у вигляді пероральної цукрознижувальної терапії.

Як свідчать результати клінічної практики, у хворих, які отримували препарат Віктоза®, компенсований вуглеводний обмін був довшим.

Підготувала **Юлія Золотухіна**

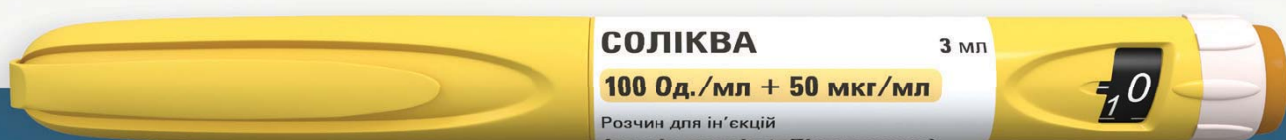
ЗАЛИШІТЬ ПОЗАДУ

високі показники HbA1c

0%



СОЛІКВА – просте рішення для компенсації ЦД 2 типу¹⁻³
без збільшення ризику гіпоглікемії та набору ваги



- Відзеркалює фізіологічну секрецію інсуліну¹
- Порівняно з ББ краще знижує HbA1c на фоні меншого ризику гіпоглікемії та зменшення маси тіла³
- Ефективно знижує глюкозу натще, після їди та HbA1 до цільового рівня²
- Краща ШКТ переносимість²
- Одна ін'єкція в день⁴

MAT-UA-2000993 implementation date 25.11.20

ББ - базал-болус. 1. Deeks E., Drugs & Therapy Perspectives (2019) 35:470-480. 2. Aroda V.R., Rosenstock J., Wysham C. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. Diabetes care, 2016; 39(11): 1972-1980. 3. Tabak AG et al. Diabetes ther 11, 305-318 (2020). 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Соліква, розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл+50 мкг/мл та 100 Од./мл+33 мкг. РП в Україні № UA/16774/01/01 та UA/16775/01/01 Наказ МОЗ України №1187 від 21.06.2018, зміни внесено: Наказ МОЗ України № 2418 від 23/10/2020.

Інформація про препарат Соліква.

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/16774/01/01 та № UA/16775/01/01 Наказ МОЗ України №1187 від 21.06.2018, зміни внесено: Наказ МОЗ України № 2418 від 23/10/2020. **Склад***. Діюча речовина: інсулін гларгін, ліксисенатид. 1 мл розчину для ін'єкцій містить 100 одиниць інсуліну гларгіну та 50 мкг ліксисенатиду (персикова ручка Соліква 10-40) або 1 мл розчину для ін'єкцій містить 100 одиниць інсуліну гларгіну та 33 мкг ліксисенатиду (оливкова ручка Соліква 30-60). **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 постпрандiальних рівнів глюкози). **Показання**. Для лікування дорослих пацієнтів із недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу з метою покращення контролю глікемії як доповнення до дієти і вправ на додаток до метформіну з інгібіторами натрій-глюкозного котранспортеру 2-го типу або без них. **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 (шприц-ручка Соліква 10-40), або 30-60 одиниць (шприц-ручка Соліква 30-60). 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 інструкціях для медичного застосування препарату, затвердженій наказом МОЗ України №1187 від 21.06.2018, зміни внесено: Наказ МОЗ України № 2418 від 23/10/2020. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилианська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

SANOFI

З М І С Т

РІДКІСНА ПАТОЛОГІЯ

Сучасні виклики та рідкісна патологія в практичній ендокринології.

Науково-освітній проект «Школа ендокринолога»	
На черговій онлайн-конференції в рамках науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога», яка відбулася в листопаді 2020 р., учасники заходу мали можливість прослухати багато цікавих доповідей провідних фахівців України. Тематику виступів стали актуальні проблеми і сучасні тенденції лікування та діагностики в клінічній ендокринології.	
М.Д. Тронько, А.М.Кваченюк, Ю.В. Булдігіна, О.Я. Самсон	12-17

Сучасні погляди на лікування акромегалії: вплив блокатора рецепторів гормону росту на коморбідні захворювання	
Наприкінці листопада 2020 року відбулося чергове засідання в рамках науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога», присвячене актуальним проблемам ендокринології. Робоча програма заходу була дуже насиченою. Однією з обговорюваних тем стали особливості лікування акромегалії – рідкісного, так званого орфанного, захворювання, яке може призвести до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації.	
В.М. Клочкова, А.М. Кваченюк	18-20

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Нові підходи до лікування цукрового діабету: чи можлива перемога?

Упродовж майже 100 років пацієнти різних країн світу використовують для лікування цукрового діабету інсуліни виробництва компанії Novo Nordisk, яка здійснює постійний пошук нових можливостей для покращення життя хворих на діабет. 22 жовтня 2020 року, за підтримки фармацевтичної компанії Novo Nordisk (Данія), відбувся міжнародний симпозіум, де обговорювалися нові опубліковані дані, які можуть змінити підхід до лікування цукрового діабету 2 типу.	
Т.Ф. Титарчук, Л.К. Соколова, Л.А. Міщенко та ін.	5-7

Досвід застосування аналогів інсуліну II покоління в умовах клінічних досліджень і реальної клінічної практики: чи є відмінності?	
Усім практикуючим лікарям дуже важливо бути в курсі останніх досягнень в області як своєї, так і суміжних спеціальностей. Одним із шляхів отримання найактуальнішої інформації є участь лікарів у різного роду конференціях, форумах, зустрічах, під час яких фахівці обмінюються своїм досвідом із колегами. Зустріч експертів, організована за підтримки компанії «Санофі», стала саме таким корисним заходом. Вітчизняні фахівці та їх колеги з-за кордону розглянули наукові й суто клінічні питання ведення пацієнтів із цукровим діабетом.	
Л. Соколова, Р. Рітцель	26-28

Рекомендації ADA (2021): що нового у веденні пацієнтів із цукровим діабетом

Сьогодні стандарти Американської діабетичної асоціації (ADA) – об’ємна й докладна клінічна настанова, розроблена на підставі результатів сотень клінічних випробувань і метааналізів і визнана однією з найавторитетніших у світі рекомендацій у галузі діабетології. Важливою відмінністю настанов ADA є їх регулярне оновлення з урахуванням нових даних доказової медицини.	32-33
--	-------

МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ

Obesity Week 2020: що нового в боротьбі з ожирінням?

Усі ми знаємо, якої величезної шкоди здоров’ю людини завдає надмірна вага, але й досі ніхто не запропонував універсального рішення. Втішає одне – науковий пошук триває. Пропонуємо ознайомитися з найцікавішими дослідженнями, що їх було презентовано на віртуальній міжнародній науковій зустрічі Obesity Week 2020.	34
---	----

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова , д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
О.Я. Бабак , д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
О.М. Біловол , академік НАМН України, д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету
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»
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, головний дитячий нефролог 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»
Б.М. Маньковський , д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог 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. Пасечнікова , 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 України, 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 фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН 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
В.П. Черних , д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України
Л.О. Яшина , д. мед. н., професор, завідувач відділення діагностики, клінічної фармакології і терапії захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Видавець ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»		
Медична газета «Здоров’я України».		
Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»		
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович		
ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Черкасов	Свідоцтво KB №14878-3849P від 15.01.2009 р. Передплатний індекс 37632
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	Анна Артюх	
Адреса для листів: вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com		
Контактні телефони:		
Редакція	(044) 364-40-11	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.
Відділ маркетингу	(044) 364-40-17	
Відділ передплати та розповсюдження	(044) 364-40-28	
Підписано до друку:	грудень 2020	
Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ МЕДІА» 04053, Київ, Вознесенський узвіз, 14, офіс 16/50		
Замовлення № 0115. Наклад 15 000 прим.		
Медична газета «Здоров’я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.		

COVID-19 та ураження травної системи

2020 рік став найбільшим випробуванням для світової системи охорони здоров'я. За короткий час накопичена певна база знань про збудник SARS-CoV-2 та нову коронавірусну хворобу – COVID-19. Деякі дослідники вказують, що крім класичного перебігу захворювання у вигляді гострої респіраторної інфекції з ураженням органів дихання наявний вплив вірусу і на інші органи та системи, зокрема на травну систему.

Які симптоми з боку шлунково-кишкового тракту можуть бути у хворих на COVID-19?

У пацієнтів із COVID-19 неодноразово повідомлялося про низку симптомів із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які включають діарею, нудоту/блювання, біль у животі, порушення функції печінки. З метою оцінювання поширеності гастроінтестинальних і печінкових розладів, а також створення рекомендацій щодо ведення таких пацієнтів був проведений систематичний огляд літератури для виявлення опублікованих та неопублікованих результатів досліджень на OVID Medline та серверах препринтів (medRxiv, LitCovid та SSRN) до 5 квітня 2020 р.; основні вебсайти журналів у США відстежувалися щодо публікацій до 19 квітня 2020 р. Дані про поширеність діареї, нудоти, блювання та болю в животі, а також відхилень функціональних показників печінки були об'єднані за допомогою моделі фіксованого ефекту. Достовірність доказів оцінювали з використанням системи GRADE.

Дослідники провели метааналіз 47 досліджень, які охопили 10 890 пацієнтів. Загалом було отримано такі результати: на діарею скаржилися 7,7% (95% довірчий інтервал (ДІ) 7,2-8,2) хворих на COVID-19, нудоту/блювання – 7,8% (95% ДІ 7,1-8,5), біль у животі – 2,7% (95% ДІ 2,0-3,4). Більшість досліджень стосувалися госпіталізованих пацієнтів. У багатьох хворих були зазначені порушення з боку печінки, які проявлялися підвищенням рівня аспартатамінотрансферази (АСТ) у 15,0% (95% ДІ 13,6-16,5) осіб та аланінамінотрансферази (АЛТ) у 15,0% (95% ДІ 13,6-16,4). Слід зазначити, що при порівнянні даних досліджень, проведених у Китаї та інших країнах, діарея, нудота/блювання, розлади печінки частіше виявлялися в пацієнтів за межами Китаю. Зокрема, поширеність діареї в інших країнах досягала 18,3% (95% ДІ 16,6-20,1). Про ізольовані симптоми з боку ШКТ повідомлялося рідко.

Отже, гастроінтестинальні симптоми виявляють у <10% пацієнтів із COVID-19. Для кращого розуміння зв'язку між COVID-19 і симптомами з боку ШКТ потрібні подальші дослідження. На основі отриманих даних комітети Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) надають рекомендації та практичні вказівки щодо ведення пацієнтів із COVID-19.

S. Sultan, O. Altayar et al. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19: Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. Gastroenterology. 2020 Jul; 159(1): 320-334. e27. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.001.

Поширеність, ризики та прогноз порушень біохімічних показників печінки в пацієнтів із COVID-19: систематичний огляд і метааналіз

З метою вивчення частоти, ризику та прогнозу відхилень результатів біохімічних досліджень печінкових ферментів у пацієнтів із COVID-19 був проведений систематичний огляд і метааналіз 45 досліджень. Використовувалися наукові платформи PubMed, Embase, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure, VIP та база даних Wanfang. У метааналізі враховувалися такі біохімічні маркери печінки: АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза (ЛФ), гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП), загальний білірубін (ЗБ) та альбумін. Для визначення зв'язку між порушенням біохімічних показників печінки, тяжкістю та прогнозом COVID-19 був розрахований показник відношення ризиків (RR).

Об'єднані дані 45 досліджень показали, що відхилення біохімічних показників печінки були виявлені у 27,2% пацієнтів із COVID-19 на момент госпіталізації та в 36,0% хворих під час стаціонарного лікування. Серед аномальних біохімічних показників печінки, що спостерігалися в пацієнтів на момент госпіталізації, були відхилення рівня альбуміну, за якими слідували ГГТП, АСТ, АЛТ, ЗБ і ЛФ (39,8; 35,8; 21,8; 20,4; 8,8 та 4,7% відповідно). Під час стаціонарного лікування частіше виявляли відхилення рівня АЛТ, ніж АСТ та ЗБ (38,4; 28,1 та 23,2%). На час госпіталізації пацієнти в тяжкому та критичному стані частіше мали відхилення біохімічних показників печінки, ніж хворі з легким чи середньотяжким перебігом COVID-19. У тих, хто не вижив, була значно вища частота патологічних біохімічних показників печінки, ніж у тих, хто вижив (RR 1,34; p=0,04).

Таким чином, результати метааналізу підтверджують, що біохімічні показники печінки тісно пов'язані з тяжкістю та прогнозом COVID-19.

Y. Wu et al. Incidence, risk factors, and prognosis of abnormal liver biochemical tests in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Hepatol Int. 2020 Sep; 14(5): 621-637. DOI: 10.1007/s12072-020-10074-6.

Вплив COVID-19 на дисфункцію печінки: дані метааналізу

Дані системних оглядів і метааналізів свідчать, що крім пневмонії та гострих респіраторних симптомів у пацієнтів із COVID-19 виявляють різні порушення з боку печінки. З метою виявлення зв'язку між тяжкістю перебігу, смертністю від COVID-19 та дисфункцією печінки був проведений аналіз досліджень із наукових платформ PubMed, EMBASE та Web of Science. Оброблення даних відбувалося за допомогою програми Review Manager 5.3.

Результати метааналізу показали значний кореляційний зв'язок між дисфункцією печінки та смертністю від COVID-19: об'єднане відношення шансів (ВШ) становило 1,98 (95% ДІ 1,39-2,82; p=0,0002). Зокрема, виявлена асоціація між рівнем АСТ і тяжкістю перебігу COVID-19: об'єднане ВШ дорівнювало 4,48 (95% ДІ 3,24-7,21; p<0,001), об'єднана середньозважена різниця – 3,35 (95% ДІ 2,07-4,64; p<0,001), а також між рівнем ЗБ і тяжкістю перебігу інфекційного захворювання: об'єднане ВШ

1,91 (95% ДІ 1,40-2,60; p<0,001) та об'єднана середньозважена різниця 1,18 (95% ДІ 0,78-1,58; p<0,001).

Таким чином, тяжкість перебігу та смертність від COVID-19 істотно пов'язані з дисфункцією печінки, що є підставою для покращення методів лікування хворих.

Z.-H. Wu, D.-L. Yang. A meta-analysis of the impact of COVID-19 on liver dysfunction. Eur J Med Res 2020 Nov 4; 25(1): 54. DOI: 10.1186/s40001-020-00454-x.

Зв'язок із метаболічноасоційованою жировою хворобою печінки та тяжкістю COVID-19

Незважаючи на те що від метаболічноасоційованої жирової хвороби печінки (МАЗХП) страждає чверть світового населення, вплив цього захворювання на перебіг COVID-19 мало описаний. За даними Y.-J. Zhou та співавт. (2020), у пацієнтів віком до 60 років із COVID-19 МАЗХП асоціюється приблизно з чотирикратним збільшенням (скореговане ВШ 4,07; 95% ДІ 1,20-13,79; p=0,02) ризику тяжкого перебігу інфекційного захворювання. В іншому систематичному огляді даних бази PubMed P. Sharma та співавт. (2020) дійшли висновку, що особи з МАЗХП мають у 4-6 разів вищий ризик тяжкого перебігу COVID-19 порівняно із загальною популяцією. Таким чином, медичні працівники мають знати про позитивний зв'язок між МАЗХП і тяжким перебігом COVID-19.

Вплив *Helicobacter pylori* на перебіг COVID-19

Новий коронавірус зв'язується з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту II (АПФ-2), унаслідок чого потрапляє всередину клітини. Відомо, що ці рецептори експресуються в кишечнику, з чим пов'язують виникнення гастроінтестинальних симптомів у хворих на COVID-19. *Helicobacter pylori* підвищує експресію рецепторів АПФ-2 у ШКТ. З метою вивчення впливу бактерії на перебіг COVID-19 проведено дослідження за участю пацієнтів із підтвердженим методом полімеразно-ланцюгової реакції діагнозом COVID-19. Для виявлення хелікобактерної інфекції використовували тест на визначення антигена в калі. У всіх пацієнтів оцінювали клінічні прояви та тяжкість перебігу COVID-19, тривалість госпіталізації та наслідки вірусного захворювання.

У дослідження було включено 108 хворих на COVID-19, у 31 з них підтвердили хелікобактерну інфекцію (середній вік 49,54 ± 17,94 року), у 77 хворих (середній вік 47,85 ± 20,51 року) результати цього дослідження були негативними. У пацієнтів із *H. pylori* частіше зазначалися біль у животі (19,4 проти 2,6%) та діарея (32,3 проти 9,1%), ніж у пацієнтів без неї (p=0,007 та p=0,006 відповідно). Не було статистично значущої різниці між наявністю інфекції *H. pylori* та тривалістю госпіталізації, тяжкістю перебігу COVID-19 та наслідками захворювання (p>0,05).

N. Balamtekin et al. The Effect of Helicobacter Pylori on the Presentation and Clinical Course of COVID-19 Infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020 Dec 9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003005.

Мікробіом кишечника: недооцінений фактор під час пандемії COVID-19

COVID-19, спричинений вірусом SARS-CoV-2, швидко поширився по всьому світу та призвів до глобалізації захворюваності та смертності. Ця ситуація спонукала до швидкої ескалації наукової та клінічної діяльності, спрямованої на поглиблення вивчення цього вірусу. Ця робота сприяла швидкому з'ясуванню факторів ризику, пов'язаних із тяжкістю захворювання, та механізмів, що підтримують вірулентність збудника й динаміку його передачі.

ШКТ є однією з основних систем організму, яка може впливати на схильність і тяжкість перебігу інфекції COVID-19. Крім того, мікробіом кишечника пов'язаний із різноманітними факторами ризику зараження COVID-19. Тому маніпуляції з мікробіомом кишечника є потенційною терапевтичною мішенню при лікуванні низки захворювань. Хоча дані щодо профілювання мікробіому кишечника при інфікуванні COVID-19 на сьогодні обмежені, вони підтверджують можливість декількох шляхів взаємодії між COVID-19, мікробіомом кишечника, експресією АПФ-2 у тонкій і товстій кишці та запаленням кишечника. Автори наводять докази того, що мікробіом кишечника є фактором, який може впливати на патогенез, перебіг і тяжкість COVID-19, а також припускають, що мікробіом може бути терапевтичною цілью при веденні вірусного захворювання.

Зазначено, що певні початкові характеристики кишечника пацієнтів із COVID-19 пов'язані з тяжким перебігом захворювання, тобто мікробіом кишечника опосередковано впливає на перебіг і тяжкість COVID-19. Білок АПФ-2, який серед іншого міститься в тонкій кишці, є ключовим рецептором для проникнення вірусу SARS-CoV-2. Наявні дані, що мікробіом кишечника впливає на експресію рецепторів АПФ-2, а отже, може мати значення щодо заразності COVID-19 і тяжкості захворювання. Крім того, мікробіом кишечника відіграє істотну роль в імунній регуляції, а отже, може стати важливим фактором регуляції імунної відповіді на COVID-19.

Мікробіом кишечника взаємодіє з декількома класами лікарських засобів, які використовуються при лікуванні інфекції. Цей аспект слід враховувати для кращого розуміння потенційної відповіді пацієнта на проведене лікування. Наукові дані про вплив мікробіому кишечника на схильність людини до зараження SARS-CoV-2 поки дуже обмежені, однак подальші дослідження потенційно змінять уявлення людства про вірусну інфекцію та відкриють нові терапевтичні можливості.

J.P. Segal et al. The gut microbiome: an under-recognised contributor to the COVID-19 pandemic? Therap Adv Gastroenterol. 2020 Nov 24;13:1756284820974914. DOI: 10.1177/1756284820974914.

Підготувала Ілона Цюпа

З М І С Т

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Інсулінотерапія в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу: аспекти призначення в реальній амбулаторно-поліклінічній практиці

Чергове засідання «Школи ендокринолога» (25-28 листопада 2020 року) уже традиційно проходило в онлайн-форматі. Тематику заходу стали сучасні підходи до діагностики й лікування ендокринних захворювань, а також актуальні проблеми менеджменту пацієнтів із ендокринною патологією. Провідні спеціалісти в галузі ендокринології поділилися власним лікарським досвідом на прикладі реальних клінічних випадків, які було ретельно розглянуто і проаналізовано.

Л.К. Соколова, Я.А. Сасенко 24-25

Цукровий діабет й ожиріння – глобальні проблеми сучасного суспільства

23-24 жовтня 2020 року відбулася науково-практична онлайн-конференція з міжнародною участю «Метаболічний синдром у міждисциплінарному аспекті: нові погляди на стару проблему». Погляд ендокринолога представив у своїй доповіді член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор **Борис Микитович Маньковський**. 29

ТИРЕОІДОЛОГІЯ

Вогнищева патологія щитоподібної залози:

практичні підходи до ведення хворих

Незважаючи на наявність численних настанов, у своїй щоденній практиці лікарям доводиться мати справу зі спірними клінічними випадками, коли не до кінця зрозуміло, яку тактику обрати в тій чи іншій ситуації. Одне з таких проблемних питань було розглянуто під час чергового онлайн-вебінару «Школи ендокринолога», який відбувся наприкінці листопада 2020 року за підтримки Асоціації клінічних ендокринологів України.

А.М. Кваченюк 21

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Дайджест. COVID-19 та ураження травної системи 10

Міждисциплінарний підхід до ведення пацієнтів із цукровим діабетом

25-28 листопада 2020 року, у рамках науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога», відбулося засідання секції, присвяченої цукровому діабету як міждисциплінарній проблемі. Ця складна група пацієнтів потребує постійного моніторингу та уваги з боку не лише ендокринолога, а й гастроентеролога, невролога, кардіолога. Саме такий комплексний підхід дає можливість оцінити картину в цілому, мінімізувати ризики і підібрати найоптимальнішу схему лікування. У ході секційного засідання авторитетні представники різних галузей вітчизняної медицини поділилися власним досвідом ведення хворих на діабет.

Л.К. Соколова, І.М. Кондрацька, Л.А. Міщенко та ін. 22-23

Жіноча передміхурова залоза – не міф, а реальність

Упродовж понад 300 років провідні вчені світу намагалися довести реальність існування в жіночому організмі чоловічого рудиментарного незалежного анатомічного утворення, а саме – жіночої передміхурової залози. На підставі зведення результатів досліджень 2002 року Федеративний міжнародний комітет з анатомічної термінології (FICAT) офіційно перейменував парауретральні залози, включивши термін «жіноча передміхурова залоза» до переліку анатомічних структур.

В.М. Григоренко, О.В. Ромащенко 30-31

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

XI Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині – здоров'я нації»

В Києві пройшов XI Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині – здоров'я нації». Уперше в Україні в умовах карантину Групі компаній LMT вдалося провести виставковий захід одночасно offline та online, залучивши до участі загалом понад 12 тис спеціалістів. 35-36

АНОНС



Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»
Харківський національний медичний університет
Управління охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації
Департамент охорони здоров'я Харківської міської ради
ГО «Українська асоціація профілактичної медицини»
Харківське медичне товариство



Науково-практична конференція з міжнародною участю
«Щорічні терапевтичні читання.
Неінфекційні захворювання: профілактика
та зміцнення здоров'я в Україні»

22 квітня 2021 року

- Основні тематичні напрями:**
- медико-соціальні проблеми профілактики неінфекційних захворювань (НІЗ);
 - епідеміологія та рання діагностика НІЗ;
 - практичні аспекти медикаментозної та немедикаментозної профілактики НІЗ;
 - коморбідність у терапевтичній практиці. Профілактика, лікування й прогноз при поєднанні захворювань серцево-судинної системи з іншими НІЗ;
 - нові технології в профілактичній медицині;
 - доказова профілактика в охороні здоров'я;
 - багатфакторний підхід до профілактики НІЗ;
 - розробка методик мотиваційного консультування як інструменту корекції факторів ризику та змін у способі життя пацієнтів.

До участі запрошуються вчені та висококваліфіковані спеціалісти різних спеціальностей: терапевти, кардіологи, гастроентерологи, пульмонологи, нефрологи, епідеміологи, ендокринологи, клінічні фармакологи, лікарі-лаборанти, а також лікарі загальної практики – сімейної медицини.

Довідки за телефоном:
(057) 373-90-22 – Олексій Євгенійович Гріднєв



Українська
Асоціація
клінічних
ендокринологів

www.iem.net.ua
www.lavconsult.com.ua
facebook.com/EndoSchool

Науково-освітній Проект
Школа ендокринолога
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

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:
Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ),
Президент Української Асоціації клінічних ендокринологів,
д.мед.н., Віце-президент НАМН України, академік **М.Д. Тронько**

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР: ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ ПРОМО»

ФОРМАТ:
інтерактивні лекції, майстер-класи,
розбір клінічних випадків, дискусії

ФАХ УЧАСНИКІВ:
ендокринологи, терапевти,
лікарі загальної практики

Календар*
ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2021:

– 24-27 лютого	онлайн
– 15-17 квітня	м.Ужгород
– 10-12 червня	м.Івано-Франківськ
– 16-18 вересня	м.Львів
– 28-30 жовтня	м.Одеса

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

044 33 77 951
www.lavconsult.com.ua
[www.fb.com/EndoSchool](https://www.facebook.com/EndoSchool)
www.endotime.com.ua
endoschool@ukr.net

* Наведено календар очного формату (з присутніми учасниками у залі).
Онлайн-формат (проведення на www.endotime.com.ua) - дати можуть бути відкореговані

Дати/локації можуть бути змінені з урахуванням епід.ситуації у країні
Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів



Сучасні виклики та рідкісна патологія в практичній ендокринології

Науково-освітній проект «Школа ендокринолога»

На черговій онлайн-конференції в рамках науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога», яка відбулася наприкінці листопада 2020 р., слухачі мали можливість прослухати багато цікавих доповідей провідних фахівців України. Тематику виступів стали актуальні проблеми та основні сучасні тенденції лікування та діагностики в клінічній ендокринології.



Проблемним питанням цукрового діабету (ЦД) за наявності коронавірусного захворювання присвятив свій виступ науковий керівник науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога» — директор ДУ «Інститут ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач кафедри ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України (м. Київ), доктор медичних наук, професор Микола Дмитрович Тронько.

30 січня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила про спалах COVID-19 у світі. У різних країнах на всіх континентах виявлено та діагностовано багато людей із цією нозологією. З березня 2020 року, унаслідок збільшення кількості хворих у світі, епідемію трансформували в пандемію.

На 25 листопада 2020 року на COVID-19 захворіли 59 533 146 осіб, із них одужало — 41 173 110, 1 402 312 — померло. Найбільша захворюваність спостерігається в США (12 777 371 особа), де щоденно реєструють більш як 100 тис нових інфікованих. Щодо європейських країн, таких як Італія, Іспанія, Франція, Німеччина, Велика Британія, там зареєстровано 1,5-2 млн хворих. У Росії — 2 344 000.

В Україні станом на цей же період обстежено на COVID-19 загалом 4 279 025 осіб, у 647 976 з них виявлено інфекцію, 299 358 одужало, 11 263 особи померли. За даними Центру громадського здоров'я України, спостерігається такий структурний розподіл супутніх захворювань у хворих із летальністю внаслідок COVID-19:

- 78% — серцево-судинні захворювання (ССЗ).
- 22% — ЦД.
- 13,7% — запалення легень.
- 10,5% — захворювання нирок.
- 9% — онкопатології.
- 6,4% — неврологічні захворювання.

У березні 2020 року ВООЗ назвала найчастіші хронічні захворювання в пацієнтів із COVID-19, що зумовлюють більш високий ризик розвитку ускладнень та летальності:

- ЦД.
- Захворювання серця та судин.
- Захворювання легень.

ЦД є незалежним предиктором захворюваності та смертності в пацієнтів із COVID-19, який може викликати різкі коливання рівня глюкози в крові пацієнтів, що негативно впливає на одужання хворих. Є підстави вважати, що декомпенсований діабет у поєднанні з пневмонією, спричиненою SARS-CoV-2, має несприятливий прогноз. Саме тому тактика й стратегія лікування ЦД були дещо змінені, особливо за умови наявності артеріальної гіпертензії (АГ).

Основна тактика курації пацієнтів із ЦД у період пандемії COVID-19:

- Досягнення цільового рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) <7%.
- Частий моніторинг рівня глюкози в крові.
- Уникнення гіпоглікемії.
- Моніторинг рівня ацетону (кожні 4-6 год) при рівні глюкози в крові >15 ммоль/л.
- Стабілізація ССЗ та хронічних захворювань нирок.
- Підтримка водного балансу.
- Правильне харчування та фізичні навантаження.
- Самоізоляція.

Микола Дмитрович наголосив, що дотепер немає даних про найбільш оптимальне лікування пацієнтів із діабетом, інфікованих SARS-CoV-2, а також хворих на COVID-19, в яких розвивається глікемічна декомпенсація. Жоден із препаратів не виявився домінуючим у терапевтичній стратегії лікування COVID-19. Терапевтичний прорив було досягнуто лише при використанні дексаметазону в пацієнтів із тяжкою формою COVID-19. Глюкокортикоїди (ГК) застосовували в пацієнтів із тяжким гострим респіраторним дистрес-синдромом як симптоматичне та протизапальне лікування. Однак використання цих засобів може погіршити резистентність до інсуліну, глікемічний контроль та спричинити виражену гіперглікемію, адже ГК проявляють свою гіперглікемічну дію, зменшуючи чутливість до інсуліну та його секрецію, а також перешкоджаючи ефектам інсуліноподібного фактору росту І (ІФР-І) та посилюючи вироблення глюкагону.

Лікування хлорохіном або гідроксихлорохіном може спровокувати гіпоглікемію — передусім у пацієнтів, які перебувають на терапії інсуліном або препаратами сульфонілсечовини, — через їх вплив на секрецію, деградацію та дію інсуліну. І навпаки, такі протівірусні препарати, як лопінавір та ритонавір, можуть призвести до гіперглікемії та погіршити контроль глікемії. Ці засоби здатні спричинити печінкову та м'язеву токсичність, тому рекомендується бути обережним при їх застосуванні в поєднанні зі статинами та в пацієнтів із жировою хворобою печінки. Загальними є фармакокінетичні взаємодії з цукрознижувальними препаратами, що може призвести до надмірного або недостатнього впливу протівірусних або протидіабетичних препаратів.

Ретельний моніторинг рівня глюкози та аналіз взаємодії лікарських засобів допоможе послабити вираженість клінічних симптомів і знизити ризики несприятливих результатів.

Хворі на діабет і COVID-19 мають більший ризик погіршення прогнозу та смертності. Ураховуючи дуже високу поширеність діабету в усьому світі, ця когорта пацієнтів представляє значущий вразливий сегмент «ковідної популяції». Погіршення прогнозу у хворих на ЦД є

ймовірним наслідком синдромного характеру захворювання: гіперглікемія, літній вік, супутні патології, зокрема ожиріння та ССЗ (у тому числі АГ). Однак насправді картина складніша, оскільки потрібно мати на увазі різні соціальні фактори. Лікареві необхідно не лише враховувати стан здоров'я хворого на ЦД, а й ретельно збалансувати цукрознижувальну терапію з конкретними методами лікування вірусної інфекції.

Знову ж таки, лікування діабету в пацієнтів із COVID-19 — велика клінічна проблема, яка потребує комплексного підходу, оскільки це є необхідною стратегією для максимального зниження ризику медичних ускладнень та смерті.

Ретельна оцінка багатьох компонентів, здатних призвести до поганого прогнозування COVID-19 у хворих на ЦД, може стати найкращим, якщо не єдиним, способом подолання ситуації, що склалася. Нашим системам охорони здоров'я необхідно надати можливість бути готовими до оперативного вирішення будь-яких проблем.

Нарешті, взаємозв'язок між діабетом і COVID-19 має бути вивчений в додаткових клінічних дослідженнях, щоб зрозуміти, наскільки конкретні механізми вірусу (наприклад, його тропізм до β -клітин підшлункової залози) можуть погіршити контроль глікемії, а в деяких випадках призвести до розвитку діабетичного кетоацидозу або гіперглікемічного гіперосмолярного синдрому і, можливо, діабету.



Великий інтерес викликала доповідь **віце-президента Асоціації клінічних ендокринологів України, доктора медичних наук, професора Андрія Миколайовича Кваченюка (ДУ «Інститут ендокринології**

та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»), який докладно розповів про таку доволі рідкісну патологію, як синдром Кушинга.

Відповідно до наказу МОЗ України «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань» від 15.04.2014 р. № 1213-VII, усі пухлинні та гіперпластичні захворювання наднирників належать до орфанних ендокринних захворювань. Згідно зі списком, прикладеним до наказу, із 306 таких захворювань 61 нозологія — це орфанні хвороби наднирників.

Одним із орфанних захворювань є синдром Кушинга. Вісім років тому ендокринологічна світова медична спільнота відзначала 100-річний ювілей американського нейрохірурга Гарві Вільямса Кушинга, який описав синдром і триаду Кушинга (рис. 1).

Гарві Вільямс Кушинг народився 1859 р. в Сполучених Штатах Америки. Його батьками були Бессі Вільямс і Кірк

Кушинг, лікар, чия родина приїхала до Хінгема, штат Массачусетс, у XIX столітті. Гарві був молодшим із десяти дітей.

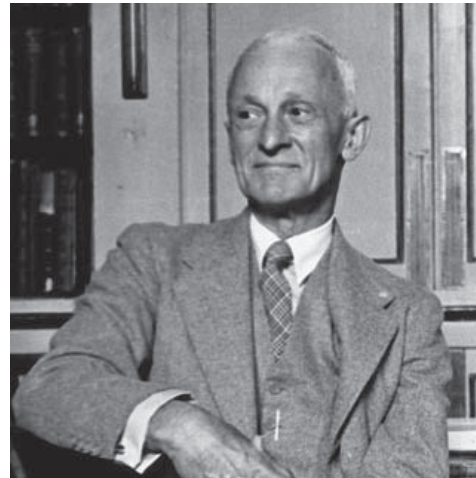


Рис. 1. Гарві Вільямс Кушинг

Ще дитиною Кушинг узяв участь у Клівлендській школі мануального тренування. Пізніше юнак вступив до Гарвардської вищої медичної школи. Після закінчення в 1895 р. він проходив спеціалізацію в Массачусетському головному госпіталі, а потім — у госпіталі Університету Джона Гопкінса (м. Балтимор, штат Меріленд, США) під керівництвом відомого хірурга Вільяма Стюарта Голстеда, з яким пов'язані два факти в хірургії: він рекомендував використовувати гумові рукавички при операції та описав анатомію нижніх артерій, що кровопостачають нижні парашитоподібні залози. За час своєї кар'єри Кушинг також працював хірургом у госпіталі імені Пітера Брігема в Бостоні, а також професором хірургії Гарвардської вищої медичної школи. Під час Першої світової війни (1914-1918) Кушинг деякий час провів у Франції, у військовому госпіталі, розгорнутому в Неллі, в околицях Парижа, а потім, з 1917 по 1919 р., обіймав посаду головного лікаря гарнізонного госпіталю № 5. З 1933 року і до самої смерті він працював в Єльському університеті.

Під час подорожі в Європу вивчав під керівництвом Теодора Кохера взаємозв'язок систолічного артеріального і внутрішньочерепного тиску (АТ і ВЧТ). У ході цих досліджень він спільно з Хьюго Кронекером (Hugo Kronecker, 1839-1914) виявив феномен підвищення АТ, головним чином систолічного, при збільшенні ВЧТ. Підвищення АТ грає в цьому випадку захисну роль, сприяючи посиленню кровопостачання мозку. Результати цієї роботи підштовхнули вченого до виявлення й опису рефлексу (тріади) Кушинга — синдрому, який складається з підвищеного АТ, головним чином систолічного, брадикардії (до 50-60 уд./хв) і уражень дихання при збільшенні ВЧТ. Цей синдром спостерігається при черепно-мозковій травмі, пухлинах мозку, інсульті, і зумовлений він роздратуванням життєво важливих центрів стовбура мозку.

Тільки з приводу пухлин головного мозку (підтверджених гістологічно) Кушингом було виконано понад 2 тис операцій. Він також впровадив електрокоагуляцію в нейрохірургії. Велика частина роботи була виконана спільно з доктором фізичних наук Вільямом Бов'є (William Bovie). Про важливість впровадження електрокоагуляції свідчить той факт, що до її застосування в практиці Кушинга

летальність при видаленні пухлини досягала 27,7%. Після того як в клініці Кушинга стала застосовуватися «електрохірургія», летальність знизилася до 8,9%.

Найчастіше ім'я Кушинга згадується в контексті хвороби Іценка–Кушинга. 1912 р. вчений описав ендокринологічний синдром, викликаний підвищеною продукцією гіпофізом адренокортикотропного гормона (АКТГ), дав йому назву «polyglandular syndrome». Після аналізу своїх спостережень Кушинг у 1932 р. опублікував роботу «Базофільні аденоми гіпофіза і їх клінічні прояви».

Гарві Вільямс часто подорожував з академіком І.П. Павловим та спостерігав за операціями на щитоподібній залозі, які виконували Кохер і Вільярт. Пізніше він описав, що Кохер робив операцію дуже довго, тому в нього було більше випадків гіпотиреозу, а Вільярт оперував блискавично, що призводило до більш частих випадків гіпопаратиреозу. Таким чином, робить висновок Кушинг, є зв'язок між швидкістю операції і розвитком ускладнень. Бронзовий сліпок кисті «батька сучасної нейрохірургії», як часто називають видатного хірурга, сьогодні зберігається в музеї медицини Університету Джона Гопкінса як визнання досягнень Гарві Вільямса Кушинга в ендокринології та нейрохірургії.

Ендогенний гіперкортицизм

Ендогенний гіперкортицизм дуже різнопланове захворювання, яке є наслідком надмірної секреції синтезованих корою наднирників гормонів (табл. 1).

Симптомокомплекс Кушинга пов'язаний із декількома патологічними станами:

- хвороба Кушинга (причина – мікроаденома гіпофіза, гіперпродукція АКТГ);
- ектопічний АКТГ-синдром (продукція АКТГ клітинами APUD-системи, які можуть розміщуватися по всьому організму);
- адреналовий синдром Кушинга (гіперпродукція наднирниками, автономна гіперпродукція аденоми, карциноми та гіперплазії);
- ектопічний кортикотропін-релізінг-гормон (КРТГ)-синдром, також пов'язаний з клітинами APUD-системи, які розміщені в бронхах і стимулюють гіпофіз паранеопластичним процесом через виділення КРТГ та подальшої стимуляції продукції АКТГ та кортизолу в наднирниках.

Є низка захворювань зі схожою клінічною картиною, але різною етіопатогенетичною структурою. Так, розрізняють 2 основні групи ендогенного гіперкортицизму: центральна, зумовлена АКТГ, та АКТГ-незалежний синдром Кушинга (табл. 2).

У таблиці продемонстровано, що майже 85% випадків припадає на групу, зумовлену АКТГ, і лише 15% – на незалежні від АКТГ.

Поширеність синдрому Кушинга складає (на 1 млн осіб): 55 випадків щороку – у Бельгії, 60 – у Новій Зеландії, 0,7-2,5 випадку – за даними Іспанії, Італії та Німеччини. В Україні поширеність синдрому Кушинга дорівнює 39,1 випадку на 1 млн осіб, захворюваність цією нозологією складає 2-3 випадки на 1 млн; більшість із цих випадків пов'язані з КТ-аденомою гіпофіза. Захворюваність на синдром Кушинга складає 1,2-2,4 випадку на 1 млн, а захворюваність аденомою наднирників – 0,6 випадку на 1 млн.

В Україні синдром Кушинга часто залишається не діагностованим і спостерігається:

- 2-5% випадків – у пацієнтів із діабетом на тлі ожиріння, при неадекватному контролі глікемії;
- 4,8% – у пацієнтів з ідіопатичним остеопорозом;
- 4% – у пацієнтів з АГ;
- 0,4% (1 на 250) – у жінок із гірсутизмом.

Хвороба Іценка-Кушинга – тяжке захворювання, яке супроводжується проявом великої кількості специфічних симптомів і виникає внаслідок підвищення продукції гормонів кори наднирників, зумовленої гіперсекрецією АКТГ клітинами гіперплазованої чи пухлинної тканини гіпофіза.

За даними європейських вчених, які провели 3048 аутопсій померлих від неендокринологічних захворювань, було виявлено 334 аденоми гіпофіза, не діагностовані за життя, з них 14% становили АКТГ-продукуючі клітини.

- Класична клінічна картина синдрому Кушинга
- Диспластичне ожиріння (місяцеподібне обличчя багрового кольору – «матронізм», «горб бізона»).
 - Рожево-пурпурні стрії.

Таблиця 1. Ендогенний гіперкортицизм			
Хвороба Кушинга	Ектопічний АКТГ-синдром	Адреналовий синдром Кушинга	Ектопічний КРТГ-синдром
Мікроаденома гіпофіза	Дрібноклітинна карцинома легень, NET бронхів, тимусу та інших локалізацій	Карцинома, аденома, мікронодулярна гіперплазія наднирників	NET бронхів

Таблиця 2. Етіопатогенетична структура синдрому Кушинга		
	Частка, %	Жінки:чоловіки
Зумовлені АКТГ		
Хвороба Кушинга	70	3,5:1,0
Синдром ектопічної продукції АКТГ	10	1:1
Продукція АКТГ у невідомій локалізації	5	5:1
Незалежні від АКТГ		
Аденома наднирників	10	4:1
Карцинома наднирників	5	1:1
Макронодулярна гіперплазія наднирників	<2	1:1
Первинна пігментна вузлова гіперплазія наднирників	<2	1:1
Синдром Мак-Кьюна – Олбрайта	<2	1:1

- Гірсутизм.
- АГ.
- Опсо-, оліго-, аменорея.
- М'язева слабкість.
- Остеопороз, патологічні переломи хребта і кінцівок.

Сучасна медична діагностика дає можливість виявити цю нозологію на ранніх стадіях, коли всі симптоми ще не проявилися і краще піддаються лікуванню. Незважаючи на це, при кожному огляді хворого необхідно звертати увагу на стан шкіри. Катаболічний ефект глюкокортикостероїдів веде до витончення шкіри, аж до синдрому папірусного паперу. На рисунку 2 продемонстровано, як ендокринолог вимірює товщину шкірного покриву, щоб перевірити катаболічний вплив глюкокортикостероїдів на товщину шкіри.

Вченими було проаналізовано частоту клінічних проявів синдрому Кушинга (табл. 3). Найчастіше спостерігались ожиріння або характерне для цієї патології надлишкове відкладання жиру у верхній частині тулуба (95% випадків), але в пацієнта може бути синдром Кушинга і без надмірної ваги, плетори і «матронізму» (обличчя багряно-червоного кольору, іноді – з ціанотичним відтінком), без виснаження шкірних покривів (15% випадків).

Іноді лікарі стикаються з нетиповим синдромом Кушинга, який підтверджується лабораторно. Але є когорта пацієнтів, в яких виявляються 100% усіх згаданих скарг. Це педіатрична популяція. У дітей хвороба Кушинга проявляється маніфестно і швидкоплинно.

Потрібно пам'ятати, що є **поняття псевдо-Кушинг** – захворювання або стани, які за зовнішніми ознаками можуть мати такий саме перебіг, як хвороба Кушинга. Зокрема:

- депресія та інші психічні порушення;
- підвищений рівень кортизолу на тлі прийому антидепресантів;
- залежність від алкоголю;
- патологічне ожиріння;
- вагітність;
- резистентність до ГК;
- неадекватно контрольований ЦД.

У цих випадках дуже важливо навіть при підвищенні кортизолу проводити дексаметазонову пробу, яка дасть можливість лікарю диференціювати вищезгадані нозології.

Біохімічні докази синдрому Кушинга наведені на рисунку 3.

Таблиця 3. Клінічні прояви синдрому Кушинга	
Клінічні прояви	Частка, %
Ожиріння чи надмірна маса тіла	95
Плетора на обличчі	90
Місяцеподібне обличчя	90
Зниження лібідо	90
Витончення шкірних покривів	85
Уповільнення лінійного росту в дітей	70-80
Нерегулярність менструального циклу	80
Артеріальна гіпертензія	75
Гірсутизм	70
Депресія/емоціональна лабільність	65
Схильність до підшкірних крововиливів	60
Порушення толерантності до глюкози	60
Слабкість	50
Остеопенія чи переломи	50



Рис. 2. Вимірювання товщини шкіри

Першим кроком у разі підозри синдрому Кушинга є один із таких тестів на кортизол:

- Визначення вільного кортизолу в сечі (у 2 вимірах).
- Нічний тест із пригніченням секреції – на ніч приймають дексаметазон у дозі 1 мг (о 23:00 або 00:00 год) із подальшим вимірюванням рівня кортизолу крові о 08:00 або 09:00 годині ранку. Діагностичний критерій – концентрація кортизолу в сироватці понад 50 нмоль/л (18 нг/мл або 1,8 мкг/дл).
- Підвищені рівні кортизолу в слині пізно ввечері (>145 нг/дл (4 нмоль/л); 2 вимірювання).
- Триваліший тест із низькими дозами дексаметазону (2 мг/добу протягом 48 год) – малий тест Ліддла.

За відсутності вчасного лікування хвороби Кушинга можливий дуже несприятливий прогноз, розрахунок виживання хворих протягом 5 років складає лише 50%. При адекватному лікуванні та досягненні нормальних рівнів кортизолу після двосторонньої адреналектомії виживання збільшилося до 86%.

До найчастіших причин смерті внаслідок хвороби Кушинга належать: метаболічні ускладнення, ССЗ (34% випадків), цереброваскулярні захворювання, злоякісні новоутворення, інфекційні захворювання (по 8% на кожну згадану патологію).

Основні цілі терапії хворих на синдром Кушинга:

- Нормалізація біохімічних та гормональних змін із мінімальними незворотними явищами.
- Зворотний розвиток клінічних симптомів.
- Тривалий (пожиттєвий) безрецидивний період.

За протоколом методом вибору лікування АКТГ-залежної пов'язаної з аденомою хвороби Кушинга є нейрохірургічна операція з видалення мікроаденоми (за наявності візуалізації та гістологічного підтвердження). Але варто звернути увагу на такий факт: якщо це мікроаденома, ефективність операції становить 90%, але якщо розмір аденоми дуже великий (макроаденома) – лише 65%. Зі збільшенням часу після проведення нейрохірургічної операції ризик рецидиву збільшується щороку. Наступним кроком у такій ситуації буде повторна операція, променева терапія, двостороння адренектомія або медикаментозне лікування. При виборі повторної нейрохірургічної операції ефективність втручання становить лише 50%, променевої терапії – 30-40% + розвиток пітутізму. Найбільш перспективним вважають медикаментозну терапію та білатеральну адренектомію.

Медикаментозне лікування хвороби Кушинга спрямоване передусім на патогенетичну причину (звичайно – на гіпофіз), також використовують препарати, які пригнічують гіперактивність

Продовження на стор. 14.

Сучасні виклики та рідкісна патологія в практичній ендокринології

Продовження. Початок на стор. 12.

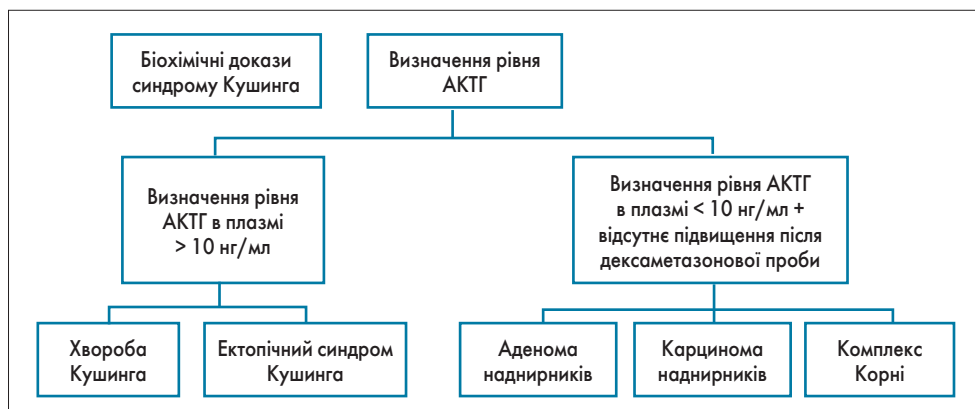


Рис. 3. Біохімічні докази синдрому Кушинга

наднирників, і препарати – блокатори рецепторів ГК. Патогенетична терапія при аденомі гіпофіза – використання засобів, спрямованих на рецептори соматостатину. Аналоги соматостатину в основному експресують соматостатинові рецептори другого та п'ятого типу – $ss_{2,3}$, агоністи дофаміну – впливають на дофамінові рецептори D_2 .

Дослідження М. Manavela та співавторів (2011) продемонструвало, що через 6 міс після використання каберголіну макроаденома гіпофіза значно зменшується, і коли хворий не приймає препарат, на МРТ спостерігається позитивна регресія пухлинної тканини, що свідчить про ефективність медикаментозної терапії.

Але, як показує клінічний досвід, пасіоретид, міфепристон, каберголін у монотерапії мають тимчасовий ефект. Найбільш перспективним є комбіноване лікування:

- Монотерапія пасіоретидом забезпечує 29% ефективності.

- Пасіоретид + каберголін – 53%.

- Пасіоретид + каберголін + кетоканазол – 88%, що за ефективністю можна порівняти з нейрохірургічним втручанням. Пасіоретид і каберголін блокують продукцію АКТГ аденомою, а кетоканазол інгібує стероїдогенез.

Крім того, остання комбінація препаратів дає можливість зменшити дозу кожного, а це означає менше побічних ефектів, описаних в інструкціях до цих препаратів.

Білатеральна адреналектомія – яку вважають свого роду шагом відчаю – швидко ліквідує гіперкортицизм, але потребує постійного прийому ГК. Не виключений також розвиток синдрому Нельсона (ріст аденоми гіпофіза). Цей метод використовується лише тоді, коли інші методи вже вичерпані.

Навіть після успішної терапії зберігаються:

- надмірна вага – у 50% пацієнтів;
- персистуюча гіперліпідемія та порушення толерантності до вуглеводів – у 50%;
- тривалий підвищений ризик остеопоротичних переломів;
- АГ;
- знижена якість життя.

Водночас поширеність психопатологічних змін знижується з 67% до 54%, 36%, 24% через 3; 6 та 12 міс відповідно.

Основними чинниками, які не дають подолати ускладнення, є: вік хворого; тривалість періоду, протягом якого рівні кортизолу були підвищені; вираженість гіперкортицизму; абдомінальне ожиріння; резистентність до інсуліну та атеросклероз.

Необхідно наголосити, що синдром Кушинга – комплекс специфічних симптомів, що розвиваються внаслідок дії на організм супрафізіологічних доз гормонів наднирників (насамперед ГК), а найчастішою причиною синдрому гіперкортицизму є пухлини надниркових залоз. У Брюселі (Бельгія) з 2001 р. золотим стандартом лікування доброякісних пухлин наднирників розміром менше 6 см є лапароскопічна адреналектомія. На сьогодні рамки показань ширші завдяки впровадженню цієї методики як найменш травматичної для пацієнта.

За даними Hamberger, Gajraj, Geelhoed, Siren, Crisci, поширеність інциденталом наднирників (ІН) у світі дуже висока:

- 1% загальної популяції мають ІН;
- 4,4% – за даними КТ;
- 9% – за даними аутопсій;
- 32-73% злоякісних утворень від усіх пацієнтів з онкоанамнезом.

Більшість ІН – гормонально неактивні, але 30% із них – кортизол-секретуючі і проявляються як субклінічний синдром Кушинга. Для прийняття рішення щодо необхідності оперативного втручання лікарям потрібно визначити так званий хірургічний поріг.

Автори оцінюють його по-різному:

- ≥ 6 см (Ross et Aron, Lorusso).
- ≥ 5 см (Laronico, Osella, Outwater, Terzolo).

- ≥ 3 см – для хворих у віці < 50 років та ≥ 6 см – > 50 років (Staren et Prinz).

- ≥ 4 см (Кваченюк, Iihara, Herrera, Clark).
- ≥ 2 см (Brunt et Moley).

- Усі ІН < 3 см підлягають ендоскопічному видаленню (Gagner, Linos).

Найбільш адекватним визначенням є розмір інциденталом ≥ 4 см, під час операції хірург залишає, якщо є така можливість, частину нормальної тканини (приблизно 1/3). Це зберігає функцію наднирників і слугує профілактикою ризику гіперкортицизму після операції. Ризик рецидиву після залишення інтактної наднирникової тканини складає 0,5%, і якщо видалити повністю наднирникові залози, ризик смерті від адреналового кризу дорівнює 6% (1 криз із 16 закінчується летальним вислідом). Пункційну біопсію надниркових залоз проводять лише тоді, коли за допомогою клінічних та лабораторних неінвазивних методів дослідження неможливо визначити природу пухлини.

Показання до оперативного лікування при діагностуванні пухлини наднирників:

- пухлина > 4 см впоперек;
- наявність ознак злоякісності при будь-яких розмірах пухлини, виявленої на УЗД, КТ (комп'ютерна томографія), МРТ (магніторезонансна томографія), ТАПБ (тонкоіглова аспіраційна біопсія);

- унілатеральна пухлина надниркових залоз після радикального лікування карциноми позанаднирникової локалізації;

- ознаки гормональної активності пухлини при будь-яких її розмірах;

- пухлина із синдромом Кушинга навіть за наявності віддалених метастазів (з подальшою хлоритан-терапією);

- неоперабельна пухлина, яка призводить до гормональної інтоксикації (з подальшою променевою чи/та хіміотерапією і хлоритан-терапією).

Адренокортикальна карцинома

З усіх пухлин ендокринної системи адренокортикальна карцинома вважається найбільш злоякісною. Ефективність її лікування складає від 10 до 60%, залежно від терапевтичної тактики. На жаль, 60% пацієнтів на момент первинної діагностики вже мають віддалені метастази, а в 40% хворих метастази розвиваються протягом перших двох років.

При діагностиці лікарю необхідно звертати увагу на розмір пухлини. Злоякісні пухлини, зокрема адренокортикальний рак (АКР), мають великі розміри на відміну від доброякісних аденом. Так що розмір є також і діагностичним критерієм з точки зору вибору операції.

Для оцінки й діагностики АКР дуже важлива топічна діагностика за допомогою КТ. **Основні КТ-ознаки АКР, на які лікар має звернути увагу:**

- нечіткість контурів, які характерні для АКР на відміну від чітких контурів доброякісних пухлин;

- бугриста форма;

- рівномірність контурів, що також є ознакою злоякісного процесу;

- неоднорідність структури;

- КТ-щільність. Усі злоякісні пухлини завжди мають більшу, ніж доброякісні, щільність (більш як $+ 30 + 51$). Нульова або негативна щільність у цій нозології свідчить про доброякісний процес;

- інвазія пухлини;

- метастази пухлини в печінку, хребет, позачеревні лімфатичні вузли.

На прогноз стосовно виживання впливає, наскільки повну резекцію виконав хірург, на якій стадії було виявлено АКР і яке призначене лікування. Перший етап в лікуванні – це видалення пухлини, другий – терапія мітотаном, єдиним хіміо-препаратом, який дійсно дає можливість продовжити життя пацієнту, зменшити ризик рецидивів і полегшити його страждання. У медичному науковому журналі Fascinate проводять дослідження, де порівнюють ефективність мітотану з іншими препаратами, які призначають пацієнтові в разі непереносимості або резистентності до мітотану. За результатами випробування мітотан ефективний на будь-якій стадії пухлини, на будь-якому ступені секретії. Він насправді покращує виживаність і запобігає рецидивуванню пухлини.

Синдром Карнея

Синдром Карнея (СК) – рідкісне генетичне захворювання. Воно

характеризується множинними доброякісними пухлинами (множинна неоплазія), які найчастіше вражають серце, шкіру та ендокринну систему, а також відхиленнями в забарвленні шкіри (пігменту), що призводить до плямистого вигляду на шкірі уражених ділянок. Доброякісні пухлини сполучної тканини (міксоми) часто спостерігаються в осіб із СК і, найчастіше, виявляються в серці, де вони потенційно можуть спричинити серйозні ускладнення, що загрожують життю, наприклад інсульт, обструкцію клапанів або серцеву недостатність.

При СК можуть виникати найрізноманітніші ендокринні аномалії, що вражають різні залози. До додаткових пухлин належать пухлини нервових оболонок (шванноми).

Аномалії шкірних пігментів включають крихітні плоскі (подібні до веснянок) чорні або коричневі плями (множинні лентиґіни) та дрібні сині або блакитно-чорні плями (сині невуси). Специфічні симптоми та ступінь тяжкості СК можуть значуще відрізнятися в різних пацієнтів. У багатьох випадках СК зумовлений мутаціями гена $PRKAR1A$. Мутація може відбуватися випадково без видимих причин (тобто нова мутація) або успадковуватися як аутосомно-домінантна ознака.

СК – симптомокомплекс гіперплазії наднирників, яку іноді називають тріадою Карнея, включає в себе міксому, шкірні пігментації та гіперактивність ендокринних органів. Рак щитоподібної залози (РЩЗ) при цьому синдромі спостерігається в кожного 4-го пацієнта.

За наявності двох із наведених нижче симптомів можна встановлювати діагноз СК навіть без генетичного дослідження (рис. 4):

- серцева міксом;
- шкірна міксом;
- блакитний невус;
- депігментовані ураження;
- невус Шпіца;
- безсимптомне підвищення ГР, ІФР-1 або пролактину;
- аденома, що продукує ГР з акромегалією;
- пролактиноми;
- міксоми повік;
- акромегалія;
- РЩЗ;
- пухлини яєчка.

Гіперкортицизм (гіперплазія наднирників) спостерігається в 45% випадків, аденома гіпофіза – у 10%, пухлини яєчка – у 56%, аденома молочної залози – у 42%, серцеві міксомы – у 72%, шкірні пігментації – у 65-70%.

Класичні пігментації та висипання при СК не є наслідком сонячної інсоляції – це генетичні шкірні прояви.



Рис. 4. Типові ознаки синдрому Карнея: а) характерна плямиста пігментація шкіри на кордоні губ у пацієнта з акромегалією; б) пігментація кон'юнктиви (зовнішній кут очної щілини); в) внутрішня канальна пігментація і міксом повік (вказана стрілкою); г) пігментація статевих губ; д) класичні пігментації та висипання

При житті синдром Кушинга в таких пацієнтів діагностується рідко, але при розтині виявляються зміни в наднирниках, тому в разі діагностики СК з гіперкортицизмом білатеральна лапароскопічна адреналектомія є методом вибору.

Синдром МЕН 1

Множинна ендокринна неоплазія 1 типу (МЕН1) – рідкісний спадковий ендокринний синдром раку, що характеризується переважно пухлинами парашитоподібних залоз (95% випадків), підшлункової залози (40-70% випадків) та передньої частки гіпофіза (30-40% випадків). Фенотип МЕН1 широкий, описано понад 20 різних комбінацій ендокринних та неендокринних проявів. Варто запідозрити МЕН1 у пацієнтів з ендокринопатією двох із трьох характерних уражених органів або з ендокринопатією одного з цих органів плюс родич першого ступеня, уражений синдромом МЕН1.

Основною причиною смерті є злоякісні пухлини підшлункової залози або карциноїд тимусу. При аутопсії в 0,25% випадків діагностується МЕН1.

Синдром МЕН 4

Множинна ендокринна неоплазія 4 типу (МЕН4) – дуже рідкісна форма, спадковий синдром раку, що характеризується пухлинами парашитоподібної залози та передньої частки гіпофіза, можливо, пов’язаними з пухлинами надниркових залоз, нирок і репродуктивних органів.



Темою доповіді **провідної наукової співробітниці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», кандидата медичних наук Юлії Валеріївни Будлигіної** стала надниркова недостатність – один із найтяжчих полісимптомних захворювань ендокринної системи, яке характеризується зменшенням синтезу гормонів корою наднирників (глюко- і мінералокортикоїдів) через деструктивні процеси в наднирниках різної природи.

Класифікація хронічної надниркової недостатності

- **Первинний гіперкортицизм**, або хвороба Аддісона, може бути вродженим чи набутим. До вроджених форм належать адренолейкодистрофія, вроджена гіперплазія кори наднирників та сімейний ізольований дефіцит ГК. Набуті форми – аутоімунний та інфекційний адреналіт, амілоїдоз, метастази в наднирники.
- **Вторинний гіпокортицизм** пов’язаний з ураженням гіпофіза та порушенням синтезу АКТГ. Також може бути вродженим (гіпопітуїтаризм, ізольована недостатність АКТГ) та набутим (розвивається в результаті деструктивних уражень гіпофіза пухлинами, інфекціями, крововиливами).
- **Третинний гіпокортицизм** пов’язаний із патологією гіпоталамуса, може бути вродженим і набутим через деструкцію тканини гіпоталамуса.

Англійського лікаря Томаса Аддісона називають батьком ендокринології. У 1855 р. він опублікував монографію, яка містила описання B_{12} -дефіцитної анемії та хронічну надниркову недостатність (ХНН). Аддісон дуже цікавився дерматологією, і саме шкірні прояви (гіперпигментація) стали поштовхом до вивчення їх причин.

Причини хвороби Аддісона

- Аутоімунне ураження кори наднирників – спостерігається в 50-80% випадків (поєднується з іншими аутоімунними патологіями – ЦД, гіпопаратиреозом, аутоімунним тиреоїдитом, вітіліго тощо, які призводять до розвитку аутоімунного поліендокринного синдрому – одночасному ураженню декількох ендокринних залоз зі зниженням їхньої функції).
- Метастази в наднирники пухлин, розташованих в інших органах, інфекційні ураження вірусами, бактеріями, грибками, хірургічне втручання, а саме повне видалення наднирників, крововиливи в тканини наднирників через застосування антикоагулянтів.
- Туберкульоз наднирників – зазвичай більш поширений у дорослих і поєднується з туберкульозом легень.

Вторинний гіпокортицизм

Найважливіша патогенетична відмінність вторинного гіпокортицизму від первинного (первинна надниркова недостатність – ПНН) – це відсутність дефіциту альдостерону, секреція якого регулюється системою ренін-ангіотензин-Na-K.

Симптоматика вторинної надниркової недостатності (ВНН) дуже бідна: мало виражені такі симптоми, як артеріальна гіпотензія, диспептичні розлади та необхідність у солоній їжі. Важлива відмінність від ПНН – відсутність гіперпигментації шкіри й слизових оболонок. Клінічна картина ВНН включає загальну слабкість, схуднення, рідко – гіпоглікемічні епізоди. Полегшує діагностику наявність анамнестичних або клінічних даних стосовно патології гіпофіза, операційних втручань на ньому та інформація про тривалий прийом кортикостероїдів.

Діагностика ПНН

- Скарги й зовнішній вигляд хворих.
- Стійке зниження АТ.
- Погана переносимість фізичного навантаження.
- У крові пацієнтів виявляють:
 - зменшення вмісту кортизолу (кров, сеча, слина);
 - підвищення рівня К;
 - зниження рівня Na;
 - підвищення вмісту кортикотропіну (АКТГ) за законом зворотного зв’язку.

Діагностика ВНН

- Скарги та загальний вигляд хворих – без особливих змін.
- Втрата ваги.
- Зниження АТ зазвичай відсутнє.
- Погана переносимість фізичних навантажень.
- У крові пацієнтів виявляють:
 - зниження вмісту кортизолу (кров, сеча, слина);
 - нормальний вміст К та Na;
 - зниження вмісту кортикотропіну (АКТГ).

Для діагностики НН золотим стандартом вважається тест із препаратом синактен. Синактен – це синтетичний аналог людського АКТГ, сполука, що складається з перших 24 від усього 39-амінокислотного складу природного АКТГ та має всі його фармакологічні властивості, тобто при нормальному стані кори наднирників він стимулює біосинтез кортикостероїдів.

Стимуляційний тест із дослідження рівня кортизолу плазми через 30 та 60 хв після внутрішньовенного введення 250 мкг (25 Од) синактену в розведеному в 5 мл фізіологічного розчину дає можливість

дослідити тільки функціональну цілісність кори наднирників і опосередковано визначати стан всієї гіпоталамо-гіпофізарної надниркової осі, оскільки в такій дозі і за такий проміжок часу АКТГ не встигає вплинути на кору наднирника, викликаючи тільки секреторну відповідь (рис. 5).

Принципи лікування ПНН дуже часто порушуються. Треба пам’ятати, що наднирники виконують дві життєво важливі функції – це підтримка водно-сольового балансу та адаптація організму до стресорної дії зовнішнього середовища. У разі порушення першої з них, яку забезпечують мінералокортикоїди, організм гине в результаті зневоднення (втрати натрію та води) і наростаючої гіперкаліємії. Дефіцит ГК без стресорних впливів може й не позначитися.

Типовою помилкою при проведенні замісної терапії ПНН є призначення монотерапії ГК, у кращому разі кортизолом, але частіше всього – преднізолоном. У такій ситуації, незважаючи на наростаючу дозу препарату, стан хворого не нормалізується, а оскільки доза препарату збільшується, це часто призводить до розвитку екзогенного синдрому Кушинга.

Метою лікування ПНН є підібрати такий режим дозування препаратів, щоб вони відповідали фізіологічному циркадному ритму кортизолу, запобігти розвитку адренолової кризи, уникнути хронічного передозування та його віддалених небажаних ефектів (остеопороз, підвищення кардіоваскулярних ризиків, розвиток синдрому інсулінорезистентності), покращити якість життя пацієнта, забезпечивши його психосоціальну адаптацію.

У терапії ПНН еквівалентними є такі дози препаратів: гідрокортизон – 20 мг, кортизон – 25 мг, преднізолон – 5 мг (табл. 4).

Відповідно до порівняльної характеристики ГК розрізняють такі схеми замісної терапії:

- Із використанням препаратів короткої дії:

- двохразовий режим: гідрокортизон – уранці 15-20 мг, після обіду 5-10 мг, ввечері 5 мг (чи кортизону ацетат 25; 12,5; 6,25 мг відповідно).

- Із використанням препаратів середньої дії:
 - преднізолон – 5 мг зранку та 2,5 мг після обіду (значно рідше метилпреднізолон – 4 та 2 мг відповідно).
 - Із використанням препаратів тривалої дії:
 - дексаметазон – 0,5 мг одноразово (пізно на ніч чи вранці).
 - Треба пам’ятати про циркадний ритм – максимальний викид ГК відбувається з 6-ї до 8-ї год ранку.

Паралельно лікар має проводити замісну терапію хронічної ПНН мінералокортикоїдами з використанням тільки одного препарату – 9 α -фторкортизолу (флудрокортизон), який призначають 1 раз на добу в дозі 0,05-0,1 мг (щоденно, зранку); якщо спостерігається передозування, препарат приймають через день.

У клінічній практиці рекомендовано використовувати такі критерії адекватності терапії флудрокортизоном: нормальні рівні калія та натрія плазми, нормальний чи помірно підвищений рівень активності реніну плазми, нормальний (комфортний) АТ, відсутність набряків, затримки рідин (ознаки передозування препаратом).

У разі призначення замісної терапії флудрокортизону вагітним необхідно передбачити деякі моменти:

- Під час вагітності відбувається поступове та значне підвищення рівня прогестерону, який є антагоністом мінералокортикоїдів.
- Унаслідок збільшення прогестерону може збільшуватися доза флудрокортизону.
- Підбір дози здійснюється з урахуванням рівня калію плазми та АТ.
- Описані випадки, коли за вказаними критеріями дозу флудрокортизону необхідно було підвищити до 0,3-0,6 мг/добу.

Продовження на стор. 16.

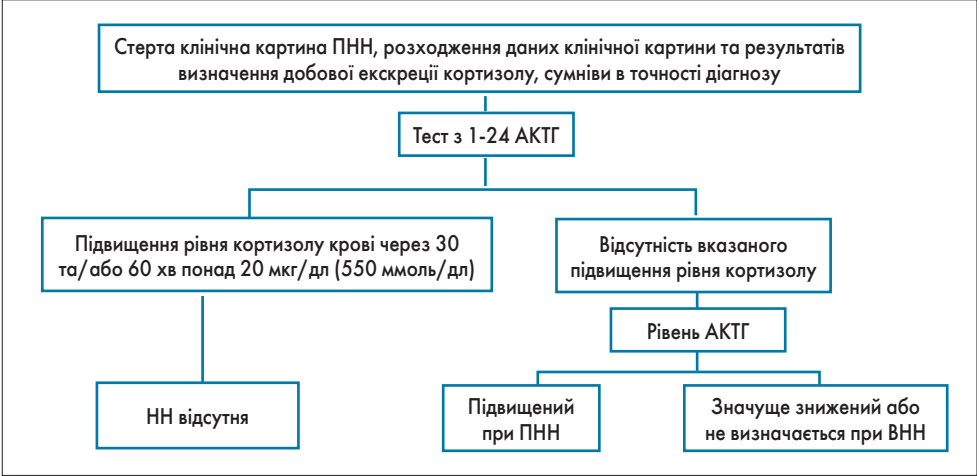


Рис. 5. Синактеноvий тест

Таблиця 4. Порівняльна характеристика ГК					
Препарати	ГК-активність	Мінералокортикоїдна активність	Еквівалентна доза, мг	T _{1/2} , хв	Необхідність печінкової активації
Препарати короткої дії					
Кортизол (гідрокортизон)	1	1	20	90	Ні
Кортизон	0,8	0,8	25	30	Так
Преднізон	4	0,8	5	60	Так
Препарати середньої тривалості дії					
Преднізолон	4	0,8	5	200	Ні
Метилпреднізолон	5	0,1	4	200	Ні
Триамцинолон	5	0,05	4	200	Ні
Препарати тривалої дії					
Бетаметазон	25	0,05	0,75	300	Ні
Дексаметазон	30	0,05	0,75	300	Ні

Сучасні виклики та рідкісна патологія в практичній ендокринології

Продовження. Початок на стор. 12.

Оцінку адекватності замісної терапії ГК/мінералокортикоїдами проводять:

- за клінічними параметрами: збір анамнезу для оцінювання загального стану, апетиту, фізичної активності, ваги, АТ і ЧСС;
- за рівнями електролітів крові, глюкози крові натще.

Крім того, при ПНН об'єктивним критерієм компенсації мінералокортикоїдної недостатності є нормалізація рівня реніну плазми, а глюкокортикоїдної недостатності — нормалізація концентрації АКТГ у плазмі крові. Треба також мати на увазі, що визначення кортизолу в крові та сечі на тлі прийому препаратів ГК задля визначення адекватної дози не дуже інформативно й недоцільно.

Гострий гіпокортицизм

Стан гострої недостатності кори наднирників називається «аддисонічна криза», це небезпечний стан, який загрожує життю хворого. Будь-яке гостре захворювання, крововтрата, травма, операція чи інфекція поглиблює НН, що може призвести до аддисонічної кризи.

Клінічна картина аддисонічної кризи (гострого гіпокортицизму):

- блювання, діарея, що призводять до дегідратації та розвитку шоку;
- різке зниження АТ;
- втрата свідомості;
- гострий психоз чи сплутаність свідомості;
- різке зниження рівня глюкози в крові;
- гіпонатріємія, гіперкаліємія, гіперкальціємія, гіперфосфатемія.

При виникненні таких небезпечних ситуацій треба, до отримання результатів лабораторних тестів, розпочати внутрішньовенне введення 2-3 л фізіологічного розчину, можливо з 5-10% розчином глюкози. За першу добу вводять не менш ніж 4 л рідини. Введення розчинів із калієм та гіпотонічних, а також діуретиків протипоказано. Потім негайно вводять 100 мг гідрокортизону внутрішньовенно — кожні 6 год протягом першої доби (усього 500-600 мг). Як альтернативу (на час поступлення в клініку) можна ввести 4 мг дексаметазону внутрішньовенно (чи еквівалентну дозу преднізолону — 40 мг), з подальшим переходом на терапію гідрокортизоном. Паралельно проводять симптоматичну терапію. Зазвичай призначають антибіотикотерапію інфекційної/вірусної патології, яка спричинила декомпенсацію ПНН.

При позитивній динаміці доза гідрокортизону зменшується до 150-200 мг/добу на 2-гу або 3-тю добу. При стабільній гемодинаміці препарат вводиться внутрішньом'язево. Призначати мінералокортикоїди (9α-фторкортизол, кортінеф) не потрібно, доки добова доза гідрокортизону не знизиться до рівня <100 мг/добу.

Стрес, емоційні та фізичні навантаження, підвищення температури тіла, травми, хірургічні втручання можуть спровокувати підвищену потребу ГК, у цьому разі на деякий час можна збільшити дозу гормонів у 2-4 рази проти підтримувальної. При декомпенсації та/чи неможливості перорального прийому препаратів (нема апетиту, блювання, відсутність свідомості) ГК вводять парентерально — внутрішньом'язево ін'єкцію гідрокортизону в дозі 50-75-100 мг 3-4 рази на добу

з поступовим зменшенням дози і подальшим переведенням на таблетовані препарати.

При проведенні хірургічного втручання гідрокортизон вводять у дозі 50-100 мг внутрішньом'язево напередодні ввечері та в день операції зранку. Під час операції та кожні 6-8 год на добу після операції вводять 50-100 мг гідрокортизону. Внутрішньовенне введення гормонів скасовують, якщо пацієнт здатен приймати таблетовані препарати. Вагітним дозу препаратів збільшують після 3-го міс вагітності, під час пологів гормональні препарати застосовують в тому самому режимі, як при планових операціях — описано вище.

При поєднанні ХНН і гіпотиреозу спочатку компенсують НН, а потім розпочинають лікування гіпотиреозу, оскільки тиреоїдні гормони прискорюють розпад кортизолу і можуть спровокувати аддисонічну кризу.



Останньою з блоку доповідей щодо захворювань наднирників була доповідь «Феохромоцитома», з якою виступила старша наукова співробітниця ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», кандидат медичних наук Оксана Ярославівна Самсон.

Феохромоцитома (ФХЦ) — це пухлина мозкової речовини надниркових залоз або екстраадреналової хромафінної тканини, яка клінічно проявляється злоякісною АГ із симпатoadреналовими кризами й різними метаболічними розладами. ФХЦ відомі також під назвою «хромафінні парагангліоми» (ПГ) і є класичними представниками пухлин APUD-системи. Злоякісні пухлини наднирників називають феохромобластомами.

Як звісно, ФХЦ секретує катехоламіни, але може продукувати й серотонін, АКТГ, вазоактивний інтестинальний пептид, соматостатин, опіоїдні пептиди, кальцитонін, пептиди з ефектами паратгормону або вазоконстрикторною дією, і тоді класична клінічна картина ФХЦ може змінюватися.

За епідеміологічними даними, поширеність ФХЦ і ПГ становить від 1-3 випадків на 10 тис населення до 1 випадку на 200 тис населення, що свідчить про надзвичайну рідкісність цієї патології. Проте з усіх виявлених таких пухлин вірогідність того, що це ФХЦ, становить 80-85% і лише в 15-20% випадків це буде ПГ. Поширеність ФХЦ/ПГ у пацієнтів з АГ складає від 0,2 до 0,6%, тобто 1 випадок на тисячу хворих на АГ. У 30-60% спостережень діагноз ФХЦ встановлюється посмертно. Пов'язують це, найперше, з ігноруванням симптомів ФХЦ, а ще, за даними літератури, у 30% випадках спостерігається латентний перебіг цього захворювання.

За результатами аутопсії ФХЦ/ПГ виявляється в 0,05-0,1% пацієнтів. У 5% пацієнтів з інциденталомою наднирників, виявленою під час анатомічного розтину, діагностовано ФХЦ. У дітей із гіпертензією поширеність ФХЦ/ПГ вище — приблизно 1,7%.

Таблиця 5. Ліки, здатні викликати епізод підвищення АТ або тахіаритмії в пацієнтів із ФХЦ/ПГ

Група препаратів	Приклад
Блокатори дофамінових D2-рецепторів (деякі протиблювотні препарати та нейролептики)	Метоклопрамід, сульпірид, амисульпірид, тіапірид, хлорпромазин, прохлорперазин, дроперидол
Блокатори β-адренорецепторів (неселективні та у великих дозах — селективні)	Пропранолол, соталол, тимолол, надолол, лабеталол
Симпатоміметики	Ефедрин, псевдофедрин, фенфлурамін, метилфенідат, фентермін, дексамфетамін
Опіоїдні анальгетики	Морфін, трамадол, петидин
Інгібітори зворотного захвату норадреналіну (у тому числі трициклічні антидепресанти)	Амітриптилін, іміпрамін
Інгібітори зворотного захвату серотоніну	Пароксетин, флуоксетин
Інгібітори MAO	Траніципромін, моклобемід, фенелзін
Глюкокортикостероїди	Дексаметазон, преднізолон, гідрокортизон, бетаметазон
Пептиди	АКТГ, глюкагон
Міорелаксанти	Сукцинілхолін, тубокурарин, атракурій

Патологічні зміни за наявності ФХЦ/ПГ у дорослих хворих: 80% випадків — це одностороння солітарна пухлина, у 10% — двосторонній процес, у 10% пухлина може бути розташована поза надниркових залоз. Відомі випадки, коли вага пухлини досягала понад 3 кг, але в більшості з них маса <100 г, а діаметр <10 см. Ці пухлини рясно васкуляризовані і отримують кров із будь-якої з трьох артерій, що постачають її в надниркову залозу. Із цих пухлин злоякісних — 10-17%, що не вдається встановити за гістологічною картиною. На злоякісність вказують тільки місцева інвазія в навколишні тканини та/або наявність віддалених метастазів у кісткову тканину та паренхіматозні органи. Злоякісність перебігу також дасть можливість встановити генетична мутація в гені, який кодує субодиницю В сукцинатдегідрогенази (SDH-B). При злоякісному перебігу ФХЦ/ПГ спостерігається більш як у 40% клінічних спостережень.

Приблизно в 10% випадків ФХЦ успадковується як аутосомно-домінантна ознака в поєднанні з деякими сімейними захворюваннями (MEN2A, MEN2B, нейрофібратоз, синдром Хіппеля-Ліндау). Проте на сьогодні найбільш поширеними є молекулярно-генетичні дослідження, і в літературі вже є дані, що у 27% пацієнтів — сімейні форми захворювання.

В успадкуванні MEN2 бере участь RET протоонкоген, який локалізується на 10-й хромосомі, мутація буде виявлена в 10-му і 11-му екзоні цього гена.

Позанадиркові ФХЦ спостерігаються вкрай рідко, їхня маса в середньому 20-40 г, а діаметр <5 см. Більшість (90%) розташована в черевній порожнині поряд із крупними судинами, у парааортальній області від діафрагми до нижніх полюсів нирок. Найчастіше (50-80%) спостерігається пухлина Цукеркандля, яка виникає з парааортального скопичення симпатичної тканини, розташованої в області відходження від аорти нижньої брижової артерії. Дуже мала частина (приблизно 1%) локалізується в області грудної клітки, у місці паравертебральних симпатичних гангліїв, 1% — у сечовому міхурі, <1% — у ділянці голови та шиї, симпатичних гангліях або позачерепних дендритах IX та X черепних нервів.

ФХЦ/ПГ можуть виникнути в будь-якому віці, але найчастіше — у період від 20 до 40 років, з однаковою частотою як у чоловіків, так і в жінок. Симптоми ФХЦ/ПГ дуже різноманітні, проте наголошують на основних чотирьох, які спостерігаються у 80-90% пацієнтів — це АГ, тахікардія, головний біль, профузна пітливість. АГ погано піддається звичайному лікуванню.

Класичний перебіг ФХЦ — це пароксизмальний тип, коли на тлі нормального або підвищеного АТ розвиваються пароксизми, кризи катехоламінергічні або гемодинамічні (АТ зростає ще більше, підвищується тахікардія, підсилюється головний біль, профузна пітливість, і все це супроводжується емоційними переживаннями), пацієнти відчувають страх смерті. Криз може тривати від 1 до 5 год, може самостійно проходити, а після нього відбувається рясне сечовипускання. Також до клінічних проявів належить інциденталом надниркової залози незалежно від наявності АГ.

Початковими скринінговими методами діагностики є виявлення метанефринів плазми, визначення кортизолу сечі, або слини, або плазми крові, у разі підвищеного АТ це визначення альдостерон-ренінового співвідношення та калію плазми крові.

Треба зазначити, що симптоми ФХЦ/ПГ можуть бути спровоковані або медикаментозно (табл. 5) — після однократного прийому таких препаратів, як антагоністи допаміну, опіоїди, інгібітори моноаміноксидази (MAO), інгібітори зворотного захвату норадреналіну і серотоніну, кортикостероїди та інші, або при штучному підвищенні тиску в черевній порожнині — при пальпації, сечовипусканні, дефекації. У разі обтяженого сімейного анамнезу пацієнтові необхідно провести дослідження на наявність ФХЦ/ПГ для виключення діагнозу.

Рідше діагноз змушує запідозрити незрозуміла гіпотензія або колапс, які виникають під час хірургічного втручання або травми. Така гіпотензія розвивається через зменшення об'єму циркулюючої крові та гіповолемію.

Представлені в таблиці препарати можуть спровокувати епізод підвищення АТ у пацієнтів із наявною ФХЦ/ПГ навіть після однократного застосування. Серед цих препаратів є блокатори β-адренорецепторів: пропранолол, соталол, тимолол, надолол, лабеталол. При адреналіновому типі пухлинної секреції вони здатні спричинити парадоксальне підвищення АТ.

Показання до обстеження

- Кризовий характер АГ, особливо за наявності інших симптомів ФХЦ.
- Постійна АГ, резистентна до терапії.
- Будь-яка форма АГ у дітей.
- Однократне підвищення АТ у хворих із обтяженою спадковістю.
- Епізоди підвищення АТ після фізичного навантаження, наркозу, прийому β-адреноблокаторів або гангліоблокаторів.
- Субфебрилітет невизначеної етіології.
- Усі хворі з вперше виявленою пухлиною надниркових залоз.

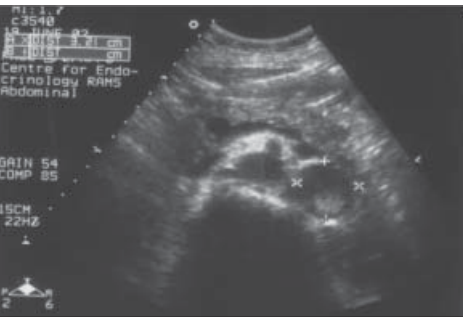


Рис. 6. Візуалізація ФХЦ на УЗД

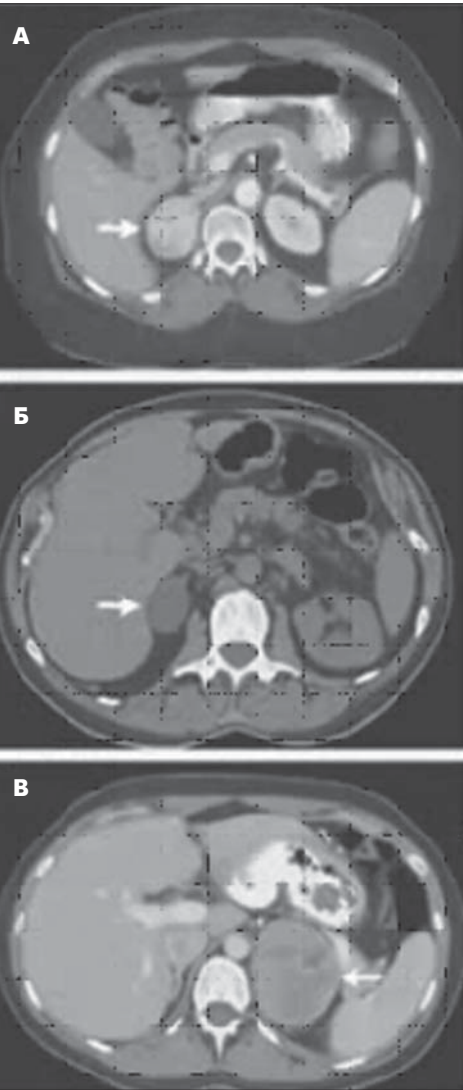


Рис. 7. КТ надниркових залоз:
А – ФХЦ; Б – доброякісна аденома кори надниркових залоз; В – рак кори наднирників

Лабораторна діагностика ФХЦ

• Визначення вільних метанефринів плазми крові, фракційних метанефринів добової сечі методом рідинної хроматографії з маспектрометрією або електрохімічним аналізом.

• Висока точність методу дослідження вільних метанефринів плазми підтверджена сьогодні результатами 15 незалежних досліджень.

• Забір крові для визначення рівня метанефринів рекомендовано проводити в положенні лежачи після 30 хв горизонтального положення з використанням відповідних реверсних інтервалів.

При дослідженні фракціонованих метанефринів не завжди результати підтверджуються виявленою пухлиною. Згідно з ретроспективним аналізом, проведеним із залученням 1896 пацієнтів, у 19-21% виявлені хибно-позитивні результати внаслідок прийому препаратів (ацетомінофен,

α-метилдопа, трициклічні антидепресанти, феноксифен, сульфасалазин, лабеталол, соталол, інгібітори MAO, симпатоміметики, кокаїн, бупірон, леводопа). Тому необхідно звертати увагу на те, які препарати пацієнт приймає і чи здатні вони впливати на показники метанефринів у плазмі та сечі.

Наступний етап діагностики ФХЦ/ПГ – це встановлення локалізації пухлини за допомогою різних методів:

- КТ – це метод вибору в топічній діагностиці ФХЦ органів грудної клітки, черевної порожнини та органів малого тазу.
- МРТ – показано пацієнтам при ПГ голови й шиї, а також у разі строгого індивідуального обмеження променевого навантаження.
- Сцинтиграфія з радіоізотопами ¹²³I- або ¹³¹I-мета-йодбензилгуанідом (І-МЙБГ) – рекомендована за підозри на метастатичні ураження, позанадниркову локалізацію (за винятком ФХЦ/ПГ голови й шиї) або якщо ми маємо справу з рецидивуючою ФХЦ/ПГ, у разі перспективи терапевтичного використання ¹³¹I-МЙБГ.

• Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) з 18F-фтордезоксиглюкозою в поєднанні з КТ (ПЕТ/КТ-18F-ФДГ) – найбільш чутливий метод при метастатичному ураженні паренхіматозних органів ФХЦ/ПГ.

Виявити ФХЦ можна також при проведенні УЗД (рис. 6). КТ дає більш чітке та інформативне зображення. За даними КТ ФХЦ/ПГ може бути гомогенної або гетерогенної, солідної або кістозної структури, з ділянками некрозу кальцинатами (рис. 7). 87-100% пухлин ФХЦ/ПГ мають щільність понад 10 HU, відсоток «вимивання» може становити понад 60 через 15 хвилин.

На рисунку 8 можна побачити результати сцинтиграфії тулуба в передній і задній проекції у хворого після введення ¹²³I-МЙБГ через 30 хв, 3 год та 18 годин.

Починаючи з 1990 року були відкриті 14 генів, чия мутація асоційована з виникненням ФХЦ/ПГ: NF1, RET, VHL, SDHD, SDHC, SDHB, EGLN1/PHD2, KIF1β, SDH5/SDHA2, IDH1, TMEM127, SDHA, MAX та HIF2α. Це свідчить про безумовні успіхи вчених у молекулярній генетиці. У світовій медицині накопичено достатньо даних, які дають можливість зробити висновки щодо частоти виникнення, перебігу, типу секреції пухлини. У лікарів з'явилася можливість дійти певних висновків. Наприклад, пацієнтів із ПГ необхідно тестувати на мутації SDHx, а пацієнтів із метастатичними захворюваннями – на мутації SDHB. Найпоширеніша мутація в гені – SDHB (10,3%), далі SDHD (8,9%), VHL (7,3%), RET (6,3%) і NF1 (3,3%). Спадкові мутації SDHC, SDHA, MAX і TMEM127 виявлялися з частотою <2%.

Можливість таких генетичних досліджень допомагає персоналізувати підхід для ретельнішої діагностики спадкової форми ФХЦ/ПГ. Знайдені мутації генів RET і NF1 асоціюватимуться з пухлинами наднирників, які продукують переважно адреналін і метанефрин. При мутації генів VHL та SDHx зазначається переважно секреція норадреналіну та його

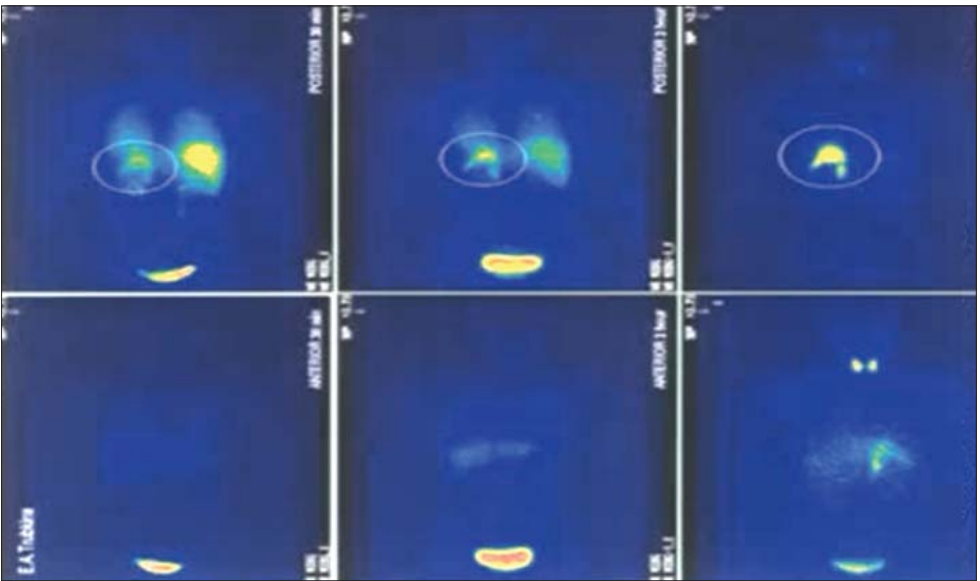


Рис. 8. Сцинтиграфія тулуба

метилованого похідного – норметанефрину. При виявленні мутації гена SDHx у більшості випадків спостерігається позанадниркова локалізація і параангіоми голови та шиї. У пацієнтів із мутацією гена SDHB у 70% випадків визначається секреція метокситираміну – метаболіту дофаміну. Такі пацієнти мають великі позанадниркові пухлини з високим ризиком малігнізації. VHL-пухлина локалізується переважно в надниркових залозах, але в 6-15% випадків можливе поєднання з позанаднирковою локалізацією.

Візуалізація ФХЦ/ПГ буде специфічна для кожного генотипу. ПЕТ із застосуванням 18F-ФДОФА чутливіша за КТ, МРТ для виявлення параангіом голови й шиї. ПЕТ із 18F-ФДГ – найчутливіший метод визначення локалізації будь-якої ФХЦ/ПГ, крім ПГ голови й шиї. Проведення сцинтиграфії з ¹¹¹In-пентетриотидом (октреоска) є методом для виявлення ФХЦ/ПГ, асоційованих із мутацією SDHx.

Усім пацієнтам із гормонально активними ФХЦ/ПГ проводять передопераційну блокаду для запобігання періопераційним серцево-судинним ускладненням. Призначають блокатори α-адренорецепторів за 7-14 днів до проведення оперативного лікування разом із дієтою з високим вмістом натрію та споживанням рідини, щоб відновити об'єм циркулюючої плазми крові та запобігти розвитку тяжкої гіпотензії після видалення пухлини.

Блокатори β-адренорецепторів варто призначати лише після досягнення α-блокади, приблизно через 3 дні, і лише якщо зберігається тахікардія. Для її усунення зазвичай достатньо низьких доз препарату.

Як можна побачити з таблиці 6, лікування починають із застосування препаратів α-адреноблокаторів – доксазозин призначають за 7-14 днів до оперативного втручання, починаючи з дози 2 мг на добу. Мета лікування – знизити АТ. Максимально дозу можна збільшити до 32 мг на добу. Якщо АТ не вдалося знизити, лікар може додати препарати другої лінії – блокатори кальцієвих каналів: ніфедипін, амлодипін. Якщо в пацієнта зберігається тахікардія, лікар має додати β-адреноблокатори.

При злоякісному перебігу ФХЦ крім α-адреноблокаторів можна використовувати такий препарат, як метирозин (α-метил-паратирозин) у дозі 250 мг 4 р./добу, у разі необхідності дозу збільшують до 4 г/добу, доза регулюється за рівнем катехоламінів добової сечі та гіпотензивним ефектом; перед операцією необхідно приймати не менше 7 днів.

Але у використанні цього препарату є обмеження через деякі побічні ефекти, з яких необхідно зазначити можливість

продовженої інтра- і післяопераційної гіпотонії, а також різні психостенічні прояви. Для впливу на пухлинний ріст при злоякісній ФХЦ/ПГ необхідно розглянути можливість хірургічного лікування, проведення радіотаргетної терапії (за наявності кісткових метастаз), а також дистанційної променевої терапії.

У передопераційний період лікарю-ендокринологу потрібно підготувати пацієнта, стабілізувати його життєво важливі показники та передати його хірургам. АТ у дорослих пацієнтів має становити <130/80 мм рт. ст. (у положенні сидячи), систолічний АТ – >90 мм рт. ст. (у положенні стоячи), ЧСС – 60-70 уд./хв (у сидячому положенні). Наявність таких показників гемодинаміки мінімізує всі ризики хірургічного втручання, яке є найефективнішим і радикальним методом лікування ФХЦ/ПГ. Необхідним обсягом операції в разі одностороннього ураження є одностороння адреналектомія, двостороннього – тотальна адреналектомія. Ендоскопічні методи проводять при розмірах пухлини до 6-8 см. Для великих (>8 см) та інвазивних пухлин кращим вважається відкритий доступ, щоб уникнути пошкодження капсули пухлини та її дисемінування. Після тотальної (двосторонньої) адреналектомії організм позбавляється ендогенних кортикостероїдів, і вже через 5-10 год після оперативного втручання розвивається недостатність надниркових залоз. Такі хворі будуть потребувати довічної замісної терапії кортикостероїдними засобами.

Після проведення хірургічного втручання потрібно провести тест на визначення метанефринів, щоб переконатися в тому, що пухлина дійсно була солітарною і що не пропущено двостороннє ураження наднирників.

Останнім часом усе більше з'являється повідомлень про успішне лікування метастазів ФХЦ за допомогою ¹³¹I-МЙБГ. При цьому у 2/3 таких хворих спостерігається регрес розміру пухлини і збільшення тривалості життя. Виявлена експресія соматостатинових рецепторів у хромофінних пухлинах дала унікальну можливість цільового призначення радіонуклідів (аналогів соматостатину). При злоякісних ФХЦ/ПГ експресія соматостатинових рецепторів зазначена у 80% спостережень, тому дуже багатообіцяючим є повідомлення про можливість застосування в разі поширених злоякісних форм ФХЦ радіотаргетної терапії з радіоізотопами ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate (повна й часткова відповідь на лікування спостерігається в 35% пацієнтів, стабілізація пухлинного росту – у 75%).

Підготувала **Юлія Золотухіна**



Сучасні погляди на лікування акромегалії: вплив блокатора рецепторів гормону росту на коморбідні захворювання

У кінці листопада 2020 року відбулося чергове засідання в рамках освітнього проекту «Школа ендокринолога», присвячене актуальним проблемам ендокринології. Робоча програма заходу була дуже насиченою. Однією з обговорюваних тем стали особливості лікування акромегалії, яка належить до рідкісних, так званих орфанних, захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації.



Свою доповідь «Акромегалія. Розбір клінічних випадків» лікар-ендокринолог ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), наукова співробітниця відділення загальної ендокринологічної патології Вікторія Миколаївна Ключикова почала з роз'яснення, що таке акромегалія.

Акромегалія — це нейроендокринне захворювання, зумовлене тривалою підвищеною секрецією гормону росту в осіб із завершеним фізіологічним ростом, яке характеризується патологічним диспропорційним періостальним ростом кісток, хрящів, м'яких тканин та порушенням периферичних ендокринних залоз.

У пацієнтів із підозрою на акромегалію спостерігаються зміни зовнішності — збільшення та огрубіння рис обличчя, збільшення розмірів кистей рук і стоп, язика, гірсутизм. Також хворих на акромегалію можуть турбувати гіпергідроз, постійний головний біль, біль у суглобах, зниження працездатності, порушення зору, серйозні зміни з боку серцево-судинної, дихальної, репродуктивної систем, що проявляються підвищеним артеріальним тиском (АТ), розвитком кардіоміопатії та серцево-судинної недостатності, враженням клапанів серця, синдромом обструктивного нічного апное. Хворих із клінічними проявами акромегалії необхідно обстежувати на наявність вузлового зобу, цукрового діабету (ЦД), поліпів (новоутворень) товстої кишки, остеоартритів, гіпогонадізму, гіперпаратиреозу, пухлини підшлункової залози.

У переважній більшості випадків основною причиною акромегалії є хронічна гіперсекреція соматотропного гормону (СТГ) через наявність аденоми гіпофіза. Такі зміни можуть бути зумовлені соматичною точковою мутацією субодиниці α білка G, що викликає симптоми неперервної активації рецептора соматоліберину (СРЛ) і призводить до посиленої проліферації соматотропних клітин і неконтрольованої секреції СТГ. Рідко захворювання викликає СРЛ, що продукується нейроендокринними пухлинами (карциноїдом) бронха, підшлункової залози та шлунково-кишкового тракту. Надлишкова секреція СТГ призводить до збільшення синтезу соматомединів у печінці та периферійних тканинах, в основному інсуліноподібного фактору росту (ІФР-1), який стимулює клітинне ділення в тканинах-мішенях, що проявляється гіпертрофією м'яких тканин і кісток.

На додаток до підвищеного рівня СТГ та ІФР-1 сама пухлинна маса може спричиняти стиснення зорового нерву, хіазми, викликати головний біль, гідроцефалію та гіпопітuitarизм.

Далі Вікторія Миколаївна запропонувала переглянути кілька клінічних випадків із власної практики, щоб краще розібратися в цій нозології.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка Р., 27 років, звернулася до клініки зі скаргами на набряк обличчя та рук, надмірну вагу. З анамнезу захворювання стало відомо, що пацієнтка хворіє з 2016 року і на той момент у неї були скарги на головний біль, загальну слабкість, погіршення сну та пам'яті, порушення менструального циклу. Означені скарги турбували хвору протягом останніх п'яти місяців. Із ліків приймала достинекс 0,5 мг по 3 таблетки на тиждень.

На момент огляду лікарем-ендокринологом ріст пацієнтки складав 158 см, її вага була 106 кг, індекс маси тіла (ІМТ) — 42,5 кг/м², АТ — 110/70 мм рт. ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) — 68 уд./хв.

Загальний аналіз крові (ЗАК) і загальний аналіз сечі (ЗАС) та біохімічні показники були в межах норми.

На електрокардіограмі (ЕКГ): ритм синусовий, ЧСС 64 уд./хв, нормальне положення електричної осі серця, вольтаж у нормі. Переважає електрична активність лівого шлуночка, незначні зміни в міокарді.

Пацієнтку було обстежено, їй призначено визначення пролактину, тиреотропного гормону (ТТГ), Т4 вільн. — для виключення гіпотиреозу, а також кортизолу у крові, дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕА-С), глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) — для виявлення порушень вуглеводного обміну, рівень глюкози крові складав 3,9 ммоль/л.

Результати лабораторного дослідження:

- Пролактин — 1604,6 ммоль/л.
- ТТГ — 0,96 мкМО/мл (0,27-4,2).
- Т4 вільний — 0,79 нг/дл (0,89-1,76).
- Кортизол у крові — 6,2 мкг/дл (4,30-22,40).
- ДГЕА-С — 523 мкг/дл (65-380).
- HbA_{1c} — 6,6%.
- Глюкоза в плазмі крові — 3,9 ммоль/л.

За результатами лабораторних досліджень виявлено, що рівень пролактину значно підвищений, ДГЕА-С підвищений, ТТГ, кортизол — у межах норми, Т4 знижений. Рівень HbA_{1c} — підвищений, що може свідчити про порушення толерантності до глюкози або наявність ЦД. Високий рівень пролактину одразу має навести лікаря на думку, що це пролактинома, і оскільки магнітно-резонансна томографія (МРТ) є методом вибору для візуалізації пухлини гіпофіза, пацієнтці й було призначено МРТ головного мозку. На ньому виявлено макроаденому гіпофіза (рис. 1). Хвора також була оглянута офтальмологом і отоларінгологом, які ніяких значущих відхилень у здоров'ї жінки не виявили.

За результатами огляду, лабораторних та інструментальних досліджень пацієнтці запропоновано хірургічне лікування.

У квітні 2017 року в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» хворій було проведено операцію з мікрохірургічного трансназального транссептального видалення пухлини гіпофіза. Пухлину було досліджено патогістологічно та імуногістохімічно.

Результати досліджень:

- У патогістологічному дослідженні описано, що це хромофобно-еозинофільна макроаденома гіпофіза з дифузним типом росту.
- Результати імуногістохімічного дослідження:
 - Ki-7 експресія позитивна до 2%.
 - Growth-Hormone, Human/bGH Ab-3 (Close GH01/#2 +GH02/#7) — експресія слабопозитивна.

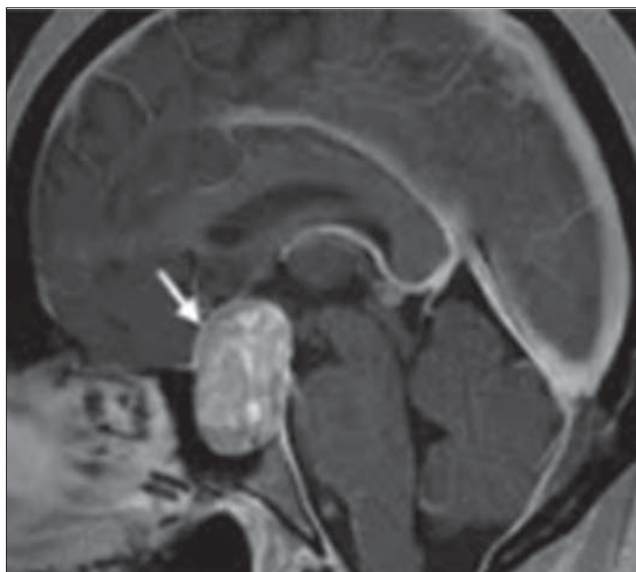


Рис. 1. Макроаденома гіпофіза (МРТ головного мозку пацієнтки Р.)

- Adrenocorticotrophic Hormone (ACTG) Ab-1 — негативна.
- Prolactin (Clone SPM108) — позитивна.
- P53 (Clone Sp5) — експресія негативна.

Висновок: імуногістохімічне дослідження свідчить на користь хромофобно-еозинофільної макроаденоми гіпофіза з пролактиновою і слабо вираженою соматотропною функціональною активністю.

Отже, імуногістохімічне дослідження виявило не тільки функціональну активність пролактину, але й експресію гормону росту (ГР), що є свідченням, що це змішана аденома гіпофіза, яка продукує СТГ і пролактин.

Після хірургічного лікування були повторно проведені лабораторні дослідження.

Результати лабораторних досліджень:

- Пролактин — 0,9 нг/мл (2,8-29,2).
- Т4 вільний — 0,95 нг/дл (0,89-1,76).
- Кортизол у крові — 10,4 мкг/дл (4,30-22,40).
- ДГЕА-С — 296,9 мкг/дл (65-380).
- Соматомедин С — 644,86 нг/мл (116-358).
- СТГ — 0,794 нг/мл (<10).

Після оперативного втручання показники пролактину, кортизолу і ДГЕА-С та тироксину прийшли до норми. Але з огляду на те, що імуногістохімічне дослідження виявило порушення з боку ГР, були проведені додаткові дослідження СТГ та соматомедину С і встановлено, що рівень соматомедину С вдвічі перевищував норму.

Лікування пацієнта з акромегалією має на меті досягнення біохімічних рівнів гормонів, для того щоб зменшити ризики смертності, симптоми прояву акромегалії, а також контролювати масу пухлини, функціональні особливості гіпофіза, оскільки було проведено хірургічне втручання.

На момент звернення до лікаря хвора скаржилася на набряки обличчя та рук, надмірну вагу, підвищення АТ, із ліків вона приймала достинекс 0,5 мг тричі на тиждень.

Відповідно до консенсусу з лікування акромегалії, якщо в пацієнта відсутнє значне підвищення ГР, а соматомедин С незначуще підвищений, препаратом першої лінії має бути призначений достинекс протягом 18 тиж; але в разі відсутності відповіді на терапію і недосягнення оптимальних вікових рівнів соматомедину С пацієнту обов'язково пропонують препарати лігандів соматотропних рецепторів.

Клінічний випадок 2

Пацієнт Н., 34 роки, поступив в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Під час огляду лікар відразу звернув увагу на змінені риси обличчя: гіпертрофію і набряк, збільшений ніс, огрубіння рис обличчя і надбрівних дуг, непропорційно великі кисті рук, а також на підвищення АТ до 140/90 мм рт. ст.

З анамнезу хвороби: хворіє з 2016 року. З 2017 року оточуючі почали звертати увагу на зміни зовнішності хворого. У листопаді 2018 року чоловік був направлений на консультацію до ендокринолога. І лише в грудні 2018 року було проведено обстеження.

Загальні дані обстеження хворого:

- Зріст — 177 см, вага — 85 кг.
- АТ — 140/90 мм рт. ст.
- ЕКГ: Синусовий регулярний ритм із ЧСС 68 уд./хв. Нормальне положення електричної осі серця. Помірні порушення метаболізму в міокарді.
- Заключення офтальмолога: Очне дно без патології. Поля зору в нормі.
- ЗАК, ЗАС, біохімічний аналіз крові — у межах норми.
- СТГ — 77 нг/мл (до 3).
- ТТГ — у нормі.

Після того як хворого оглянув нейрохірург, пацієнту було зроблено МРТ гіпофіза та призначено лікування.

МРТ головного мозку з внутрішньовенним контрастуванням у лікарні за місцем проживання. Розміри, розташування та форма турецького сидла не змінені, стінки чіткі, рівні. Гіпофіз розташований в типовому місці, звичайної форми, збільшений, розмірами 15/18,5/12,5 мм, права та ліва половини дещо асиметричні (D>S), верхній контур плоский; адено- та нейрогіпофіз без ознак патологічних змін; аденогіпофіз

виражено збільшений в об'ємі, однорідного сигналу на всіх ІП, розмірами 11,5/18,5/12,5 мм; після внутрішньовенного введення контрастної речовини аденогіпофіз слабоінтенсивно однорідно підсилюється.

Лійка гіпофіза нормальних розмірів, структури та сигнальних характеристик, розташована серединно, шириною 1,5-2,5 мм.

Хіазма без особливостей. Ділянка гіпоталамуса без видимих ознак патологічних змін. Кавернозні синуси та сифони внутрішніх сонних артерій без особливостей.

Шишкоподібна залоза звичайної форми, розмірів, структури, має чіткі рівні контури. Патологічних змін візуалізованих відділів головного мозку не виявлено.

Заключення: МР-ознаки збільшення розмірів аденогіпофіза (макроаденома гіпофіза?).

Для дообстеження пацієнт був направлений в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Результати лабораторного дослідження:

- ТТГ – 3,67 мкМО/мл (0,27-4,2).
- СТГ – 60,6 нг/мл (до 3).
- ІФР-1 – 897 нг/мл (57,0-241,0).
- Пролактин – 28,18 нг/мл (4,04-15,2).

Отже, повторне лабораторне обстеження показало стійке підвищення СТГ та ІФР-1. На МРТ – збільшення розміру гіпофіза та асиметрія правої й лівої половини. МР-ознаки збільшення розміру аденогіпофіза і, імовірно, макроаденома гіпофіза. Все це демонструє класичну клініку акромегалії: макроаденома в гіпофізі, підвищені рівні СТГ та ІФР-1.

В інституті хворому було проведено рентгенографію легень і виявлено в проекції правого кореня додаткове утворення 70×30 мм однорідної структури. Межі серця розширені, що також часто спостерігається при акромегалії. У заключенні вказано про наявність рентгенологічних ознак новоутворення середнього відділу середостіння.

Рентгенографія легень. Рентгенограма пряма + права бічна проекції. Доза 0,6 мЗв. Легеневі поля без видимих та інфільтративних тіней. Легеневий малюнок помірно посилений у прикорневих відділах за рахунок бронхосудинного компоненту. У проекції правого кореня додаткове утворення округлої форми з чіткими рівними контурами орієнтовними розмірами 70×30 мм, однорідної структури. Межі серця розширені. Контури діафрагми рівні. Синуси вільні.

Заклучення: Рентгенологічні ознаки новоутворення середнього відділу середостіння.

Після виявлених змін на рентгенограмі легень пацієнта направили на дообстеження – на комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної клітки (ОГК).

КТ з внутрішньовенним контрастним підсиленням. На серії знімків мультизрізової КТ (МЗКТ) легені розправлені. У сегменті S6 правої легені з поширенням на сегмент S10 зазначається додаткове утворення з нерівними контурами, неоднорідної структури, розмірами до 53×54×72 мм, щільністю до +42НУ з ознаками накопичення контрастної речовини (КР) + просвіт правого нижньодольового бронху нерівномірно звужений на 2/3 внаслідок інвазії, сегментарний бронх b6 правої легені з ознаками «ампутації», сегментарний бронх b10 нерівномірно звужений з наявністю консолідації паренхіми S10 правої легені. Стінка середньодольового бронху правої легені нерівномірно потовщена (імовірно через інвазію). Утворення має у своїй структурі поодинокі кальцифікати до 2 мм у діаметрі, щільно прилежить до правої головної гілки легеневої артерії, має у своїй структурі сегментарні гілки легеневої артерії справа (не можна виключити інвазії). Інша паренхіма обох легень без вогнищевих змін.

Заклучення: МЗКТ ознаки центрального С-р правої легені вказаного поширення.

На КТ ОГК підтверджується, що в сегментах 6 і 10 правої легені дійсно є великі утворення неоднорідної структури, з нерівними контурами, які вже задіють бронхи (є «ампутація» бронхів). У заключенні вказано про можливий центральний рак правої легені вказаного поширення. Після отримання таких результатів пацієнт направлений на консультацію до торакального хірурга.

Після огляду торакальним хірургом встановлено діагноз: Карциноід проміжного бронха справа? Пацієнту було зроблено ендоскопічне дослідження.

Фібробронхоскопія: справа проміжний бронх у середній третині, обтурований за рахунок компресії по мембрані від рівня другого кільця з інфільтративним ростом на верхівці. Біопсія.

Патогістологічне дослідження (медична лабораторія CSD). Заклучення: Ектопічний соматостатин-продукований синдром. Карциноід правої легені.

Карциноід правої легені в 5% випадків може призводити до вироблення соматоліберину, який стимулює неконтрольований рівень СТГ.

Пацієнт був направлений на хірургічне лікування, у квітні 2019 року йому було проведено операцію: задньо-бокова торакотомія справа, нижньопластична білобектомія з медіастинальною лімфодисекцією. У лімфовузлах метастази не виявлені. Патогістологічне дослідження підтвердило припущення щодо карциноїду – нейроендокринна пухлина, першого ступеня карциноїд. Через місяць пацієнта було обстежено: СТГ, пролактин – у межах норми, ІФР-1 підвищений, але не в 4 рази, як до операції, а лише вдвічі.

Результати лабораторних досліджень через місяць після операції:

- СТГ – 2,56 нг/мл (до 3).
- ІФР-1 – 437 нг/мл (57,0-241,0).
- Пролактин – 15,4 нг/мл (4,04-15,2).

Консенсус з акромегалії рекомендує проводити обстеження СТГ та ІФР-1 в післяопераційному періоді не раніше ніж через 12 тижнів. При обстеженні прооперованого пацієнта через рік усі показники стали до норми, змінився і його зовнішній вигляд: набряк тканин зменшився, а також значно зменшилися кисті руки.

Обстеження на ІФР, СТГ призначають у разі, якщо в пацієнта:

- на МРТ виявлено пухлину гіпофіза, для того щоб виключити акромегалію;
- наявні клінічні ознаки акромегалії;
- наявні асоційовані з акромегалією порушення, зокрема: рівні ІФР-1 у пацієнтів без типових проявів акромегалії, але з наявністю кількох із перелічених нижче асоційованих станів: синдром апное уві сні, ЦД 2 типу, інвалідизуючий артрит, тунельний синдром зап'ястя, гіпергідроз та артеріальна гіпертензія.

Клінічний випадок 3

Пацієнтка М., 40 років, скаржилася на підвищену втомлюваність, поліурію, сухість у роті, відчуття розпирання в голові, сонливість, висипання на шкірі загального характеру, свербіж шкіри тощо. На одному із сайтів в інтернеті вона прочитала, що за наявності подібних симптомів необхідно перевірити рівень ІФР, СТГ та глюкози в плазмі крові, та зробила аналізи.

З анамнезу захворювання: хворіє з 2018 року.

Результати лабораторного дослідження:

- ІФР-1 – 289 нг/мл (94-267); ІФР-1 – 280,68 нг/мл (травень 2018 р.).
- СТГ – 3,38 нг/мл.
- HbA_{1c} – 5,1%.
- Глюкоза в плазмі крові – 5,4 ммоль/л.

Як можна побачити з результатів, рівень ІФР-1 (зроблений двічі) незначно підвищений щодо верхньої межі, при цьому рівні СТГ, HbA_{1c}, глюкози крові – у межах норми. Далі жінка зробила МРТ головного мозку та гіпофіза з внутрішньовенним контрастуванням.

Заклучення: МР змін вогнищевого чи дифузного характеру в речовині головного мозку не виявлено. МР ознак наявності новоутворень гіпофіза не виявлено.

Пацієнтку оглянув нейрохірург та рекомендував звернутися до ендокринолога.

На момент огляду та консультації ендокринологом пацієнтки її зріст складав 160 см, вага – 52 кг, АТ – 120/70 мм рт. ст.

ЕКГ: Синусова нормоаритмія, ЧСС 70-80 уд./хв. Нормальне положення електричної осі серця. Помірно виражені дифузні метаболічні зміни міокарда.

Заклучення офтальмолога: Міопія середнього ступеня ОУ.

Результати ЗАК, ЗАС та біохімічного аналізу крові також не показали жодних відхилень від норми. Увагу ендокринолога привернуло лише незначне підвищення рівня ІФР-1. У таких випадках хворим

Таблиця 1. Результати орального ГТТ пацієнтки М.	
Натще	ІФР-1 – 322,6 нг/мл (94-267) Глюкоза – 4,9 ммоль/л
Через 30 хв після прийому 75 г глюкози	ІФР-1 – 424,78 нг/мл (94-267) СТГ – 1,170 нг/мл Глюкоза – 6,1 ммоль/л
Через 60 хв після прийому 75 г глюкози	ІФР-1 – 395,96 нг/мл (94-267) СТГ – 1,82 нг/мл Глюкоза – 5,4 ммоль/л
Через 90 хв після прийому 75 г глюкози	ІФР-1 – 390,72 нг/мл (94-267) СТГ – 7,99 нг/мл Глюкоза – 3,4 ммоль/л

проводять глюкозотолерантний тест (ГТТ), щоб подивитись, як змінюється рівень ГР, ІФР-1 на тлі гіперглікемії. На початку тестування перевіряють рівень ІФР-1 та глюкози в плазмі натще (ГПН), потім пацієнт випиває 75 г глюкози, причому паралельно контролюють рівні глюкози, ІФР-1 та СТГ. Результати ГТТ представлені в таблиці 1.

У консенсусі вказано, що рівень СТГ має знизитись у здорового пацієнта менше ніж на 1 мкг/л на тлі стійкого підвищення глюкози. У нашому випадку ГТТ продемонстрував, що рівень глюкози нормальний, але рівні ІФР-1 і СТГ підвищилися. Пацієнтці запропоновано до обстеження: КТ органів середостіння, легень та МРТ середостіння, органів шлунково-кишкового тракту, оскільки є ектопічні пухлини, здатні виробляти ІФР-1 і СТГ, і з часом це може проявитися симптомами акромегалії.

Наприкінці свого виступу Вікторія Миколаївна зазначила, що всі ці клінічні випадки показують, що зовнішній вигляд пацієнта може наводити лікаря на думку, що перед ним класичний приклад хворого на акромегалію. Але в процесі обстеження можна виявити бронхіальний карциноід (нейроендокринні пухлини), змішані пухлини, будь-які початкові порушення ІФР-1, які потребують подальшого спостереження. Кожен лікар-ендокринолог має знати, що акромегалія може супроводжуватися змінами в щитоподібній залозі, міокарді, з боку АТ, що в пацієнтів з акромегалією підвищений ризик розвитку раку товстого кишечника. Безумовно, вказана група пацієнтів потребує ретельного обстеження, лікуватися та спостерігатися вони мають в ендокринолога – для того щоб контролювати ці процеси і вчасно виявляти ускладнення.



«Лікування акромегалії: вплив блокатора рецепторів гормону росту на коморбідні захворювання» – такою була тема доповіді **віце-президента Асоціації клінічних ендокринологів України, доктора медичних наук, професора Андрія Миколайовича Кваченюка** (ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»).

Професор А.М. Кваченюк звернув увагу на той факт, що більшість усіх ускладнень, смертей та інвалідизацій пацієнтів з акромегалією пов'язані безпосередньо з різними коморбідними захворюваннями – це й церебральні, серцево-судинні катастрофи, і розвиток онкологічної патології товстого кишечника та інших органів, порушення вуглеводного обміну. Останнім часом основним препаратом в аспекті лікування акромегалії став блокатор рецепторів СТГ, який дає можливість ефективно і швидко впливати на розвиток коморбідних захворювань, зменшення смертності та інвалідизації.

Акромегалія – це анаболічне захворювання, воно впливає практично на всі органи й системи: на розвиток діастолічної дисфункції (2/3 пацієнтів мають дилатацію камер серця); на зміни в суглобах (у 3/4 пацієнтів виявляють артралгії, остеоартрити, остеопорози; неоплазії – практично вчетверо частіше це пухлини товстого кишечника і щитоподібної залози); у кожного 3-го пацієнта розвивається ЦД, у кожного 2-го – порушення вуглеводного обміну; у 70% пацієнтів наявні цереброваскулярні захворювання, порушення респіраторної функції – нічне апное, рестриктивна легенева недостатність, яка може призвести в деяких випадках до летального результату. Практично єдиний не анаболічний ефект – апластичний: збільшення зростання аденоми (гіпопітуїтаризм). Кожен лікар має пам'ятати, що зі збільшенням аденоми гіпофіза відбувається атрофія, витіснення всіх інших ростків гіпофіза та гіперпролактинемія внаслідок блокади дофамінових пучків і, як наслідок, гіперпродукція гормону пролактину – вважається, що він грає певну роль у патогенезі акромегалії. Це тяжке хронічне нейроендокринне захворювання, ступінь тяжкості якого напряму залежить від наявності в пацієнта коморбідних патологій. Їх вчасне лікування полегшує терапію хворих на акромегалію і знижує рівень смертності та інвалідизації. У цьому лікарю-ендокринологу допоможе препарат пегвісомант. У багатьох випадках блокатор рецепторів СТГ є практично єдиним препаратом вибору.

Продовження на стор. 20.

Сучасні погляди на лікування акромегалії: вплив блокатора рецепторів гормону росту на коморбідні захворювання

Продовження. Початок на стор. 18.

Як уже згадувалося, акромегалія належить до орфанних захворювань. На жаль, і сьогодні правильний діагноз встановлюють від 5 до 15 років (у середньому через 8 років) після виникнення цього захворювання. Це пов'язано з мультисимптоматикою, тим, що багато скарг, характерних не лише для акромегалії, а й для коморбідних патологій, маскують акромегалію. За протоколом, якщо в пацієнта є такі клінічні симптоми: головний біль, змінене обличчя, виснаження, втома, гіперпролактинемія, надмірне потовиділення, симптом зап'ястного каналу, набряк м'яких тканин, функціональні порушення з боку репродуктивної системи, біль у суглобах, збільшення розмірів і потовщення стопи й долонь, — необхідно перевірити рівень ІФР-1, щоб виявити акромегалію на більш ранній стадії.

Супутні захворювання призводять до легеневих і респіраторних загострень у 8% пацієнтів; гіпертрофія серця — у 60%, а також — метаболічні порушення, ЦД, шлунково-кишкові розлади, онкологічні патології та інші. Під час огляду пацієнта лікар має звертати увагу на його статуру, риси обличчя: у 95% осіб з аденомою гіпофіза потовшуються лобові кістки черепа, змінюється та збільшується ніс, а також губи, спостерігається макрогліосія і збільшення щитоподібної залози. Уважність лікаря до пацієнта допоможе вчасно поставити правильний діагноз і почати відповідне лікування.

Усі коморбідні патології, які зумовлюють інвалідизацію і летальність, достовірно частіше спостерігаються у хворих на акромегалію, якщо порівняти із загальною популяцією (табл. 2).

Спікер нагадав, що в патогенезі акромегалії ключову роль грає гіперпродукція СТГ, аденома гіпофіза. Основні дії СТГ — глюконеогенез, ліполіз і, найголовніша, — стимуляція синтезу ІФР-1, який виробляється в основному в печінці, у периферійних тканинах серця, м'язів та нирок. Таким чином, усі подальші анаболічні дії гормону зумовлені ІФР-1, який діє як паракринним, так і аутокринним методом. Усі анаболічні впливи на всю супутню патологію є ефектом ІФР-1. При лікуванні акромегалії головним біохімічним маркером контролю та маркером ефективності лікування є ІФР-1. І саме підвищений рівень ІФР-1 — основна причина клінічної маніфестації цього захворювання, розвитку супутніх патологій та суттєвого погіршення якості життя пацієнтів.

ІФР-1 як основний діагностичний маркер акромегалії:

- відповідальний за більшість клінічних проявів акромегалії;

Супутні захворювання	Пацієнти з акромегалією*,%	Загальна популяція, %
Артеріальна гіпертензія	43,7	27,2
Артропатія/артралгія/синовіт	33,1	20,0
ЦД або порушення толерантності до глюкози	30,8	13,6
Остеоартрит	18,5	8,5
Апноє у ві сні	17,5	4,4
Гіпопітuitarизм	15,5	0,00
Порушення менструального циклу	12,1	6,7
Порушення серцевого ритму	11,7	4,7
Поліпи товстої кишки	10,2	4,7
Міопатія/міалгія	9,4	3,8
Захворювання клапанів серця	9,3	4,0

Примітка. Середній вік пацієнтів становив 49,7 року.

- вміст ІФР-1 відображає середній рівень СТГ за попередній день;
- рівень ІФР-1 на відміну від СТГ не піддається коливанням протягом короткого періоду часу внаслідок тривалого періоду «напівжиття»;
- навіть «нормальний» рівень СТГ супроводжується підвищенням концентрації ІФР-1 при акромегалії.

Механізм дії блокатора рецепторів СТГ препарату пегвісомант

Цей аналог людського СТГ діє як його антагоніст, зв'язуючися з рецепторами гормону росту. Афіність речовини до рецепторів у тисячу разів більша за природний людський СТГ, що зворотно-конкурентно з'єднується й блокує передачу сигналу через рецептор СТГ та продукцію ІФР-1 — головного анаболічного фактору, який зумовлює тяжкість стану, інвалідизацію та, у деяких випадках, летальність. У результаті прийому цього препарату можуть зникати симптоми та коморбідні захворювання, що вкрай важливо, адже кількість таких хворих останніми роками збільшилась.

Опубліковане в Journal of Endocrinological Investigation дослідження показує, що акромегалія впливає на вуглеводний обмін у 50% пацієнтів, на розвиток ЦД — у 30%, на порушення толерантності до вуглеводів — у майже 24%.

На тлі прийому пегвісоманту знизилась:

- рівні ГПН у пацієнтів із ЦД;
- рівні ГПН у пацієнтів без діабету;
- рівні HbA_{1c};
- рівень інсуліну при оральному ГТТ.

Вплив пегвісоманту асоціюється зі значущим поліпшенням глікемічного контролю і зменшенням дози гіпоглікемічної терапії.

Пегвісомант є лікувальним фактором не лише для пацієнтів з акромегалією, він також зменшує необхідність у гіпоглікемічних препаратах у хворих на ЦД.

У реєстрі хворих на акромегалію ACROSTUDY (Pfizer International Somavert Database) є дані пацієнтів з акромегалією, які отримували препарат Somavert (пегвісомант) у різних варіантах терапії. Це дослідження містить опис клінічної ситуації і терапії 2200 пацієнтів із Німеччини, Франції, Італії, США, Греції та багатьох європейських країн (усі дані зібрано з 2004 року). Випробування порівнювало пацієнтів із супутнім діабетом та без нього.

Нижче наведені вихідні характеристики пацієнтів, включених у німецьку когорту дослідження ACROSTUDY, принаймні з одним контрольним оглядом. Так, згідно зі статистикою обсерваційного дослідження німецької когорти ACROSTUDY:

- 514 пацієнтів з акромегалією отримували лікування пегвісомантом;
- 147 пацієнтів мали супутній ЦД.

Було зроблено висновки:

- Нормалізація ІФР-1 була значно ефективнішою в осіб без діабету.
- Менше пацієнтів із діабетом досягали нормалізації ІФР-1, ніж пацієнти без діабету (64 проти 75%; $p=0,04$).
- Зниження рівнів HbA_{1c} протягом перших 6 міс (терапії) було значущим тільки в пацієнтів, які отримували

	Пацієнти з діабетом	Пацієнти без діабету	P
Кількість пацієнтів (n)	121	288	
Частка пацієнтів, які досягли нормалізації ІФР-1 (n%)	78 (64%)	216 (75%)	0,04
Час до нормалізації ІФР-1 (міс)	11,19	12,25	0,42
Доза пегвісоманту на момент нормалізації (мг/доба)	18,87	15,50	<0,01

монотерапію пегвісомантом ($p<0,01$) та незалежно від суттєвого зниження рівнів ІФР-1.

Такими були результати патогенетичного лікування блокатором рецепторів СТГ, який безпосередньо впливає на ускладнення та на супутні захворювання. Важливо підкреслити, що завдяки пегвісоманту лікар може контролювати цукровий обмін у пацієнтів з акромегалією. Незважаючи на те що нормалізація ІФР-1 була ефективною в пацієнтів без ЦД, у хворих на діабет прийом пегвісоманту також сприяв значній нормалізації показників, але це потребувало більш тривалого часу та більш високої дози препарату (табл. 3). Зниження HbA_{1c} відбувалося при монотерапії пегвісомантом незалежно від значущого зниження рівнів ІФР-1 в обох групах.

Отже, ми можемо зробити висновок, що комбіноване лікування акромегалії, до якого входять аналоги соматостатину, пов'язані з підвищенням рівня глюкози, але монотерапія пегвісомантом дає можливість контролювати порушення цукрового обміну. Більш декомпенсований ЦД потребує більшої дози пегвісоманту. Найнижча доза препарату необхідна пацієнтам з акромегалією, але без діабету, більша — хворим на діабет, але без прийому інсуліну, і найвища доза — хворим на інсулінотерапії, для досягнення максимально ефективного результату. Більшість відомих вчених-ендокринологів вважають, що це може бути пов'язано з великою кількістю печінкових рецепторів до ГР у пацієнтів із ЦД. Таким чином, у пацієнтів з акромегалією в поєднанні з ЦД інший патогенетичний розвиток — збільшення кількості рецепторів до ГР в печінці.

Значуще обтяжують стан хворих на акромегалію кардіоваскулярні катастрофи (понад 54%). Результати дослідження німецьких вчених Берга та співавт. демонструють, що через 12 міс лікування препаратом пегвісомант відсоток пацієнтів з акромегалією з проміжною або високою вірогідністю розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) протягом 10 років знизився з 61,3% до 50%. Середньою дозою лікарського засобу через 12 міс була 16,8 мг/добу. Тобто згідно з цим дослідженням використання пегвісоманту — або в якості монотерапії, або в комбінованому лікуванні — покращує віддалені наслідки серцево-судинних катастроф та ІХС.

Було також опубліковано цікаву роботу щодо впливу пегвісоманту на серцеві аритмії. У статті йшлося про відкрите проспективне дослідження, в якому через 18 міс лікування пегвісомантом у середній дозі 25 мг/добу:

- у 85% пацієнтів нормалізувався рівень ІФР-1;
- значуще зменшилася маса міокарда лівого шлуночка ($p=0,05$);
- значуще зменшилася середня, мінімальна і максимальна ЧСС ($p=0,03$, $p=0,05$, $p=0,05$ відповідно);
- зменшилося число випадків порушення провідності з 15% до 7,7%.

Підбиваючи підсумки свого виступу, професор А.М. Кваченюк наголосив на позитивному впливі пегвісоманту на супутні захворювання серцевої та респіраторної системи:

- У пацієнтів із високою резистентністю до аналогів соматостатину тривале лікування (≥ 18 міс) комбінованою терапією з пегвісомантом індукувало значне зниження серцевої маси (при гіпертрофії міокарду).
- Пегвісомант надав сприятливий вплив на ритмічність діяльності серця, товщину стінки сонних артерій і артеріальний тиск.
- Найчастіше респіраторне ускладнення — синдром обструктивного апноє сну, поширеність якого сягає до 80%. Лікування пацієнтів пегвісомантом із цією супутньою патологією покращує їхній стан.
- Досягнення біохімічного контролю, отриманого за допомогою пегвісоманту, пов'язане із загальним поліпшенням показників апноє та зі значним зменшенням розмірів язика.

Крім вищезазначених параметрів німецькі вчені вивчали й скарги хворих на акромегалію — на головний біль, пітливість, біль у суглобах, втомлюваність, набряк м'яких тканин, оніміння кінцівок. Автори згаданого обсерваційного дослідження довели, що використання пегвісоманту супроводжується поліпшенням усіх симптомів, покращанням емоційного стану пацієнтів. При акромегалії задоволеність лікуванням, якість життя і стан депресії корелюють один з одним. У клінічній практиці задоволеність лікуванням може бути поліпшено шляхом тіснішої взаємодії з пацієнтами, і це може сприяти як покращанню якості життя, так і усвідомленому ставленню до свого лікування.

Підготувала **Юлія Золотухіна**

Вогнищева патологія щитоподібної залози: практичні підходи до ведення хворих



Ендокринологи і сімейні лікарі стикаються зі структурними змінами з боку щитоподібної залози (ЩЗ) ледь не щодня. Однією з найчастіших форм тиреоїдної патології є вогнищеві зміни ЩЗ. Незважаючи на наявність численних настанов, у своїй щоденній практиці лікарям доводиться мати справу зі спірними клінічними випадками, коли не до кінця зрозуміло, яку тактику обрати в тій чи іншій ситуації. Одне з таких проблемних питань було розглянуто під час чергового онлайн-вебінару «Школи ендокринолога», який відбувся наприкінці листопада 2020 року за підтримки Асоціації клінічних ендокринологів України. Одним зі спікерів на цьому заході був заступник директора з наукової роботи клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), віце-президент Асоціації клінічних ендокринологів України, доктор медичних наук, професор Андрій Миколайович Кваченюк. Він розповів про найсучасніші підходи ведення пацієнтів із вогнищевою патологією ЩЗ.

Ця доповідь стала свого роду продовженням попередньої презентації професора А.М. Кваченюка «Роль молекулярно-генетичного тестування у веденні пацієнтів із вогнищевою патологією щитоподібної залози» в рамках того ж науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога» 9-12 вересня 2020 року (див. тематичний номер «Діабетологія, Тиреоїдологія, Метаболічні розлади» № 3 (51) 2020 р.).

Епідеміологічні дані

Епідеміологія вузлових зобу має певні відмінності в різних країнах, але варто зазначити, що в усьому світі спостерігається тенденція до збільшення частоти зареєстрованих випадків. Наприклад, пальпаторно вузли виявляються в 3-7% обстежених у загальній популяції, а під час ультразвукового дослідження ЩЗ — у 20-76%. Щорічний приріст вузлових зобу в США становить 0,1%, або 300 тис нових випадків за рік.

Діагностика вогнищевої патології ЩЗ

Для оцінки ризику злоякісності, прогнозу захворювання та вибору підходу до ведення пацієнтів із вогнищевою патологією ЩЗ лікарі багатьох країн світу використовують стратифікаційні системи, найпопулярнішими з яких є (Tessler F.N. et al., 2017; Cibas E.S. et al., 2017):

- TIRADS (Thyroid Imaging, Reporting and Data System) — дає можливість визначити ризик злоякісності за ультразвуковими критеріями та відібрати пацієнтів для проведення тонкогубової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ);
- TBSRTC (The Bethesda System for reporting Thyroid Cytopathology) — забезпечує стратифікацію онкологічного ризику за цитологічними критеріями для визначення показів для хірургічного лікування.

З детальним описом цих систем та їхніх модифікацій можна ознайомитися в тематичному номері «Діабетологія, Тиреоїдологія, Метаболічні розлади» № 3 (51) 2020 р.

Показами для проведення ТАПБ є наявність вузлів: 1 см у діаметрі, якщо вони солідні або гіпоехогенні; будь-якого розміру з ознаками інвазивного росту через капсулу або за підозри на шийні метастази; будь-якого розміру при опроміненні голови та шиї в анамнезі, особливо в дитинстві; за наявності папілярного або медулярного раку ЩЗ (РЩЗ) або множинної ендокринної неоплазії типу 2 (МЕН-2) у родичів; після попередніх операцій з приводу РЩЗ; при підвищеному рівні кальцитоніну крові; вузлів менших за 1 см за наявності УЗ-ознак малігнізації (гіпоехогенність, нерівні й нечіткі краї мікрокальцифікати, хаотична інтранодулярна васкуляризація).

Однак, попри інформативність ТАПБ та стратифікаційних шкал, їх застосування в певних категорій пацієнтів не дає чіткої відповіді — чи є показання для оперативного втручання чи немає. У цьому разі обґрунтованим є використання такого сучасного діагностичного методу, як молекулярно-генетичне тестування (МГТ), яке рекомендоване авторитетними керівництвами та гайдлайнами. Зокрема:

- Протоколом ведення дорослих пацієнтів із вузлами ЩЗ та диференційованим РЩЗ Американської асоціації щитоподібної залози (American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer) 2015 року (Haugen B.R. et al., 2016).
- Настановою Європейської асоціації щитоподібної залози щодо молекулярної діагностики цитологічного матеріалу вузлів щитоподібної залози, отриманого за допомогою ТАПБ (European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular Fine Needle Aspiration Cytology Diagnostics) 2017 року (Paschke R. et al., 2017).
- Клінічними рекомендаціями Національної глобальної онкологічної мережі США з лікування карциноми щитоподібної залози (National Comprehensive Cancer Network. Thyroid Carcinoma. Clinical Practice Guidelines in Oncology) 2017 року (NCCT, 2017).

МГТ показане тоді, коли отримано цитологічне заключення — категорія ТАПБ III, або IV, або V. Крім того, проведення МГТ є доцільним і при карциномі ЩЗ для визначення об'єму хірургічного втручання. Так, за відсутності несприятливих мутацій можливе проведення органозберігальної операції, а не тиреоїдектомії.

Переваги МГТ при вогнищевій патології ЩЗ

Молекулярно-генетичне тестування дає можливість виявити цілий спектр генетичних мутацій, які визначають прогноз захворювання та відповідь на терапію. До згаданих мутацій належать BRAFV600E, NRAS, KRAS, HRAS, RET/PTC

Таблиця. Вплив генетики пухлин на агресивність перебігу та прогноз РЩЗ		
Гістологічна форма раку	Генетичні мутації	Перебіг / клінічні форми
Папілярний рак	BRAF	Агресивний перебіг
	RET/PTC	Низькоагресивні папілярні карциноми
Фолікулярні неоплазії: • фолікулярні аденоми • фолікулярні карциноми • низькодиференційовані карциноми ЩЗ	Точкові мутації гена RAS (Retrovirus Associated DNA Sequences): NRAS, KRAS, HRAS. Виявляються лише в 15% пухлин. RAS виявляється в 48%, частіше NRAS. RAS виявляється в 49%, частіше HRAS	Висока метастатична агресія. Поганий прогноз
	Перестановка PAX8/PPARg	Специфічний маркер злоякісності: при фолікулярній аденомі виявляється у 4%; при фолікулярному раку — у 36%.

(RET/PTC1 та RET/PTC3), PAX8/PPARg. Основною перевагою МГТ є висока чутливість методу стосовно вузлів із невизначеною патологією. Так, чутливість МГТ щодо злоякісності становить приблизно 62%, тоді як при ТАПБ цей показник дорівнює 44%. При поєднанні цих двох методів чутливість щодо злоякісності зростає аж до 80%. Використання МГТ допомогло знизити кількість хибно-негативних результатів ТАПБ з 2,1% до 0,9%.

Молекулярно-генетичні дослідження особливо корисні в цитологічному аналізі «атипових фолікулярних уражень невизначеного значення», при яких 100% виявлених мутаційно-позитивних вузлів були злоякісними, без хибно-позитивних результатів.

Генетика доброякісних та злоякісних пухлин ЩЗ

Наявність тих чи інших мутацій дає можливість спрогнозувати агресивність захворювання та відповідь на терапію. При цьому для отримання повної картини завжди треба оцінювати повний спектр мутацій. Вплив різного виду мутацій на перебіг різних гістологічних форм РЩЗ відображений в таблиці.

Таким чином, при папілярному РЩЗ мутація BRAF дає можливість передбачити агресивність перебігу, мутація RET/PTC пов'язана з низькоагресивним перебігом, а відсутність мутацій забезпечує найкращий прогноз. Мутації RAS — це прогностичний маркер агресивного перебігу фолікулярних злоякісних пухлин ЩЗ, а наявність перестановки PAX8/PPARg при ймовірно доброякісній фолікулярній неоплазії може свідчити про те, що це преінвазивний фолікулярний рак із високою інвазивністю.

При виборі лабораторії для проведення МГТ необхідно віддавати перевагу тій, де строго дотримуються вимог, що містяться в регламентних документах. Саме таким правилом керується мережа сучасних медичних лабораторій «ДІЛА».

Обравши МЛ «ДІЛА», лікар і пацієнт отримують максимально достовірний результат, оскільки:

1. Досліджується повна панель генетичних мутацій, рекомендована авторитетними світовими настановами.
2. Оцінюється регламентований спектр генетичних порушень, зокрема мутації BRAFV600E, NRAS, KRAS, HRAS, RET/PTC (RET/PTC1 та RET/PTC3), PAX8/PPARg.
3. Застосовується регламентована методика полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі.
4. Використовується транспортне середовище з муколітиком, який забезпечує захист нуклеїнових кислот від спонтанної деградації в швидко відновленому біологічному матеріалі, зокрема при транспортуванні або зберіганні.

Інструкція з взяття пунктату при вогнищевих змінах ЩЗ

Для транспортування зразка використовують спеціальний ПЛР-контейнер із муколітиком (еппендорф із транспортним середовищем для ПЛР-досліджень 0,5 мл). Біоптат має бути поміщений у транспортне середовище протягом 15 хв після взяття. Об'єм біоптату, який додається в контейнер із транспортним середовищем, має бути не менше 0,1 мл. Необхідно ретельно перевірити щільність закриття еппендорфа, оформити спеціальне направлення, в якому відмітити час взяття біоматеріалу. Якщо результат «невизначена цитологія» отримано для декількох вузлів, біоптат кожного окремого вузла треба помістити в окремий контейнер, надати клінічну інформацію в спеціальному направленні щодо кожного вузла.

Вибір лікувальної тактики

На основі результатів ТАПБ, МГТ та клінічної симптоматики вирішують питання про доцільність проведення та об'єм оперативного лікування вузлової патології ЩЗ.

Абсолютними показаннями для хірургічного лікування вузлового (багатовузлового) зобу є:

1. Результати цитологічного дослідження: РЩЗ; підозра на РЩЗ; фолікулярна неоплазія; В-клітинна пухлина; вузол

мікрофолікулярної будови; вузол із вираженою атипією фолікулярного епітелію.

2. Вузли із симптомами здавлювання органів шиї.
3. Ехінококкоз ЩЗ.
4. Ізольовані форми лімфогранулематозу ЩЗ.
5. Лімфосаркома ЩЗ.
6. Тератома ЩЗ.
7. Вторинні ізольовані метастатичні пухлини ЩЗ.

Швидкий (>5-10 мм протягом 6-12 міс) ріст вузлів ЩЗ на тлі прийому тироксину і контролю рівня тиреотропного гормону є відносним показанням для хірургічного лікування. У такому разі потрібна повторна ТАПБ для вирішення питання про оперативне втручання. Іншими відносними показаннями є косметичний дефект в області шиї та наполегливе бажання пацієнта оперуватися.

Вогнищева патологія ЩЗ та вагітність

Ведення вагітних із вузлами в ЩЗ майже не відрізняється від такого у невагітних. Наявність підозрілих клінічних чи УЗ-ознак є показанням для проведення ТАПБ. Однак вагітним необхідно уникати радіоактивного йоду як для діагностики, так і для лікування ЩЗ та не рекомендовано використовувати супресивну терапію тироксिनном.

МГТ у вагітних із вогнищевою патологією ЩЗ є найнадійнішим та найбезпечнішим методом вибору діагностичної та лікувальної тактики. Так, при цитологічному діагнозі «фолікулярна неоплазія» МГТ допомагає визначити потребу в операції відразу після встановлення діагнозу, а не відкладати лікування до народження дитини.

Проведення МГТ при вогнищевій патології ЩЗ у МЛ «ДІЛА» регламентоване світовими гайдлайнами, дає можливість правильно оцінити прогноз та вибрати оптимальну терапевтичну тактику в пацієнтів категорії ТАПБ III, IV, V, VI.

Підготувала **Ганна Кирпач**

ДІЛА – гарантія достовірних результатів в ендокринології

Єдина в Україні лабораторія з біотин-незалежними методиками*

* серед незалежних лабораторій з ISO 15189 станом на лютий 2020 року.

Гаряча лінія для лікарів
0 800 219 696

www.dila.ua dila.ua

Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2015 № UA228577 від 15.09.2017
Атестат про акредитацію відповідно до ДСТУ EN ISO 15189:2015 (EN ISO 15189:2012, IOT) № 30001 від 12.07.2019
Акредитаційний сертифікат вищої категорії МОЗУ МЗ № 013358 від 23.02.2017. *Людям на медичну допомогу МОЗУ АД № 071280 від 22.11.2012

Міждисциплінарний підхід до ведення пацієнтів із цукровим діабетом

25-28 листопада 2020 року, у рамках науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога», відбулося засідання секції, присвяченої цукровому діабету (ЦД) як міждисциплінарній проблемі. Це складна група пацієнтів, яка потребує постійного моніторингу та уваги з боку не лише ендокринолога, а й гастроентеролога, невролога, кардіолога. Саме такий комплексний підхід дає можливість оцінити картину в цілому, мінімізувати ризики і підібрати найоптимальнішу схему лікування. У ході секційного засідання авторитетні представники різних галузей вітчизняної медицини поділилися власним досвідом ведення пацієнтів із ЦД.



Темою виступу керівниці відділу клінічної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктора медичних наук Л.К. Соколової стала пероральна цукрозни-

жувальна терапія (ЦЗТ).

Правильний режим харчування і фізичні навантаження в пацієнтів із ЦД 2 типу є важливою і невід'ємною частиною терапії, на жаль, часто недостатньою для досягнення глікемічних цілей. А саме:

- рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) <7%;
- глюкоза плазми натще (ГПН) – 4,4–7,2 ммоль/л (чим молодше пацієнт і чим менше стаж ЦД, тим ближче до нижньої межі норми);
- глюкоза через 2 год після їжі – <10 ммоль/л. Але за можливості показник має дорівнювати <7,8 ммоль/л, щоб досягти HbA_{1c} 6,5% у більш молодих пацієнтів.

А крім цього – оцінка рівня HbA_{1c} двічі на рік в усіх пацієнтів, у тому числі в тих, хто досяг контролю глікемії. При зміні терапії або

за наявності скарг на порушення вуглеводного обміну – мінімум шоквартально.

Зворотною стороною глікемічного контролю є епізоди гіпоглікемії, які вказують на декомпенсацію. Американська діабетична асоціація (ADA) виділяє 3 ступеня гіпоглікемії:

- 1 ступінь – ГПН <3,9 ммоль/л, але >3,0 ммоль/л;
- 2 ступінь – ГПН <3,0 ммоль/л;
- втрата свідомості або необхідність сторонньої допомоги незалежно від рівня глюкози в крові.

Не менш 70% з усього часу спостереження рівень ГПН пацієнтів має бути в цільовому діапазоні від 3,9 до 10 ммоль/л.

Першою лінією терапії ЦД вважається метформін (ADA, 1A). У разі його переносимості та відсутності протипоказань його необхідно призначати тривало на будь-якому етапі лікування, зокрема і на тлі інсулінотерапії.

Важливо! Інсулін є додатковим, а не основним методом лікування. Його включення не скасовує прийом пероральних засобів. Інтенсифікація терапії має бути своєчасною з контролем HbA_{1c} кожні 3-6 місяців.

Чому саме метформін? Тому що він ефективний, безпечний, пацієнти в основному його прекрасно переносять. До того ж метформін доступний за ціною, щодо нього

накопичена солідна доказова база як профілактичного засобу проти серцево-судинних захворювань, він має незначні обмеження (тяжкі порушення функції печінки й нирок).

Мінуси препарату, наприклад порушення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і дефіцит вітаміну B_{12} на тлі прийому метформіну, легко нівелюються прийомом пролонгованих форм або дотацією вітаміну B_{12} . Лактоацидоз спостерігається вкрай рідко, і зазвичай – у тяжких пацієнтів.

Блокатори альфа-глюкозидази (воглібоза).

Переваги блокаторів альфа-глюкозидази: прийом на початкових стадіях ЦД нормалізує виділення інсуліну завдяки впливу на постпрандальну глікемію та інсулінемію; у поєднанні з метформіном дають можливість домогтися більш значущих результатів. В Україні зареєстрований тільки один блокатор альфа-глюкозидази – воглібоза (препарат Воксид®), який забезпечує в 15 разів менший ризик розвитку порушень із боку ШКТ.

Показання до застосування Воксид®: монотерапія ЦД 2 типу або в складі комбінованої терапії, комбінована терапія ЦД 1 типу в поєднанні з інсуліном, профілактика ЦД 2 типу в пацієнтів зі зниженою толерантністю до глюкози.



Аспектам другого етапу ЦЗТ присвятила свій виступ доцент кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук, доцент І.М. Кондрацька.

Найперше І.М. Кондрацька нагадала, яким є критерії діагностики ЦД:

- Концентрація глюкози у венозній плазмі (після 8 год голоду) – $\geq 7,0$ ммоль/л, або
- Рівень глюкози після орального глюкозотолерантного тесту $\geq 11,1$ ммоль/л, або
- Класичні симптоми гіперглікемії та рівень глюкози $\geq 11,1$ ммоль/л і
- $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ (сертифікованим методом в акредитованих лабораторіях).

Метформін протягом багатьох років залишається першою лінією терапії, але в разі необхідності її інтенсифікації, коли набуває значення вартість лікування, варто звернути увагу на препарати сульфонілсечовини (ПСС) або тіазоліндіони (ADA). Але не всі ПСС однаково ефективні – результати досліджень показують, що комбінація метформін + глімепірид майже вдвічі ефективніша в зниженні HbA_{1c} менше 7% проти комбінації метформін + глібенкламід (44,6 проти 26,8% відповідно). Крім того, частота гіпоглікемій, зумовлених прийомом ПСС, у 6,5 раза вище на тлі прийому глібенкламиду проти глімепіриду. Порівняння показників смертності пацієнтів із ЦД 2 типу протягом року показало у 20 разів вищу смертність на тлі терапії комбінацією метформін + глібенкламід і в 5 разів вищу – комбінацією метформін + гліклазид, якщо порівняти з комбінацією метформін + глімепірид. Це пояснюється наявністю феномена ішемічного

прекondiціонування, який дає можливість зменшувати розміри інфаркту, покращувати скоротливу активність міокарда, знижувати частоту шлуночкових аритмій на тлі ішемії. Крім цього, глімепірид має антиагрегантну та антиатерогенну дію. До того ж треба зазначити, що біоеквівалентні генерики так само ефективні, як і оригінальні препарати.

Вибір цільових значень HbA_{1c} для кожного пацієнта індивідуальний. Рівень HbA_{1c} <6,5% має бути в пацієнтів:

- без імовірних проявів гіпоглікемії;
- з невеликим стажем ЦД;
- з ЦД 2 типу;
- які перебувають на дієтотерапії або монотерапії метформіном;
- з хорошим прогнозом тривалості життя;
- без серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Для того щоб досягти такого показника, уміст глюкози в крові має становити 5,0–7,0 ммоль/л, а через 2 год після їжі – не більше 8,5–9,0 ммоль/л. Для досягнення HbA_{1c} <7,0% ГПН має становити 4,5–7,0 ммоль/л, а через 2 год після їжі – не має перевищувати 10 ммоль/л.

Якщо на монотерапії метформіном не вдається досягти цих показників, додають другий препарат – глімепірид (Глімакс®) із контролем HbA_{1c} через 3 міс або фіксовану комбінацію, яка забезпечує значно вищий комплаєнс. На українському фармацевтичному ринку таким препаратом є Дуглімакс® (глімепірид + метформін SR) у двох дозуваннях. При недостатній дозі метформіну в даній комбінації додатково на ніч може бути призначений Метамін®.

Як уже неодноразово було зазначено, метформін – це перша лінія терапії, і він може бути доданий до лікування на будь-якому етапі, якщо цього не було зроблено раніше. Але в разі протипоказань до застосування метформіну лікування стартує з другої лінії препаратів, причому якщо в пацієнта рівень HbA_{1c} >9%, лікування починається з комбінованої терапії. Причому не варто забувати про тіазоліндіони, зокрема піоглітазон. На українському фармринку він представлений препаратом Глютазон® у дозах 15, 30 та 45 мг.

Препарат Глютазон® сприяє:

- зниженню інсулінорезистентності в периферичних тканинах і печінці;
- активації катаболізму медіаторів запалення при порушеннях ліпідного обміну;
- зменшенню товщини внутрішньої стінки артерій;
- зниженню рівня фібриногену і тиреоглобуліну;
- підвищенню рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), при цьому рівні ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і загальної холестерину не змінюються.

Важливо пам'ятати, що гіперглікемія – це основний патогенетичний фактор розвитку судинних уражень і не завжди монотерапія навіть сучасними препаратами допомагає домогтися нормалізації рівня глюкози. У цих випадках показана інтенсифікація терапії тіазоліндіонами або ПСС!

При ініціації інсулінотерапії прийом метформіну триває, ПСС зазвичай скасовують.

Лікування ЦД має бути персоналізованим, наголосила І.М. Кондрацька, із урахуванням коморбідних патологій і потреб пацієнта.



На антигіпертензивній терапії пацієнтів із ЦД зосередила увагу у своїй доповіді старша наукова співробітниця відділу гіпертонічної хвороби ДУ «ІНЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор

медичних наук Л.А. Міщенко.

Лікування артеріальної гіпертензії (АГ), як і ЦД, починається з модифікації способу життя: правильного харчування, фізичного навантаження, зменшення вживання кухонної солі (добова доза – ≤ 5 г).

Цільові значення артеріального тиску (АТ) у хворих на ЦД у поєднанні з АГ:

ДІАКОБАЛ

ВИЙТИ З ТІНІ ДІАБЕТУ

Регістраційне посвідчення: № UA/16294/01/01. **Склад:** діюча речовина: метилкобаламін (methylcobalamin); 1 таблетка містить метилкобаламіну 500 мкг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Периферична нейропатія. **Протипоказання.** Відомі гіперчутливості до метилкобаламіну або до інших компонентів препарату. Еритремія, еритроцитоз. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Одночасне призначення з фолиєвою кислотою покращує всмоктування та засвоєння метилкобаламіну. Не слід призначати одночасно інші препарати, які містять вітамін B_{12} . **Особливості застосування.** Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам із проявами алергії, захворюваннями печінки в анамнезі. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують перорально дорослим. Рекомендована добова доза становить 1500 мкг (3 таблетки), яку розділяють на три прийоми. **Діти.** Застосування препарату протипоказано дітям (віком до 18 років). **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, діарея. З боку центральної нервової системи: подразливість, головний біль, запаморочення.

Виробник: ТОВ «Кусум Фарм»
Україна, м. Суми, тел.: (044) 495 82 88
Kusum www.kusum.ua

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

18-65 років — до 130 мм рт. ст. (при хорошій переносимості — 120 мм рт. ст.); ≥80 років — 130-139 мм рт. ст. (при хорошій переносимості);

- діастолічний АТ — 70-79 мм рт. ст.

Медикаментозна терапія проводиться блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, іАПФ, або блокаторами рецептора до ангіотензину) у комбінації з блокаторами кальцієвих каналів або тiazидними/ тiazидоподібними діуретиками.

За даними одного з останніх метааналізів (2018 р.), усі антигіпертензивні препарати мають приблизно однакову ефективність і здатність запобігати розвитку серцево-судинних ускладнень. Відмінності полягають у тому, що сартани належать до препаратів із плацебоподібною переносимістю, а іАПФ можуть спричинити сухий кашель.

Препаратами з доведеним позитивним впливом на прогноз ЦД є раміприл (НОРЕ) і телмісартан (Ontarget). Додатково телмісартан активує PPAR рецептори, покращуючи вуглеводний обмін і зменшуючи інсулінорезистентність. За результатами власного дослідження, прийом телмісартану (Хіпотел®) у пацієнтів із ЦД та АГ достовірно знижував HbA_{1c} на тлі зниження інсуліну та індексу НОМА. Період його напіввиведення становить 24 год, що дає можливість перекрити найбільш поширені підйоми АТ в нічні та ранкові години, асоційовані з більшістю судинних ускладнень. Додатково телмісартан (Хіпотел®) покращує функцію нирок.

При виборі другого препарату у хворих на АГ і ЦД перевага віддається антагоністам Са, оскільки ця група нейтральна щодо вуглеводного обміну. Діуретики можуть зумовити розвиток діуретик-індукованого ЦД внаслідок гіпокаліємії.

Нові препарати в лікуванні ЦД, такі як агоністи ДПП-1 та іНЗКТГ-2, мають слабку антигіпертензивну дію, але в деяких пацієнтів вона може бути вираженою. Низка досліджень демонструє зниження систолічного АТ на 9-11% на тлі застосування ліраглутиду, про що необхідно попередити і при необхідності знизити дозу основних антигіпертензивних засобів.



Професор кафедри поліклінічної терапії та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця), доктор медичних наук І.Г. Палій розповіла про метаболічний синдром (МС) як предиктор захворю-

вань органів травлення.

Про МС, зазначила І.Г. Палій, в основному згадують у розрізі ССЗ, практично не приділяючи уваги стану органів травлення, тоді як саме вони часто стають органами-мішенями. Найчастіше в пацієнтів спостерігаються гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, стеатоз підшлункової залози, холестероз жовчного міхура, але насамперед — неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП).

Цей орган отримує основний удар при розвитку МС, тому скринінгове дослідження на наявність НАЖХП має бути обов'язковим в усіх пацієнтів із групи ризику. Ознаки стеатозу за даними УЗД за відсутності скарг є приводом для більш детального обстеження.

Основний принцип терапії НАЖХП — це модифікація способу життя: дієтотерапія і фізична активність. Доказова база щодо фармакотерапії при НАЖХП відсутня. Водночас, за наявності коморбідної патології в поєднанні з НАЖХП, рекомендується відповідне лікування, яке може позитивно вплинути, зокрема, і на печінку. Статини є обов'язковими в цій ситуації, але вони не завжди ефективні в разі порушення функції печінки, тому в пацієнтів із гіперхолестеринемією, які не відповідають на терапію статинами, рекомендується збільшити їх дозу вдвічі або додати до схеми лікування урсодезоксихолеву кислоту (УДХК) (Укрлів®). Така комбінація виявилася значно

ефективнішою за підвищені дози статинів (симвастатин, аторвастатин). На тлі прийому Укрлів® досягається додатковий гіпохолестеринемічний ефект завдяки активації фарнезойд-Х-асоційованого рецептора і рецептора TGR-5. Крім цього, препарати з УДХК рекомендують тим пацієнтам, які худнуть (до таких належать усі хворі з МС) для уникнення ризику шлунково-кишкових захворювань.



Профілактиці неврологічних ускладнень у хворих на ЦД присвятив свою доповідь завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, доктор медичних наук, професор М.М. Орос.

Ураження центральної нервової системи (ЦНС) при ЦД зумовлені мікроангіопатією і накопиченням продуктів розпаду глюкози, а саме молочної кислоти, яка стає причиною набряку та ураження мозку. У пацієнтів із декомпенсованим ЦД зазначається зниження мозкової активності й когнітивних здібностей. Поглиблює це похилий вік, підвищений ІМТ, порушення ліпідного обміну, атеросклероз і стійкий підвищений рівень глюкози. Набагато рідше енцефалопатія розвивається стрімко на тлі інсульту, гострих гіпоглікемічних або гіперглікемічних станів.

Патогномонічні ознаки діабетичної енцефалопатії (ДЕ) відсутні, але виділяють деякі симптомокомплекси: неврозоподібні стани, органічну неврологічну симптоматику, порушення когнітивних функцій.

У пацієнтів із ЦД 2 типу когнітивні порушення більш виражені, ніж у хворих на ЦД 1 типу, але важливо пам'ятати, що епізоди гіпоглікемії призводять до масової загибелі нейронів, посилюючи когнітивні розлади, особливо в осіб літнього віку.

ЦД може стимулювати як хворобу Альцгеймера, так і класичну судинну деменцію, незважаючи на різні механізми розвитку. Пацієнти з ЦД гірше відновлюються після ішемічних інсультів через ендотеліальну дисфункцію, а когнітивні порушення підвищують смертність у цих хворих на 20% за 2 роки. Антихолінестеразні засоби можуть уповільнити розвиток деменції, але не мають ніякого профілактичного ефекту. У 2009 р. J.C. Nobart опублікував роботу, в якій показав, що є чітка кореляція між діабетичною периферійною нейропатією (ДПН) та змінами в соматосенсорній системі головного й спинного мозку. Тобто нервова провідність порушується не тільки в периферичній системі, але й у ЦНС, і профілактикою цих змін може бути метилкобаламін — єдиний мієлінізуючий вітамін. Він легко проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і створює високу концентрацію в ЦНС. В Україні для цього використовують препарат Діакобал® від компанії «Кусум». Інструкція не обмежує тривалість застосування, що дуже важливо, оскільки за 30 днів вилікувати ДЕ неможливо. З іншого боку, призначення метилкобаламіну обґрунтоване його дефіцитом (зниження на 19%) на тлі прийому метформіну — базового препарату в лікуванні ЦД. Таким чином, нейроактивна форма вітаміну B_{12} — метилкобаламін є хорошим засобом запобігання розвитку ДПН і ДЕ поряд із модифікацією способу життя.



Статинотерапія в пацієнтів із ЦД — такою була тема виступу керівника Експертно-консультативного центру з легеневої гіпертензії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», доктора медичних наук, професора Ю.М. Сіренка.

Цукровий діабет 2 типу — найбільш важливий фактор ризику ССЗ в усіх вікових

категоріях, адже він запускає каскад ферментних реакцій, які призводять до накопичення холестерину та інших продуктів жирового обміну, що надають атерогенний ефект.

Цілями при лікуванні дисліпідемії у хворих на ЦД 2 типу є:

- Зниження рівня ЛПНЩ.
- Підвищення рівня ЛПВЩ.
- Зниження рівня тригліцеридів.

Рівень загального холестерину на 1 ммоль/л вище норми вдвічі підвищує ризик смерті від ішемічної хвороби серця, а ЛПНЩ — у 3-4 рази. Водночас зниження ЛПНЩ на тлі лікування до 50-60 мг/дл значно зменшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, що диктує необхідність застосування ефективних засобів, якими на сьогодні вважаються статини. У рамках первинної профілактики дисліпідемії важливо враховувати, що більш високі ризики потребують максимального зниження порогового рівня ЛПНЩ.

Сходинки інтенсивності терапії статинами для досягнення цільових значень. Зниження ЛПНЩ на:

- ≥50% — ефективність показали тільки аторвастатин і розувастатин у високих дозах;
- 30-49% — будь-які статини в середніх дозах;
- >30% — будь-які статини в низьких дозах.

Примітно, що утилізація розувастатину відбувається без залучення системи цитохрому Р450, що є безперечною перевагою в умовах поліфармакотерапії. Клінічна ефективність аторвастатину і розувастатину абсолютна зівставна, що було показано в ході дослідження SATURN за участю пацієнтів із гострим коронарним синдромом.

Первинна профілактика:

- Високий 10-річний ризик ССЗ ≥20% — призначають статини, для того щоби знизити ЛПНЩ на ≥50%.
- Середній ризик 5-7,5% — корекція способу життя і застосування статинів у середніх дозах за наявності факторів ризику.

- Проміжний ризик 7,2-20% — призначення статинів обговорюється з пацієнтом, маючи за мету зниження ЛПНЩ на 30-49%.

- Низький ризик <5% — статини не показані, лише модифікація способу життя.

Для вторинної профілактики всім пацієнтам призначають високоінтенсивну постійну статинотерапію до досягнення віку 75 років. Згідно з останніми публікаціями в пацієнтів, які приймали статини, на 25% знижується ризик смерті, а прийом ацетилсаліцилової кислоти разом зі статинами в пацієнтів старше 75 років знижує всі серцево-судинні ризики. За даними досліджень CARDS і TNT, застосування статинів у хворих на ЦД 2 типу знижує на 37% кумулятивний ризик розвитку серцево-судинних подій.

У популяційному дослідженні ОЗІРКА (2019 р.) з ефективності препарату Озалекс (розувастатин) у лікуванні порушень ліпідного обміну і гіперхолестеринемії в різних категоріях хворих (n=17530) 53% учасників отримували 20 мг, 47% — 10 мг озалеку. У 19% хворих під час дослідження доза була збільшена з 10 до 20 мг.

Було показано, що рівень ЛПНЩ знизився на 35%: у хворих, які приймали 20 мг, — на 38%, 10 мг — на 32%. Тобто спрацювало «правило 6» для статинів — зі збільшенням дози статинів удвічі ефективність підвищується на 6%. У пацієнтів із ЦД 2 типу — на 34%. При цьому в усіх категоріях хворих спостерігалось незначне підвищення ЛПВЩ.

Таким чином, невід'ємним компонентом лікування ЦД і його ускладнень є модифікація способу життя, що, зокрема, передбачає правильне харчування і фізичні навантаження. Сучасні можливості фармакотерапії допомагають суттєво знизити ризики серцево-судинних подій і смерті в цій категорії хворих, а українські фармацевтичні компанії роблять ці можливості доступними для вітчизняного споживача, пропонуючи пацієнтам якісні біоеквівалентні генеричні препарати.

Підготувала Ірина Чумак

3v

ОЗАЛЕКС®
Розувастатин 10 мг або 20 мг № 28

**ВЕЛИКИЙ
ТА МОГУТНІЙ**

Склад. Діюча речовина: розувастатин (rosuvastatin). **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Механізм дії. Розувастатин збільшує кількість рецепторів ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин печінки, посилюючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, що, у свою чергу, призводить до пригнічення синтезу ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), зменшуючи тим самим загальну кількість ЛПНЩ та ЛПДНЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку терапії, а через 2 тижні лікування ефект досягає 90% від максимально можливого. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні і після цього постійно зберігається. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії. Профілактика серцево-судинних порушень. Запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким, за оцінками, загрожує високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення. **Спосіб застосування та дози.** Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якій він повинен дотримуватися і протягом лікування. Розувастатин можна приймати у будь-який час дня незалежно від прийому їжі. Лікування гіперхолестеринемії. Рекомендована початкова доза становить 5 або 10 мг перорально 1 раз на добу. У разі необхідності підвищувати дозу до наступного рівня можна через 4 тижні. **Побічні реакції.** З боку крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості. Психічні розлади: депресія. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, поліневропатія. З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: кашель, задишка. З боку травного тракту: запор, нудота, абдомінальний біль, панкреатит, діарея. З боку гепатобілярної системи: підвищення рівня печінкових трансамінз. З боку шкіри та підшкірної клітковини: свербіж, висип, кропив'янка. З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини: міалгія, міопатія, рабдоміоліз, артралгія, ураження сухожиль. **Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.** Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

ТОВ «Кусум Фарм»
Україна, м. Суми
тел.: (044) 495 82-88
www.kusum.ua

Інсулінотерапія в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу: аспекти призначення в реальній амбулаторно-поліклінічній практиці



Л.К. Соколова

25-28 листопада 2020 р. відбулося чергове засідання у рамках науково-практичного освітнього проекту «Школа ендокринолога», яке, уже традиційно, проходило в онлайн-форматі. Темати, що їх було розглянуто на цьому заході, стали сучасні підходи до діагностики й лікування ендокринних захворювань, а також актуальні проблеми менеджменту пацієнтів із ендокринною патологією. Провідні спеціалісти в галузі ендокринології поділилися власним лікарським досвідом на прикладі реальних клінічних випадків. Зокрема, одному з найактуальніших питань – призначенню інсулінотерапії (ІТ) хворим на цукровий діабет (ЦД) 2 типу лікарями амбулаторно-поліклінічної ланки – присвятили свою доповідь «Інсулінотерапія в реальній амбулаторно-поліклінічній практиці» керівниця відділу клінічної діабетології Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова та старша наукова співробітниця відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», кандидат медичних наук Яніна Андріївна Саєнко.



Я.А. Саєнко

На початку свого виступу Л.К. Соколова ознайомила слухачів із проміжними результатами нещодавно проведеного міжнародного дослідження ATOS, отриманими на основі аналізу спостережень 77% учасників із 18 країн світу (n=4527). Метою дослідження було вивчення ефективності та безпеки застосування інсуліну гларгін 300 Од/мл у пацієнтів із ЦД 2 типу, які раніше не отримували ІТ в умовах реальної практики крайнучасниць. Загальна інформація про дослідження ATOS представлена в таблиці 1.

Як було зазначено вище, у дослідженні взяли участь 18 країн, у тому числі 20 центрів і 200 пацієнтів з України. У процесі випробування переведення всіх пацієнтів із ЦД 2 типу на інсулін гларгін відбувалося амбулаторно.

Заздалегідь визначена індивідуальна мета лікування – HbA_{1c} у межах 7-7,5% для більшості пацієнтів – цілком виправдана, з огляду на те, що більшість учасників були старші за 50 років, середня тривалість діабету становила в них 9 років, а також хворі мали в анамнезі застосування ПЦЗП (у багатьох ≥ 2 ПЦЗП). Демографічні характеристики учасників дослідження ATOS представлені в таблиці 2.

Результати дослідження. Первинної кінцевої точки досягли 25,1% учасників (845 із 3373; 95% ДІ 23,6-26,6). Початковий середній рівень HbA_{1c} (9,28%) знизився до 8,19%; 7,77% та 7,34% на 3-му, 6-му, 12-му міс лікування відповідно. Таким чином, через рік спостереження учасники досягли цільового рівня HbA_{1c} .

Динаміка ГПН та ГПСГ представлені в таблицях 3 і 4.

Загалом частота задокументованих у ході дослідження симптомних гіпоглікемій була низькою. Лише 0,04% учасників повідомили про тяжку гіпоглікемію на 6-му та 12-му міс терапії.

Дослідження ATOS підтвердило, що застосування інсуліну гларгін у пацієнтів, які попередньо лікувалися із застосуванням ПЦЗП, асоціюється з низьким ризиком розвитку гіпоглікемії.

Висновки, зроблені в результаті дослідження ATOS. Аналіз проміжних результатів продемонстрував, що на початку дослідження пацієнти мали високий рівень HbA_{1c} (9,28%), що свідчило про затримку в призначенні ІТ, незважаючи на наявність показань. Загалом 25,1% учасників досягли попередньо визначеного індивідуального цільового HbA_{1c} на 6-му міс лікування. Варто зазначити, що середня зміна дози інсуліну гларгін від початку дослідження до 6-го міс була відносно низькою – у реальних умовах завдяки титруванню дози інсуліну досягти свого цільового рівня HbA_{1c} зможе більша кількість пацієнтів. Середнє значення HbA_{1c} учасників було нижчим за початковий (вихідний) рівень HbA_{1c} . Також спостерігалось зниження ГПН і ГПСГ, що свідчить про поліпшення контролю глікемії (незважаючи на неоптимальне титрування інсуліну гларгін). Частота зафіксованих гіпоглікемічних подій на тлі лікування була низькою.

Отже, у реальному житті в країнах із низьким рівнем доходів призначення інсуліну гларгін у дозі 300 Од/мл хворим на неконтрольований ЦД 2 типу, які попередньо лікувалися ПЦЗП, сприяє покращенню глікемічного контролю при низькому ризикі гіпоглікемії.

Продовжуючи тему ІТ в реальній амбулаторно-поліклінічній практиці, Я.А. Саєнко повідомила про скасування Наказу МОЗ від 26.03.2014 р. № 220, згідно з яким здійснення первинного призначення та корекції ІТ має було здійснюватися виключно в умовах стаціонару на базі профільних ендокринологічних відділень. Водночас чинним

Таблиця 2. Демографічні характеристики учасників на початку дослідження

Демографічні характеристики	Учасники дослідження ATOS (n=4527)
Вік, років	57,2±10,8
<65	n=3342
65-75	n=999
≥75	n=186
Стать	
Чоловіки	n=2190
ІМТ, кг/м ²	29,4±5,5
<25	20,1%
25-30	40%
30-35	26,1%
≥35	13,8%
Тривалість ЦД 2 типу, років	9 (6-13)
1-6	18,3%
5-10	36,3%
≥10	45,4%
Тривалість лікування із застосуванням ПЦЗП, років	9
Кількість застосовуваних ПЦЗП	
1	26,8%
2	49,1%
≥3	24,1%
HbA_{1c}	9,3±1
HbA_{1c} (%)	
7-7,5	2,1%
7,5-8	7,7%
8-9	30,4%
9-10	30,5%
≥10	29,2%
Заздалегідь визначена індивідуальна мета HbA_{1c} (%)	7±0,4
Заздалегідь визначена індивідуальна мета HbA_{1c} (%)	
<7	13,7%
7-7,5	70,3%
7,5-8	11,9%
≥8	4,2%
Глюкоза плазми натще, ммоль/л	11,01
Глюкоза плазми при визначенні глюкометром, ммоль/дл	10,81

Примітка. ІМТ – індекс маси тіла.

Таблиця 3. Динаміка ГПН в учасників дослідження ATOS

Період	Початок	3 міс	6 міс	12 міс
Рівень ГПН	11,1	8,1	7,3	6,9

Таблиця 4. Динаміка ГПСГ в учасників дослідження ATOS

Період	Початок	3 міс	6 міс	12 міс
Рівень ГПСГ	10,8	8,1	7,6	7,3

протоколом, обов'язковим до виконання, передбачене загальне правило: призначення ІТ є компетенцією лікаря-ендокринолога, але вже не йдеться про необхідність госпіталізації таких пацієнтів для призначення/корекції ІТ. Окремо протоколом передбачені випадки, коли госпіталізація показана (вагітність, потреба в ІТ в разі оперативного втручання, ускладнення ЦД, гострі інфекційні захворювання). Госпіталізацію у випадках, не визначених протоколом, може бути визнано як порушення його положень, що може стати причиною притягнення лікаря до відповідальності. Безпідставна госпіталізація для призначення препаратів інсуліну може ускладнити пацієнтам реалізацію їхнього права на отримання медичної допомоги та створити бар'єр у своєчасному призначенні лікування. Таким чином, госпіталізація пацієнтів із ЦД 2 типу для призначення/зміни режиму ІТ не є обов'язковою.

Далі Я.А. Саєнко представила увазі слухачів розбір реального клінічного випадку.

Клінічний випадок

Жінка, 60 років. Діагноз ЦД 2 типу встановлено 6 років тому. Спостерігалася в сімейного лікаря. Звернулася за консультацією в амбулаторних умовах зі скаргами на коливання рівня глюкози протягом дня, періодичну спрагу, напади голоду, збільшення маси тіла на 3 кг протягом останнього року. Хворіє на ЦД 2 типу з 2014 року, має обтяжений сімейний анамнез (на ЦД хворів батько). Перебувала на лікуванні в сімейного лікаря, у 2019 р. була направлена до ендокринолога на корекцію лікування через високий рівень HbA_{1c} (11,5%).

Лікування, призначене сімейним лікарем – метформін 1000 мг/добу, гліклазид 120 мг/добу, – отримувала 3 роки.

Лікування, призначене ендокринологом (09.2019), – метформін 2000 мг/добу, гліклазид 120 мг/добу, емпагліфлозин 10 мг/добу. Через 3 міс рівень HbA_{1c} знизився до 9%.

На початку 2020 року ендокринолог запропонувала стаціонар для старту інсулінотерапії. Пацієнтка відмовилася через сімейні обставини.

У квітні 2020 року вона звернулася до ендокринолога повторно. Визначений рівень HbA_{1c} – 9,5%. Був призначений інсулін НПХ 12 Од зранку та 12 Од ввечері, відмінено гліклазид. Таким чином, призначена схема лікування включала: метформін 2000 мг, емпагліфлозин 10 мг, інсулін НПХ

Таблиця 1. Дослідження ATOS: мета, дизайн, учасники та результати	
Мета	Оцінка ефективності й безпеки інсуліну гларгін 300 Од/мл (Gla-300) у країнах із низьким рівнем доходу (загалом 18 країн)
Дизайн	12-місячне міжнародне обсерваційне проспективне багатоцентрове дослідження. Збір даних проводився на початку дослідження, а також через 3; 6; 12 міс після початку лікування із застосуванням Gla-300
Відбір учасників	Дорослі особи віком ≥ 18 років та рівнем глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) в межах >7 та $\geq 11\%$, які раніше не отримували інсулін та не досягали компенсації ЦД 2 типу на тлі терапії пероральними цукрознижувальними препаратами (ПЦЗП)
Оцінка результатів	- Первинна кінцева точка: % пацієнтів, які досягли заздалегідь визначеного індивідуального цільового значення HbA_{1c} на 6-му міс лікування (для більшості пацієнтів цей показник становив 7-7,5%). - Вторинна кінцева точка: HbA_{1c} на 3-му та 6-му міс лікування; зміна рівня HbA_{1c}, глюкози в плазмі натще (ГПН), глюкози плазми, виміряної пацієнтом самостійно глюкометром (ГПСГ), на 3-му, 6-му, 12-му міс; безпека препарату
Аналіз даних	Описова статистика параметрів ефективності й безпеки

24 Од/добу. Проте пацієнтка й надалі зазначала підвищення рівня глюкози, збільшення маси тіла.

Через 6 міс пацієнтка звернулася за консультацією до Центру інноваційних технологій з такими показниками: HbA_{1c} – 9,2%, постпрандіальна глікемія (ППГ) – 12-13 ммоль/л, ГПН – 9-10 ммоль/л. Таким чином, призначення інсуліну НПХ у дозі 24/добу не допомогло суттєво знизити рівень HbA_{1c}, проте, імовірно, супроводжувалося епізодами гіпоглікемії (що пояснює напади голоду та збільшення маси тіла).

Аналіз клінічного випадку демонструє помилки в менеджменті. А саме:

- З моменту встановлення діагнозу ЦД 2 типу пацієнтка протягом 3 років отримувала подвійну схему пероральної протидіабетичної терапії. Було призначено субоптимальну дозу метформіну (лише 1000 мг), що призвело до утримання високого рівня HbA_{1c}. У даному випадку мала місце затримка інтенсифікації протидіабетичного лікування та несвоєчасне направлення до ендокринолога.
- Незважаючи на високий рівень HbA_{1c} – 11,5%, ендокринолог призначив трьохкомпонентну протидіабетичну схему лікування, що є некоректною тактикою. Хворій також запропоновано стаціонарне лікування для призначення ІТ, що також не є коректним. Як наслідок, затримка інтенсифікації протидіабетичної схеми в пацієнтки з високим HbA_{1c} спричинило розвиток мікро- та макросудинних ускладнень ЦД 2 типу.
- Після призначення ІТ титрування дози інсуліну не проводилося – пацієнтка

постійно отримувала інсулін НПХ у дозі 24 Од/добу. Але, незважаючи на призначення ін'єкційного протидіабетичного препарату, цільових показників глікемії досягнуто не було.

Я.А. Саєнко ще раз підкреслила, що госпіталізація пацієнтів із метою призначення ІТ є абсолютно недоцільною згідно з чинним протоколом. Крім того, за 10 днів перебування в стаціонарі неможливо підібрати оптимальну дозу препаратів інсуліну – зазвичай титрування потребує приблизно 3 місяці.

В описуваному клінічному випадку ми бачимо також показання до призначення комбінації аналогового інсуліну тривалої дії, що дасть можливість досягти нормалізації ГПН, та агоністів рецепторів глюкогоноподібного пептиду 1 (арГПП-1) для компенсації ППГ. Така комбінована терапія сприятиме досягненню цільових показників ГПН, ППГ та HbA_{1c}. Дуже важливу роль відіграє зручний режим терапії – 1 ін'єкція 1 р./добу. Глікемічні цілі в такому разі: HbA_{1c} – <7%, ГПН – 4,4-7,2 ммоль/л, ППГ – <10 ммоль/л.

Пацієнтці була запропонована наступна оптимальна схема лікування:

- метформін 2000/добу;
- емпагліфлозин 25 мг/добу;
- препарат Соліква у вигляді шприц-ручки персикового кольору, який містить фіксовану комбінацію інсуліну гларгін та арГПП-1 ліксисенатиду – стартова доза 20 Од (на 20% менше, ніж попередня доза базального інсуліну) з подальшим титруванням. Титрування дози здійснювалося 1 раз на тиждень за рівнем ГПН (1-й тиждень – 20 Од, 2-й тиждень – 24 Од, 3-й тиждень – 26 Од, 4-й тиждень – 28 Од, 5-й тиждень – 30 Од, 6-й тиждень – 32 Од, 7-й тиждень – 32 Од).

Алгоритм титрування дози інсуліну наведений у таблиці 5.

Таблиця 5. Алгоритм титрування дози інсуліну	
Середня ГПН, ммоль/л	Титрація дози (Од/тиж)
>7,8	+4
5,6-7,8	+2
4,4-5,6 (цільова ГПН)	Без змін
<4,4	Від -2 до -4

Препарат **Соліква** – це комбінований ін'єкційний протидіабетичний препарат (містить інсулін гларгін 100 Од/мл у поєднанні з ліксисенатидом у різних концентраціях) із доведеною ефективністю та хорошим профілем безпеки, який випускається у вигляді попередньо наповнених шприц-ручок та призначений для лікування пацієнтів із різними потребами в інсуліні до 60 Од.

Сьогодні доступні два варіанти шприц-ручок препарату Соліква – шприц-ручка Соліква у фіксованому співвідношенні 2:1 (інсулін гларгін 100 Од/мл: 10-40 Од/добу та ліксисенатид 50 мкг/мл: 5-20 мкг/добу) і шприц-ручка Соліква у фіксованому співвідношенні 3:1 (інсулін гларгін 100 Од/мл: 30-60 Од/добу та ліксисенатид 33 мкг/мл: 10-20 мкг/добу).

Висновки

- Згідно з результатами міжнародного дослідження ATOS зазначається затримка своєчасного призначення ІТ пацієнтам із ЦД 2 типу, що може призвести до неадекватного контролю глікемії та розвитку вторинних мікро- і макросудинних ускладнень.

- При лікуванні інсуліном гларгін 300 Од/мл у дослідженні ATOS первинної кінцевої точки досягли 25,1% учасників (845 із 3373; 95% ДІ 23,6-26,6). Початковий середній рівень HbA_{1c} – 9,28% – знизився до 8,19%, 7,77% та 7,34% на 3-му, 6-му, 12-му міс лікування відповідно. Через рік спостереження учасники досягли цільового рівня HbA_{1c}. Був продемонстрований хороший профіль безпеки інсуліну гларгін – лише 0,04% учасників повідомили про тяжку гіпоглікемію на 6-му та 12-му міс терапії.
- В умовах реального життя у країнах із невисоким і низьким рівнем економічного розвитку призначення інсуліну гларгін 300 Од/мл хворим на неконтрольований ЦД 2 типу, які попередньо лікувалися ПЦЗП, сприяє покращенню глікемічного контролю при низькому ризикі гіпоглікемії.
- Призначення ІТ може здійснюватися в амбулаторних умовах, тоді як не обґрунтована госпіталізація в стаціонарне відділення може ускладнити пацієнтам реалізацію їхнього права на отримання медичної допомоги та створити бар'єр в отриманні належного лікування.
- Препарат **Соліква** – комбінований ін'єкційний протидіабетичний препарат (містить інсулін гларгін 100 Од/мл у поєднанні з ліксисенатидом у різних концентраціях) із доведеною ефективністю і хорошим профілем безпеки.

Підготувала **Анастасія Козловська**



✂

Анкета читача

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

Медична газета «Здоров'я України», 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35

Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Прізвище, ім'я, по батькові.....

.....

.....

Спеціальність, місце роботи

.....

Індекс.....

місто.....

село.....

район.....

вулиця.....

корпус.....

Телефон: дом.....

роб.....

моб.....

E-mail:

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис

Здоров'я України

МІДИЧНА ГАЗЕТА

Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»?

.....

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1.

2.

3.

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?

.....

Публікації яких авторів вас цікавлять?

.....

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»?

.....

На яку тему?

.....

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

.....

✂

Досвід застосування аналогів інсуліну II покоління в умовах клінічних досліджень і реальної клінічної практики: чи є відмінності?

Ті реалії, з якими людство стикнулося в 2020-му, диктують нові підходи до лікування, особливо пацієнтів із хронічними захворюваннями. Усім практикуючим лікарям варто бути в курсі останніх досягнень в області як своєї, так і суміжних спеціальностей. Одним із шляхів отримання найактуальнішої інформації є участь лікарів у різного роду конференціях, форумах, зустрічах, на яких фахівці діляться своїм досвідом із колегами. Зустріч експертів, організована за підтримки компанії «Санофі», стала саме таким корисним заходом. Вітчизняні фахівці та їх колеги з-за кордону розглянули наукові й суто клінічні питання ведення пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) і обмінялися власним досвідом.



Захід почався з виступу керівниці відділу клінічної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктора медичних наук Л.К. Соколової. Вона ознайомила присутніх із результатами проміжного аналізу дослідження ATOS, який включив дані 77% пацієнтів. Уперше про результати згаданого дослідження

доповідалося на конгресі Американської діабетичної асоціації 2020 (ADA, 2020).

Метою ATOS стала оцінка ефективності й безпеки інсуліну гларгін-300 (Gla-300) в інсулін-наївних пацієнтів із ЦД 2 типу. Це 12-місячне проспективне обсерваційне міжнародне багатоцентрове дослідження реальної клінічної практики проводилося за межами США та Західної Європи, у країнах із невисоким рівнем доходів, зокрема в Україні (200 учасників у 20 центрах). Дані збирали на початку дослідження, а також через 3; 6 та 12 міс після початку лікування Gla-300 (Gagik R. et al., 2020).

У дослідження було включено 4527 учасників віком ≥ 18 років із 18 країн світу. Критерієм включення став недостатньо компенсований прийомом ≥ 1 перорального цукрознижувального препарату (ПЦЗП) ЦД 2 типу ($7\% < \text{HbA}_{1c} \leq 11\%$), для лікування якого раніше не застосовували інсулін.

Первинною кінцевою точкою був відсоток пацієнтів, які досягнули заздалегідь визначеної індивідуальної мети HbA_{1c} на 6-му міс дослідження. Вторинні кінцеві точки включали: HbA_{1c} на 3-му та 12-му міс дослідження, зміну рівня HbA_{1c} , глюкози в плазмі натще (ГПН), глюкози плазми, що вимірювалася пацієнтами самостійно глюкометром (ГПСГ), на 3-му, 6-му, 12-му міс та безпека препарату. Для аналізу даних використовували описову статистику кількісних параметрів ефективності й безпеки.

Демографічні показники та характеристики учасників перед початком лікування гларгіном-300 відображені в таблиці 1.

Середній вік в основній досліджуваній популяції становив $57,2 \pm 10,8$ року, більшість пацієнтів мали надмірну масу тіла або ожиріння I ступеня, захворювання не контролювалося прийомом 2 ПЦЗП, а середній рівень HbA_{1c} становив 9,3% при індивідуальній меті HbA_{1c} $7,0 \pm 0,4\%$. Динаміка рівня HbA_{1c} відображена на рисунку 1.

З графіку видно, що початковий рівень (9,28%) знизився до 8,19%, 7,77% та 7,34% (різниця з початковим рівнем становить -1,09, -1,51 та -1,89%) на 3-му, 6-му та 12-му міс дослідження відповідно. Частка пацієнтів, які досягли своєї заздалегідь визначеної індивідуальної мети HbA_{1c} на 6-му міс дослідження, склала 25,1% ($n=845/3337$; 95% ДІ 23,6-26,6).

Середня добова доза Gla-300 при ініціації інсулінотерапії (ІТ) склала 14,4 Од. Через 3; 6 та 12 міс вона була підвищена до 19,6, 22,0 та 23,7 Од відповідно.

Динаміка ГПН та ГПСГ відображена на рисунках 2 та 3.

Частота задокументованих симптомних і тяжких гіпоглікемій (глюкоза в крові $\leq 3,9$ та < 3 ммоль/л) була низькою на 6-му міс (0,75% [частота події: 0,026] та 0,13% [частота події: 0,003]) та 12-му міс (0,88% [частота події: 0,027] та 0,20% [частота події: 0,004]).

Загалом 0,04% учасників повідомили про тяжку гіпоглікемію через 6 та 12 місяців. Частота задокументованих симптомних, тяжких і нічних гіпоглікемій була низькою і порівняною на 6-му та 12-му міс дослідження (0,2%, 0,07% та 0,02% відповідно).

Загалом у ході проміжного аналізу ATOS було встановлено:

- Учасники мали високий вихідний рівень HbA_{1c} (9,28%), що свідчить про затримку призначення інсуліну.
- Усього 25,1% пацієнтів досягли своєї попередньо визначеної індивідуальної цілі HbA_{1c} на 6-му місяці. Ця цифра є достатньо високою, адже більшість пацієнтів вступили в дослідження з первинно високим рівнем HbA_{1c} .
- Середня зміна дози інсуліну від початку дослідження до 6-го міс була нижчою, ніж спостерігалася в клінічних випробуваннях. Це вказує на те, що в реальних клінічних умовах більше пацієнтів можуть досягти свого цільового HbA_{1c} завдяки титруванню дози інсуліну.

Таблиця 1. Демографічні показники та характеристика хвороби учасників на початку дослідження ATOS (дані 77% пацієнтів) (Gagik R. et al., 2020)	
Демографічні характеристики	Пацієнти (n=4527)
Вік, років (M $\pm$ SD)	57,2 $\pm$ 10,8
<65, n	3342 (73,8%)
65-75, n	999 (22,1%)
≥ 75 , n	186 (4,1%)
Стать, n	
Чоловіки	2190 (48,4%)
ІМТ, кг/м ² (M $\pm$ SD)	29,4 $\pm$ 5,3
<25, n	770 (20,1%)
25-30, n	1531 (40,0%)
30-35, n	999 (26,1%)
≥ 35 , n	530 (13,8%)
Тривалість ЦД 2 типу, років (медіана [Q1:Q3])	9,0 (6:13)
1-5 років, n	827 (18,3%)
5-10 років, n	1641 (36,3%)
≥ 10 років, n	2056 (45,4%)
ПЦЗП, що використовувалися на початку, n (%)	
1 ПЦЗП	1169 (26,8%)
2 ПЦЗП	2140 (49,1%)
≥ 3 ПЦЗП	1050 (24,1%)
HbA_{1c} (M $\pm$ SD)	9,3 $\pm$ 1
HbA_{1c} (%), n	
7-7,5	95 (2,1%)
7,5-8	348 (7,7%)
8-9	1366 (30,4%)
9-10	1370 (30,5%)
≥ 10	1314 (29,2%)
Заздалегідь визначена індивідуальна мета HbA_{1c} (%)	7 $\pm$ 0,4
Заздалегідь визначена індивідуальна мета HbA_{1c} (%) (M $\pm$ SD)	
<7	619 (13,7%)
7-7,5	3181 (70,3%)
7,5-8	537 (11,9%)
≥ 8	190 (4,2%)
ГПН, ммоль/л (M $\pm$ SD)	11,01 (3,0)
ГПСГ, ммоль/л (M $\pm$ SD)	10,81 (2,6)

Примітка. ІМТ – індекс маси тіла.

Середня значення HbA_{1c} було нижче від вихідного рівня в усіх пацієнтів. Також спостерігалася зниження рівнів ГПН та ГПСГ, що відображає поліпшення контролю глікемії, незважаючи на неоптимальне титрування інсуліну.

Частота зафіксованих симптомних та тяжких гіпоглікемічних подій, які трапляються протягом ночі та в будь-який час доби, була низькою.

Таким чином, в умовах реальної клінічної практики в країнах із невисоким рівнем доходів призначення гларгіну-300 хворим на неконтрольований ЦД 2 типу, які лікуються ПЦЗП, сприяло поліпшенню глікемічного контролю з низьким ризиком гіпоглікемії.

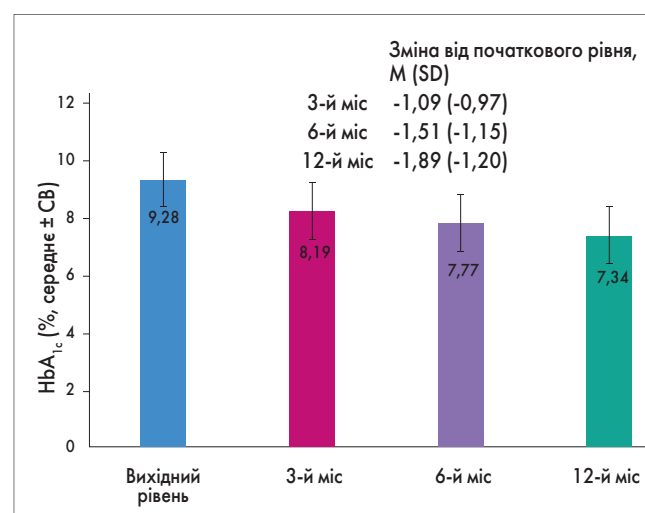


Рис. 1. Рівень HbA_{1c} на початку та через 3; 6 та 12 міс дослідження ATOS (дані 77% пацієнтів) (Gagik R. et al., 2020)

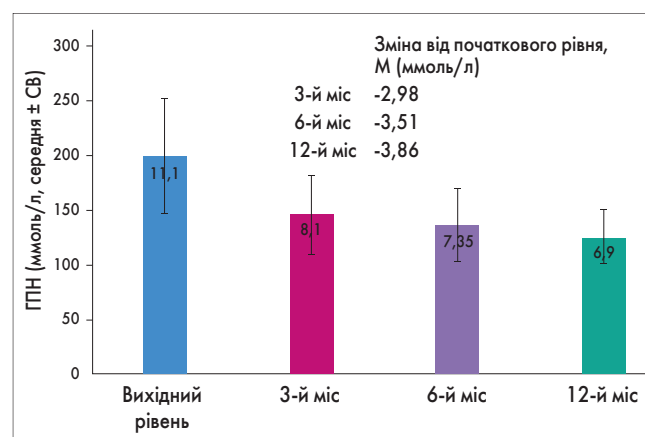


Рис. 2. ГПН на початку та через 3; 6 та 12 міс після ініціації ІТ (Gagik R. et al., 2020)

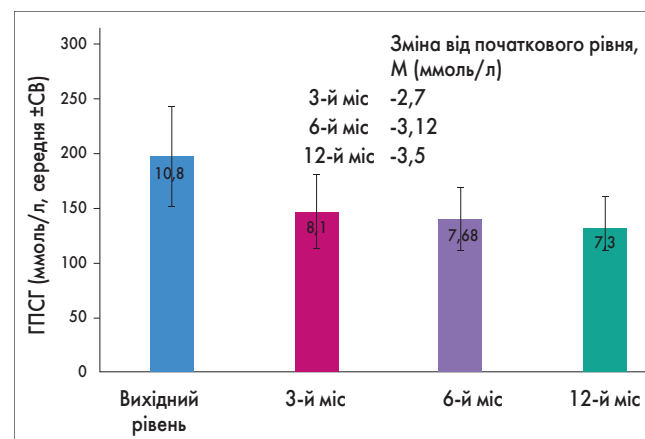


Рис. 3. Показники глюкометра на початку та через 3; 6 та 12 міс після ініціації ІТ (Gagik R. et al., 2020)

В учасників зустрічі щодо представлених даних виникла низка методологічних і практично орієнтованих запитань.

? Більшість пацієнтів у дослідженні ATOS отримували ≥ 2 ПЦЗП. Чи відмінялись якісь із них, і якщо так, то які саме?

Оскільки значна частина пацієнтів була значуще декомпенсована, жоден ПЦЗП їм не відміняли, однак більшості була знижена доза препаратів сульфанілсечовини.

? Чи проводився пацієнтам, які брали участь у дослідженні ATOS, добовий моніторинг глікемії для оцінки добової варіабельності?

У 70% пацієнтів зробити це було неможливо через карантин. В учасників, залучених у дослідження на більш пізніх етапах, добовий моніторинг проводився. Застосування гларгіну-300 (Тожео СолоСтар) в інсулін-наївних пацієнтів із ЦД 2 типу асоціювалося з малою добовою варіабельністю глікемії, що вкотре підкреслює переваги препарату стосовно безпеки.

? Які середні добові дози інсуліну Тожео СолоСтар використовувалися в пацієнтів в Україні в рамках дослідження ATOS?

Інсулінотерапію зазвичай ініціювали з дози 10-12 Од/добу, поступово титруючи

до досягнення індивідуальних цілей лікування. У більшості пацієнтів в Україні вона складала 30 Од/добу. Однак у Тернополі середня добова доза була вищою і складала 40, а інколи й 50 Од/добу. Це насамперед пов'язано з демографічними характеристиками досліджуваної популяції, зокрема з ожирінням, на яке страждала більшість пацієнтів у тернопільському центрі.

? Згідно з останніми даними ВООЗ, середня добова доза інсуліну, яка використовується пацієнтами з ЦД 2 типу у світі, становить 40 Од/добу. З українського реєстру відомо, що в нашій країні в середньому використовують 30 Од/добу інсуліну. При цьому компенсації досягає незначна частка пацієнтів – лише 10-13%. Результати дослідження ATOS показують досягнення цільового рівня HbA_{1c} на значно меншій дозі інсуліну Тожео СолоСтар (24 Од/добу). Як це можна пояснити?

Імовірно, це є наслідком комбінації великої кількості факторів, зокрема таких:

- правильна титрація дози інсуліну;
- наявність постійного двостороннього зв'язку лікар-пацієнт;
- дотримання правил здорового харчування та підвищення фізичної активності;
- достатньо залишкова активність підшлункової залози, яка забезпечувала чутливість до інсуліну.



У другій частині зустрічі експертів виступив професор Роберт Ріцель (Німеччина), який присвятив свою доповідь новим даним, отриманим у ході клінічних досліджень та з практичного досвіду застосування інсуліну гларгін-300 (Тожео СолоСтар).

Згідно з останніми версіями світових рекомендацій з ведення пацієнтів із ЦД, більшість із них потребують ІТ базальним інсуліном для достатнього контролю рівня глікемії (Консенсус ADA/EASD).

Базальний інсулін – це єдиний цукрознижувальний засіб, який можна титрувати, тобто підлаштовувати під індивідуальні цілі лікування. Головними недоліками першого базального НПХ інсуліну,

синтезованого ще в 1946 році, була наявність піку дії та значна добова варіабельність глікемії. Згодом були створені аналоги інсуліну I покоління гларгін-100 та детемир, абсорбція яких була менш варіабельною, а тривалість дії довшою. Все ж їхні фармакокінетичні характеристики та профіль безпеки не задовольняли вчених. У результаті з'явилися аналоги інсуліну II покоління – гларгін-300 та деглюдек (IDeg), які на сьогодні вважаються найоптимальнішим рішенням у разі потреби в базальному інсуліні (Eliasschewitz F.G. et al., 2016; Pettus J. et al., 2016).

Метааналіз рандомізованих 6-місячних мультицентрових відкритих досліджень фази III EDITION1; 2 і 3 проводився з метою порівняння ефективності й безпеки інсуліну Gla-300 та Gla-100. Було показано, що ці два інсуліни забезпечували порівняний

рівень контролю глікемії, однак дані щодо безпеки різнилися. Було виявлено, що загальна кількість гіпоглікемій і частота нічних гіпоглікемій була достовірно нижчою в групі Gla-300 (рис. 4).

Для підтвердження релевантності цих даних треба ознайомитися з результатами інших досліджень. На рисунку 5 представлені дані аналізу R. Bonadonna та співавт., які відображають взаємозв'язок між рівнем HbA_{1c} та частотою виникнення гіпоглікемій на тлі прийому Gla-300 та Gla-100.

Як можна побачити з графіків, досягнення однакового рівня HbA_{1c} супроводжується меншим ризиком виникнення гіпоглікемій при використанні Gla-300, якщо порівняти з Gla-100 (Bonadonna R. et al., 2018).

Це пов'язано насамперед із фармакокінетичним профілем аналогів базального інсуліну II покоління. І деглюдек, і гларгін-300 мають подовжений період напіввиведення, однак механізми його різні.

При підшкірному введенні деглюдек утворює довгі макромолекули інсуліну, які сповільнюють його вивільнення в системний кровотік. Крім того, при потраплянні в кров препарат змінює частину жирних кислот і зв'язується з альбуміном. Своєю чергою, гларгін-300 формує преципітат у підшкірно-жировій клітковині, що й забезпечує подовження періоду напіввиведення.

Кілька масштабних контрольованих клінічних досліджень порівнювали ефективність і безпеку аналогів II покоління деглюдеку та гларгіну.

Так, у мультицентрове відкрите рандомізоване активно контрольоване дослідження BRIGHT було включено 929 дорослих пацієнтів із неконтрольованим перебігом ЦД 2 типу. Критеріями включення виступали вік ≥ 18 років, тривалість ЦД 2 типу > 1 року, $7,5\% \leq HbA_{1c} \leq 10,5\%$, $25 \text{ кг/м}^2 \leq \text{ІМТ} \leq 40 \text{ кг/м}^2$, прийом ПЦЗП $\pm$ [агоністи рецепторів глюканоподібного пептиду 1] арГПП-1 протягом ≥ 3 міс та інсулін-наївність (Rosenstock J. et al., 2018).

Лікування тривало 24 тиж, перші 12 припадали на період титрації, а 13-24-й тиж – на підтримку титрації. Пацієнти були випадковим чином розподілені на 2 групи. Перша група ініціювала терапію Gla-300 в дозі 0,2 Од/кг, друга – IDeg-100 в дозі 10 Од/добу.

Було показано, що інсулін Gla-300 знижував рівень HbA_{1c} в інсулін-наївних пацієнтів із ЦД 2 типу так само ефективно, як IDeg-100, що відображено на рисунку 6.

Продовження на стор. 28.

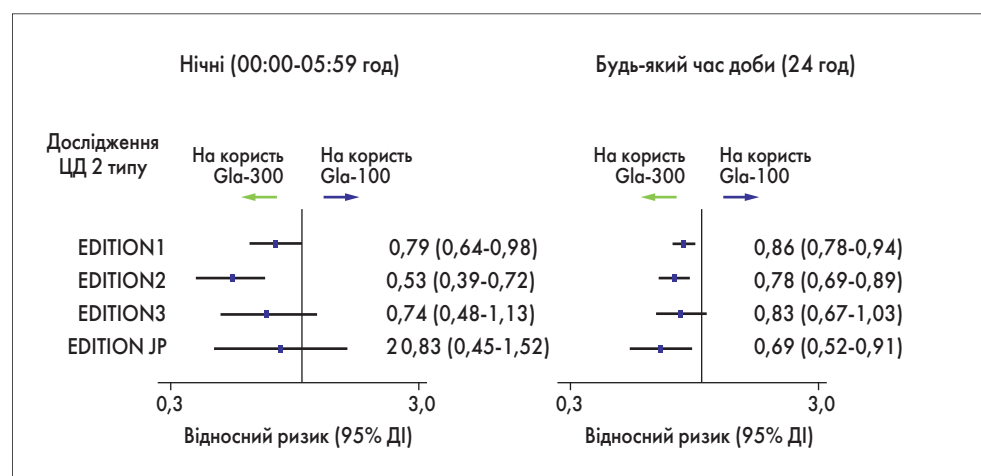


Рис. 4. Підтверджені та нічні гіпоглікемії ($\leq 3,9$ ммоль/л) або тяжкі гіпоглікемії при застосуванні Gla-300 та Gla-100 протягом перших 8 тиж лікування (дослідження EDITION) (Ritzel R. et al., 2018, Yki-Jarvinen et al., 2017, Terauchi Y. et al., 2016)

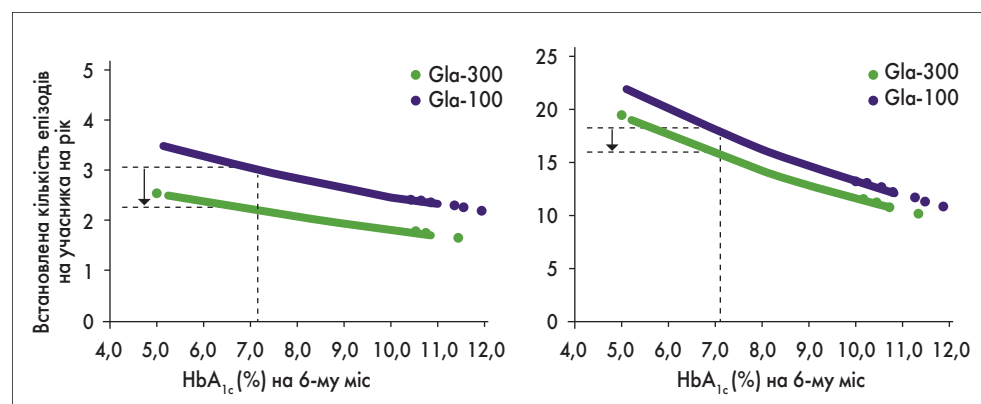


Рис. 5. Порівняння частоти виникнення епізодів гіпоглікемії та рівня HbA_{1c} при застосуванні Gla-300 та Gla-100 на 6-му міс дослідження (Bonadonna R. et al., 2018)

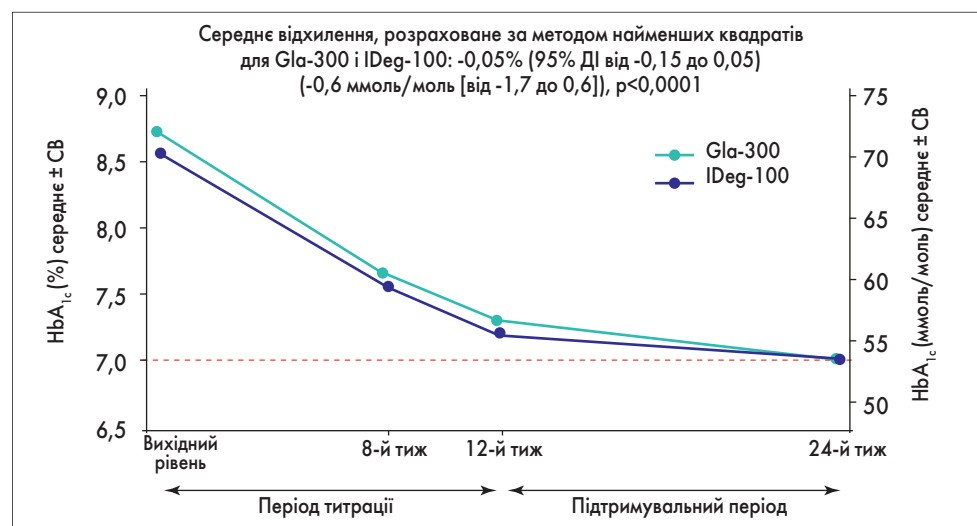


Рис. 6. Порівнювальна динаміка зниження рівня HbA_{1c} в інсулін-наївних пацієнтів із ЦД 2 типу на тлі прийому інсуліну гларгін-300 та деглюдек (BRIGHT, 2018)

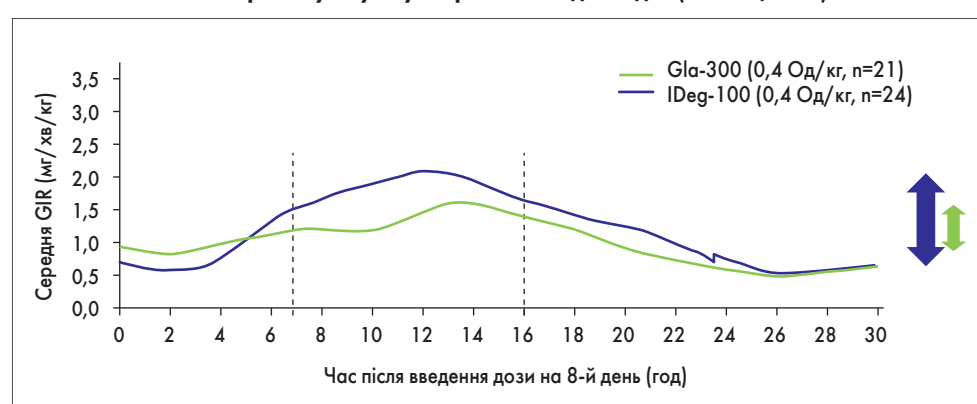


Рис. 7. Внутрішньодобові коливання профілів швидкості інфузійного введення глюкози (GIR) при використанні Gla-300 проти IDeg-100 в дозі 0,4 Од/кг/добу (Bailey T.S., 2018)

Досвід застосування аналогів інсуліну II покоління в умовах клінічних досліджень і реальної клінічної практики: чи є відмінності?

Продовження. Початок на стор. 26.

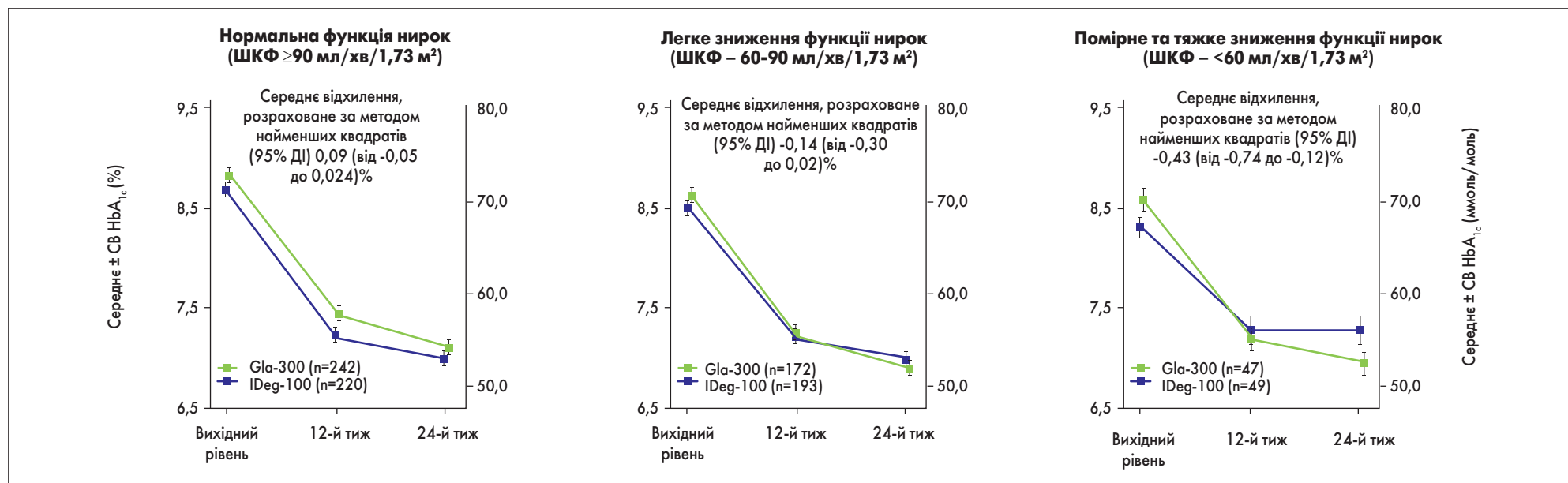


Рис. 8. Кореляція швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та ефективності зниження рівня HbA_{1c} при застосуванні інсуліну гларгін-300 та деглюдек-100 (Charbonnel B. et al.)

При цьому використання гларгіну-300 в період титрування супроводжувалося меншою частотою підтверджених гіпоглікемій ($\leq 3,9$ ммоль/л). Найчастіше гіпоглікемії в обох групах лікування виникали в проміжку між 06:00-10:00 (Ritzel R. et al., 2019). Це пов'язано з більш низькою добовою варіабельністю гларгіну-300, на 20% нижчою за інсулін деглюдек (рис. 7).

Певні відмінності в ефективності гларгіну-300 та деглюдек-100 спостерігаються в особливих популяціях пацієнтів, зокрема у хворих із порушенням функції нирок (рис. 8).

Таким чином, застосування інсуліну гларгін-300 в пацієнтів із ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² достовірно ефективніше, ніж інсулін деглюдек-100, знижувало рівень HbA_{1c}.

На нещодавньому конгресі EASD були представлені результати ще одного порівняльного дослідження ефективності й безпеки Gla-300 і IDeg-100 OneCare (Conget I. et al., 2020), яке проводилося в умовах реальної клінічної практики за участю дорослих пацієнтів із ЦД 1 типу. Для оцінки первинних кінцевих точок виконувався безперервний моніторинг концентрації глюкози в крові (CGM).

Дослідження OneCare стало першим, яке проводилося в умовах реальної клінічної практики і в ході якого було підтверджено достовірну ефективність аналогів інсуліну II покоління в пацієнтів із ЦД 1 типу. Було встановлено, що деглюдек і гларгін-300 однаково ефективно контролювали глікемію протягом доби, що корелює з даними, отриманими в пацієнтів із ЦД 2 типу. Водночас

прийом Gla-300 супроводжувався кращим контролем глікемії в нічний період та нижчою частотою нічних гіпоглікемій.

Для екстраполяції даних цих досліджень в умовах рутинної практики професор Рітцель представив увазі присутніх клінічний випадок.

У червні 2020 року до нього звернувся 21-річний пацієнт зі стажем ЦД 1 типу 9 років. Хворий був направлений до ендокринолога у зв'язку з переходом від педіатричного ендокринолога до дорослого.

На момент огляду пацієнт отримував базальний інсулін НПХ двічі на день і прандіальний аналоговий інсулін. На тлі цього лікування рівень HbA_{1c} становив 7,8%, виникали часті епізоди гіпоглікемії, у тому числі й нічної (5-10 подій на добу).

Хворому замінили інсулін НПХ на гларгін-300, при цьому добова доза була знижена на 20%, а пацієнту рекомендували самостійно проводити титрування дози 1 р./добу на основі середнього рівня ГПН, виміряного протягом тижня.

У вересні 2020 року (через 3 міс після первинного звернення) рівень HbA_{1c} на тлі лікування гларгіном-300 становив уже 6,6%, а частота гіпоглікемій зменшилася до 1 випадку на добу. Пацієнт почувався значно краще, що напряду відобразилося на комплаєнсі та ефективності лікування.

Останні міжнародні гайдлайни підкреслюють, що сьогодні основною метою лікування ЦД не може вважатися лише досягнення глікемічних цілей. Кожен практикуючий лікар має звертати увагу як на органспецифічні ускладнення, зокрема на серцево-судинні захворювання, серцеву недостатність, хронічну хворобу нирок, так і на параметри безпеки. Зустріч експертів стала прикладом застосування цього підходу на практиці, а участь фахівців з іншої країни дала можливість вітчизняним лікарям-ендокринологам ознайомитися з новим поглядом на традиційні проблеми, з якими щодня стикається наша ендокринологічна медична допомога в рамках реформування медицини, та можливими шляхами їх вирішення.

Gagik R. Galstyan, Anil Bhansali, Hernando Vargas-Uricoechea, Amir Tirosh, Guannan Sun et al. Real-World Effectiveness and Safety of Insulin Glargine 300 U/mL (gla-300) in Insulin-Naive Patients with Type 2 Diabetes (T2DM): Interim Analysis of the ATOS Study. Diabetes Jun 2020, 69 (Supplement 1) 1028-P; DOI: 10.2337/db20-1028-P
Режим доступу: https://diabetes.diabetesjournals.org/content/69/Supplement_1/1028-P

Підготувала Ганна Кирпач

Після закінчення доповіді професор Рітцель охоче відповів на запитання експертів та поділився досвідом застосування аналогів інсуліну II покоління в Німеччині.

З якого рівня HbA_{1c} починають призначати інсулін хворим на ЦД 2 типу в Німеччині і з яких саме інсулінів стартують?

Зазвичай ІТ при ЦД 2 типу ініціюють при рівні HbA_{1c} 8-10%. Старт ІТ відбувається на амбулаторному етапі, так само як і самоконтроль та самотитрування дози. Оскільки вартість інсуліну повністю покривають страхові компенсації, при виборі препарату враховується лише його ефективність і безпека. Тобто вибір не залежить від відсотку реімбурсації, як у країнах із низьким рівнем доходу. Тому лікарі обирають найбільш безпечні та ефективні препарати – аналоги інсуліну II покоління.

Який параметр ви вважаєте більш клінічно значущим: добову варіабельність глікемії чи варіабельність глікемії між днями?

Ці параметри більш значущі для клінічних досліджень, а не рутинної лікарської практики. Якщо клінічні дослідження показали низьку варіабельність глікемії, повторно оцінювати її в кожного пацієнта недоцільно. На практиці ми класично орієнтуємося на ГПН та HbA_{1c}, а добовий моніторинг може мати значення хіба що при ініціації ІТ.

Чи переводять німецькі лікарі своїх пацієнтів із Gla-100 на Gla-300 і в яких випадках? Чи може це робити сімейний лікар?

Зазвичай лікарі намагаються перевести більшість пацієнтів на аналоги інсуліну II типу. Застосування однієї інекції на добу забезпечує вищу прихильність до лікування. У реалії Німеччини це легко, адже ціна інсуліну НПХ та аналогів однакова.

Пацієнтів із ЦД 1 типу завжди переводять ендокринологи. При ЦД 2 типу ситуація різна в кожному індивідуальному випадку. Чим більше в пацієнта супутніх захворювань і ускладнень, тим більше він потребує консультації ендокринолога та інших вузьких спеціалістів.

Чи потрібно сімейному лікарю в Німеччині мати спеціальний сертифікат, для того щоб переводити пацієнта з одного інсуліну на інший?

Ні, однак за відсутності сертифікату лікар не отримуватиме надбавку до зарплатні за виконання цієї опції. Саме тому більшість сімейних лікарів у Німеччині, яким доводиться мати справу з ІТ, мають сертифікат.

Чи є сенс при переході на базальний інсулін одного виробника змінювати прандіальний інсулін на препарат тієї ж фірми?

В основному потреби в цьому немає, оскільки більшість цих інсулінів не відрізняються і безпечно комбінуються.

Цукровий діабет й ожиріння — глобальні проблеми сучасного суспільства

23-24 жовтня 2020 року відбулася науково-практична онлайн-конференція з міжнародною участю «Метаболічний синдром у міждисциплінарному аспекті: нові погляди на стару проблему». Погляд ендокринолога представив у своїй доповіді 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.

На початку промови спікер зазначив, що пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), яка вже понад рік тримає в напрузі всю медичну спільноту нашої планети, дещо знизилася увагу до інших поширених хронічних патологічних станів і захворювань. Однак вони нікуди не зникли та не лише продовжують прогресувати, а й здатні суттєво ускладнювати перебіг COVID-19. Насамперед ідеться про такі взаємопов'язані захворювання, як ожиріння та цукровий діабет (ЦД) 2 типу.

Поряд із пандемією COVID-19 продовжує набирати обертів іще одна не менш серйозна неінфекційна епідемія — ЦД 2 типу, ускладнення котрої щороку забирають мільйони людських життів. Сучасні темпи поширення діабету дійсно вражають. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2017 р. у світі налічувалося близько 425 млн хворих на ЦД, а у 2019 р. їх кількість уже перевищувала 460 млн. Можна припустити, що на сьогодні кількість хворих на ЦД 2 типу становить близько півмільярда, тобто кожен з 11 дорослих осіб на нашій планеті хворіє на діабет. В Україні ці показники дещо менші. Згідно з даними офіційної статистики, у нас налічується приблизно 1,3 млн хворих із цією патологією, хоча реальна їх кількість, за розрахунковими даними, має перевищувати 3 млн, тобто приблизно половина пацієнтів із діабетом не знають про своє захворювання, а отже, не лікують його.

Діабет є не тільки медичною, а й соціальною проблемою. У 2017 р. сумарні витрати на лікування дорослих осіб із діабетом перевищили 720 млрд доларів. Наявність цього захворювання асоціюється зі значним скороченням тривалості життя. Зокрема, за даними метааналізу R.K. Seshasai та співавт. (2011), 50-річний пацієнт із діабетом і відсутністю серцево-судинних захворювань в анамнезі на момент залучення до дослідження помирає в середньому на 6 років раніше порівняно з особами без діабету. Здебільшого зростання смертності в осіб із ЦД 2 типу зумовлене серцево-судинними ускладненнями, хоча не слід забувати про зростання ризику онкологічної патології.

Нешодавній метааналіз із вивчення впливу діабету на ризик кардіоваскулярних подій (102 проспективні дослідження за участю понад 700 тис. осіб; 8,5 млн пацієнто-років спостереження) довів, що наявність діабету підвищує ризик ішемічної хвороби серця майже вдвічі (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,83-2,19), коронарної смерті — у 2,31 раза (95% ДІ 2,05-2,6), нефатального інфаркту міокарда — в 1,82 раза (95% ДІ 1,64-2,05), ішемічного інсульту — у 2,27 раза (95% ДІ 1,95-2,65), геморагічного інсульту — в 1,56 раза (95% ДІ 1,19-2,13). Усе це відбувається на тлі лікування сучасними цукрознижувальними препаратами та лікарськими засобами інших класів (Sarwar N. et al., 2010).

За даними шведського національного діабетичного реєстру, у хворих на ЦД 2 типу, діагностований у віці ≥ 40 років, ризик розвитку серцевої недостатності (СН) зростає в 4,7 раза (95% ДІ 3,86-5,89), а ризик розвитку ішемічної хвороби серця — у 4,33 раза (95% ДІ 3,82-4,91) (Sattar et al., 2019).

Останніми роками дослідники звертають увагу на те, що СН — самостійне ускладнення діабету, не пов'язаного з ішемічною хворобою серця (включаючи перенесений інфаркт міокарда). У пацієнтів із діабетом СН нерідко є першим кардіоваскулярним ускладненням.

Сьогодні терапевтичні можливості діабету значно розширилися. В арсеналі лікарів є такі ефективні та безпечні класи цукрознижувальних препаратів, як інкретини, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу, що дають змогу покращити контроль ЦД 2 типу, проте частота ускладнень цього захворювання все ще залишається на досить високому рівні.

Саме тому останнім часом дедалі більше уваги приділяється питанням профілактики діабету, пов'язаної з корекцією маси тіла. Про тісний зв'язок ЦД 2 типу й ожиріння

відомо досить давно, тому цілком закономірно, що зростання поширеності ожиріння в усьому світі швидко спричиняє збільшення захворюваності на діабет. У 2015 р. було зареєстровано близько 260 млн чоловіків і понад 350 млн жінок з індексом маси тіла (ІМТ) ≥ 30 кг/м², тобто з ожирінням різного ступеня вираженості. Беззаперечним лідером є США, де понад 50% дорослого населення мають ожиріння.

Також не варто забувати, що ожиріння — один із найважливіших факторів ризику таких коморбідних станів й ускладнень, як остеоартрит, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, онкологічні захворювання, гастроезофагеальний рефлюкс, когнітивні розлади та порушення настрою, апное сну тощо.

Зовсім не дивно, що показник ІМТ тісно пов'язаний із тривалістю життя. За ІМТ у межах нормальних значень шанс дожити до 70 років становить близько 0,8; за ІМТ 35-40 кг/м² — 0,6; за ІМТ >40 кг/м² — 0,5 (Berrington de Gonzalez A. et al., 2010).

Пандемія COVID-19 спричинила подальше поширення та погіршення ситуації з ожирінням у світі. Карантинні обмеження, а також пов'язана з ними необхідність тривалого перебування в замкнених приміщеннях зумовили різке обмеження фізичної активності паралельно з підвищеним споживанням їжі (так зване стресове переїдання). Наприклад, за даними опитування пацієнтів з ожирінням, які перебували на самоізоляції, приблизно 60% повідомили, що заїдають стрес, пов'язаний із невизначеністю та страхом перед COVID-19, понад 50% зробили запаси продуктів, понад 70% повідомили про неможливість зниження маси тіла у зв'язку з необхідністю тривалого перебування вдома (Messiah S., 2020).

Значна проблема полягає в тому, що ожиріння — незалежний фактор, який погіршує прогноз COVID-19. Особи з ожирінням не мають підвищеного ризику захворіти на COVID-19, але в разі інфікування це захворювання має тяжкий перебіг і вищі показники смертності. Також доведено, що ожиріння підвищує ризик госпіталізації та перебування у відділенні реанімації й інтенсивної терапії (табл.).

Таблиця. Відносний ризик госпіталізації та тяжкого перебігу COVID-19, пов'язаний із віком та ожирінням			
Характеристики	N (%)	Відносний ризик	p
Вік			
65-74 роки	343 (21,7)	1,88 (1,2-2,95)	0,006
≥ 75 років	368 (23,3)	2,57 (1,62-4,11)	$<0,001$
СН	101 (6,4)	1,31 (0,73-2,34)	0,358
ІМТ >40 кг/м ²	116 (7,3)	1,73 (1,03-2,9)	0,038

Отже, ожиріння майже настільки ж підвищує ризик тяжкого перебігу COVID-19, як і похилий вік.

Згідно з результатами британського метааналізу, який включив понад 400 тис. пацієнтів, госпіталізованих у зв'язку з тяжким перебігом COVID-19, 44% з них мали ожиріння та 34% — надлишкову масу тіла (Celis-Morales C.A. et al., 2020).

Після аналізу всіх факторів ризику (включаючи супутні захворювання) ризик смерті від COVID-19 був на 27% вищим за ІМТ 30-35 кг/м² і більш ніж удвічі вищим за ІМТ >40 кг/м².

Спікер також звернув увагу на те, що в пацієнтів із ЦД 2 типу й ожирінням будь-які інфекційні захворювання схильні мати обтяжений перебіг. Саме тому в зимовий період напередодні зростання захворюваності на ГРВІ таких осіб бажано вакцинувати від грипу та пневмокока. Крім того, осіб із ЦД 2 типу й ожирінням необхідно



Б.М. Маньковський

насамперед вакцинувати від COVID-19 (як тільки така вакцина з'явиться в Україні).

На сьогодні загальноприйнятими є кілька теорій, які пояснюють тяжкий перебіг COVID-19 в осіб з ожирінням. Відомо, що жирова тканина містить значно більшу кількість рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту, через які відбувається інвазія вірусу до клітини. Отже, зі збільшенням вмісту жирової тканини зростає здатність вірусу до проникнення в клітини організму, що дає змогу більшій кількості вірусних часток потрапити до організму одночасно; це збільшує вірусне навантаження й обтяжує перебіг інфекції.

Крім того, адипоцити жирової тканини здатні продукувати прозапальні медіатори — цитокини. За тяжкого перебігу COVID-19 спостерігається масивний викид значної кількості цитокінів (так званий цитокиновий шторм). Оскільки жирова тканина є місцем синтезу цитокінів, ризик розвитку цитокинового шторму в осіб з ожирінням значно зростає.

Не слід забувати, що ожиріння (особливо абдомінальне) суттєво обмежує екскурсію діафрагми. Це погіршує вентиляцію легень і спричиняє розвиток дихальної недостатності. Отже, особи з ожирінням мають не тільки вищий ризик госпіталізації до відділення реанімації й інтенсивної терапії, а й вищий ризик інтубації.

Незважаючи на очевидний зв'язок між ожирінням і тяжкістю перебігу COVID-19, проблема надлишкової маси тіла під час пандемії коронавірусної інфекції тільки погіршилася. Карантинні обмеження лише сприяли подальшому набірці надлишкової маси тіла через необхідність тривалого перебування в домівках та обмеження рухової активності.

Планові баріатричні втручання в осіб з ожирінням, які теоретично змогли би покращити ситуацію, були відтерміновані на невизначений строк. Окрім того, такі операції потрібно проводити в спеціалізованих центрах із залученням мультидисциплінарної команди фахівців, які мають досвід лікування осіб із діабетом, значний досвід проведення гастроінтестинальних баріатричних втручань. Хворі, котрим планується виконання баріатричної хірургії, мають пройти комплексне всебічне обстеження. Зокрема, необхідно визначити показники ментального здоров'я, когнітивної функції. Після виконання оперативного втручання потрібен подальший супровід пацієнта, включаючи обов'язковий контроль за харчуванням.

Отже, можливості баріатричної хірургії в умовах пандемії COVID-19 доволі обмежені. Водночас баріатрична хірургія нерідко є єдиним ефективним способом лікування ожиріння, особливо якщо консервативні методи тривалий час не дають необхідного ефекту.

Завершуючи доповідь, Б.М. Маньковський іще раз нагадав, що сьогодні людство перебуває на стику трьох епідемій — ЦД 2 типу, ожиріння та COVID-19. Зазначені епідемії не перебігають ізольовано, оскільки здатні взаємно обтяжувати одна одну. Сполучною ланкою тут є ожиріння, що, з одного боку, спричиняє розвиток і прогресування ЦД 2 типу, з іншого — суттєво погіршує перебіг і прогноз COVID-19. Саме тому корекція маси тіла має стати пріоритетним завданням щодо зниження ризиків, пов'язаних як із ЦД 2 типу, так і з COVID-19; це не просто, тому його вирішенням має займатися мультидисциплінарна команда фахівців.

Підготував В'ячеслав Килимчук

Жіноча передміхурова залоза — не міф, а реальність

Упродовж понад трьохсот років провідні вчені світу намагалися довести реальність існування в жіночому організмі чоловічого рудиментарного незалежного анатомічного утворення, а саме — жіночої передміхурової залози (ЖПЗ). На підставі зведення результатів досліджень 2002 року Федеративний міжнародний комітет з анатомічної термінології (FICAT) офіційно перейменував парауретральні залози на ЖПЗ, включивши термін «жіноча передміхурова залоза» до переліку анатомічних структур.

Про розробку та верифікацію невестигіальної концепції щодо ЖПЗ, доказовість особливостей анатомічної структури та функціональної активності цього органа протягом життя, включаючи схильність до формування спектра патологічних змін, нам розповіли керівник відділу відновної урології та новітніх технологій ДУ «Інститут урології НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор В'ячеслав Миколайович Григоренко та головний науковий співробітник відділу, доктор медичних наук, професор Оксана Василівна Ромащенко.

Розкажіть, будь ласка, із чого починався і як склався довгий історичний шлях ідентифікації ЖПЗ як окремого органа сечостатевої системи в жіночому організмі?

— Термін «простата» походить від грецького слова *prostates* («стоїть попереду»), що засвідчує розташування цього анатомічного утворення перед сечовим міхуром; вперше він був використаний грецьким фізіологом та анатомом Герофілом 335 років до н.е. Основна функція передміхурової залози у чоловіків полягає у продукції секрету, збагаченого глікопротеїнами, ферментами та поживними речовинами, необхідними для підтримки життєздатної активності сперматозоїдів і забезпечення їхньої репродуктивної спроможності. Водночас ЖПЗ, відома у деяких джерелах із певного часу як парауретральні залози Скіна, також є функціональним органом у жіночому організмі, до того ж вона виявляється у самок деяких ссавців.

Гомологія (подібність) між чоловічою та жіночою простатами зазначена з давніх давен. У 1672 році голландський фізіолог і гістолог Рен'є де Грааф (1641-1673) за рік до смерті, у 32-річному віці, у праці «De mulierum organis generationi inservientibus» уперше з неймовірною точністю для свого часу описав структуру, анатомічні та топографічні характеристики ЖПЗ. Саме де Грааф зробив спробу оцінити роль жіночої простати, зазначивши: «Функція простати (залозистого органа) полягає у спроможності продукувати слизово-серозну рідину як складову еякуляту, покращуючи любрикацію при коїтусі та сексуальну активність жінки». Ученим уперше було вжито термін «жіноча простата».

Незважаючи на те що ідея де Граафа стосовно гомології жіночих парауретральних залоз і проток із чоловічою простатою ґрунтувалася виключно на професійній інтуїції, вона є актуальною в умовах сьогодення, а вченого визнано одним із піонерів дослідження жіночої простати й засновником невестигіальної теорії.

Через 200 років американський гінеколог Александр Скін (1838-1900), вивчаючи анатомічну структуру парауретральних залоз, неоднозначно заявив: «Наскільки мені відомо, анатомія цих залоз не була детально описана раніше, до того ж попередники не спостерігали патологічних змін з боку цих залоз». Після представлення автором анатомічної характеристики цього анатомічного утворення воно отримало назву «парауретральні залози та протоки Скіна».

Слід зазначити, що, на думку Мілана Зав'ячича, професора патології та криміналістики з Comenius University (м. Братислава, Словаччина), який протягом майже 30 років займався вивченням біологічних аспектів залози та переконливо оновив невестигіальну концепцію існування простати як активно функціонуючого органа в жіночому організмі, результати дослідження Скіна дали можливість ідентифікувати жіночу простату із двома парауретральними протоками, що відкриваються з боків уретрального отвору.

У теперішні часи жіноча простата інколи згадується урологами, гінекологами та урогінекологами як парауретральні залози, що пов'язані з ім'ям Скіна. Таке поняття є епонімом залоз Скіна і досить часто помилково усвідомлюється клініцистами та науковцями як аналог жіночої простати, незважаючи на те що обґрунтування такого визначення значною мірою не збігається з концепцією самого автора (Скіна).

Майже одночасно з А. Скіном патологоанатом Рудольф Вірхов (1821-1902) вказував, що парауретральні залози є самостійним сечостатевим органом, у тканинах якого спостерігається накопичення амілоїдних тілець, типових

виключно для чоловічої простати, і який подібно до чоловічої передміхурової залози розвивається з уrogenітального синуса.

Попри визнання науковим істеблїшментом того часу переважно невестигіальної концепції ЖПЗ, прориву щодо вивчення жіночої простати не спостерігалось. Це пояснюється обмеженістю методів діагностики у відповідності до того часу: аутопсія і макродіагностика домінували при вивченні будь-якої патології, а біопсія та гістологічні методи знаходилися на етапі дебюту свого розвитку. До того ж клініцисти, як за часів професора Р. Вірхова, так і дещо пізніше, з меншою зацікавленістю порівнювали з морфологами ставилися до вивчення жіночої простати, розглядаючи її виключно як рудиментарний орган у жіночому організмі. Так, 1936 р. Н. Cabot і R. Shoemaker, обговорюючи в урологічній літературі функціональну активність парауретральних залоз, припускали, що залози самі по собі не відіграють важливої ролі у виникненні патології нижнього відділу уринарного тракту, оскільки є рудиментарним органом.

Після вищезазначених досліджень мали місце як поодинокі клінічні спостереження, так і повідомлення щодо вивчення функціональної активності ЖПЗ у ссавців. Вони дали змогу в експерименті більш розширено оцінити функціональну активність ЖПЗ та дослідити можливі механізми розвитку патології даного органа.

Дослідження яких учених збагатили уявлення наукової та медичної спільноти стосовно жіночої простати як функціонально активного органа та вплинули на підтвердження правильності невестигіальної концепції щодо ЖПЗ?

— Одним із таких вчених був Дж. Хаффман, який при заливці анатомічних препаратів уретри гарячим воском (1947) встановив тривимірні моделі парауретральних залоз із властивою особливістю різновидності їхніх структури, розмірів та чисельності. Автор порівнював це анатомічне утворення з будовою дерева. На його думку, саме уретра по всій її довжині нагадує стовбур дерева, а протоки парауретральних залоз, що виходять із нього, — мережу гілок. У 1951 році ученим було також проведено зіставлення клініко-морфологічних паралелей при дослідженні функціональної активності жіночої простати і встановлено, що за умови виникнення запального процесу в тканинах цього анатомічного утворення простежується тотальне ушкодження з розвитком запальних реакцій із боку як залозистої тканини, так і проток із можливістю поширення запального процесу на сусідні ділянки та органи. Залозисті та трубчасті структури парауретральних залоз, розташованих уздовж жіночої уретри, слід розглядати як сприятливі щодо формування вогнищ гострих і хронічних запальних процесів. Субуретральні абсцеси, що розвиваються досить швидко за умови інфікування та обструкції парауретральних проток із формуванням кіст, у подальшому можуть зумовлювати виникнення дивертикулів сечовипускного каналу. Кісти парауретральних проток, незважаючи на їхні традиційно невеликі розміри, із часом можуть досягати великих розмірів і локалізуватися під уретрою в проекції передньої стінки піхви. На відміну від бокового розташування в піхві кіст гартнерового ходу, вони традиційно виявляються по середній лінії передньої стінки піхви.

Дж. Хаффман також зазначив, що формування дивертикулів сечовипускного каналу можливе за наявності будь-яких дефектів його ембріонального розвитку, а також унаслідок акушерської травми. Крім того, дослідник описав особливості ушкодження парауретральних залоз у жінок при розвитку аденом та аденокарцином.

На сьогодні представлено результати численних досліджень щодо формування простатиту в жінок, в етіологічному спектрі якого переважають інфекції, що передаються статевим шляхом. Низка цих досліджень ґрунтувалася на результатах клінічних спостережень Дж. Хаффмана, який розширив уявлення про наявність можливих патологічних змін із боку ЖПЗ за умови формування запального процесу.

Загалом дослідження Дж. Хаффмана є конструктивним інформаційним джерелом стосовно наукового визнання



В.М. Григоренко



О.В. Ромащенко

ЖПЗ як окремого анатомічного утворення та спектра її патології. Крім того, вони стали також критичним усвідомленням та аналізом історичних аспектів попередніх досліджень і авторитетним спростуванням вестигіальної (рудиментарної) теорії про функцію даного анатомічного утворення в поширеній публікації того часу Н. Cabot і R. Shoemaker (1936). Ці автори зазначали, що парауретральні залози не є причиною виникнення урологічної та гінекологічної патології. І саме завдяки дослідженням Дж. Хаффмана таку точку зору було спростовано й призупинено проведення урологами поширеної в ті часи агресивної тактики дилатації уретри з внутрішньою уретротомією.

Чи є ЖПЗ гомологічним органом по відношенню до чоловічої простати?

— Простата як активний функціонуючий орган у жіночому організмі стала епіцентром уваги клініцистів і патологів лише починаючи з другої половини XX ст. Відтоді накопичувалися дані щодо єдиного ембріологічного походження жіночої та чоловічої простати з уrogenітального синуса.

Протягом тривалого часу більшість скептично налаштованих учених не визнавали ембріологічні висновки як підтвердження існування гомології двох генітоуринарних структур і категорично не погоджувалися зі сприйняттям ЖПЗ як активно функціонуючого органа. Вестигіальна концепція, що ґрунтувалася на макроскопічній різниці розмірів простатичних залоз обох статей, на той момент залишалася провідною, а відмінність у розмірах залоз не на користь жіночої простати неодноразово використовувалася для обґрунтування її функціональної неповноцінності порівняно з чоловічою.

За таких умов М. Зав'ячич на противагу сформованим протягом певного часу традиційним уявленням переконливо заявляв, що в людському тілі нараховується декілька анатомічних структур, які спростовують подібний підхід. Наприклад, гіпофіз, незважаючи на малі розміри, є центральним ендокринним органом у жіночому організмі, що контролює інші ендокринні органи та впливає на функціонування організму в цілому.

Чоловіча простата відображає класичний приклад андрогенозалежного органа. Водночас питання стосовно того, чи є функція жіночої простати гормонально залежною і в яких межах, як і раніше, потребує детального вивчення. Разом із тим дослідження М. Зав'ячича з використанням електронної мікроскопії та вивченням ультраструктури жіночої простати (у нормі) показало, що функціональна активність цього органа, передусім секреторних клітин, значною мірою визначається адекватними рівнями естрогенів подібно до того, яку роль відіграють андрогени як у дозріванні, так і у функціонуванні чоловічої простати.

У дослідженнях М. Garcia-Florez та співавт. (2005) повідомляється, що, незважаючи на андрогенну залежність тканин простати, естрогени також суттєво впливають на фізіологію та патологічні зміни з боку даного органа в жіночому організмі.

Без сумніву, тестостерон є основним гормоном, що впливає на простату, визначаючи всі етапи статевого дозрівання та морфо-функціональну підтримку цього органа в жіночому організмі. Разом із тим розвиток жіночої простати та її подальше функціонування здійснюються під впливом як андрогенів, так і естрогенів при взаємодії з відповідними рецепторами.

З урахуванням суттєвої ролі як андрогенів, так і естрогенів у функціонуванні простати стало добре відомо, що в жіночому організмі естрогени можуть змінювати ріст, диференціювання та розгалуження проток у тканині простати. Морфологічне розгалуження проток ЖПЗ є ключовою особливістю як жіночої, так і чоловічої передміхурової залози, що визначає збільшення площі поверхні епітелію для секреції сім'яної плазми. Андрогени впливають на формування розгалужень проток як у простаті, так і в сім'яних міхурцях. Після завершення їх морфогенезу, що збігається з пригніченням продукції андрогенів, знижуються швидкість та ступінь формування розгалужень, проте не зупиняються повністю.

Уперше М. Зав'ячич при проведенні ультраструктурного дослідження ЖПЗ продемонстрував суттєву роль естрогенів стосовно формування функціональної активності секреторних клітин, зіставну за ступенем впливу андрогенів на чоловічу простату. У період статевого дозрівання в чоловічій простаті незрілий багатопалочковий залозистий епітелій за умови секреції андрогенів являв диференціюється на два основних типи клітин: дослої передміхурової залози: секреторний стовпчастий епітелій та базальні клітини. Експериментальні дослідження показали, що навіть за відсутності активного андрогенного впливу як у період статевого дозрівання, так і протягом усього життя у самок тварин наявні зрілі секреторні та базальні клітини епітелію ЖПЗ. Отриманий результат є підтвердженням того, що при диференціюванні та дозріванні залозистих клітин передміхурової залози в жіночому організмі задіяні не лише андрогени, а й естрогени, рецептори яких знаходяться в тканинах органа. Враховуючи вищезазначені дані, М. Зав'ячич та співавт. (2000) були категорично не згодні зі скептичною заявою N. Wernert та співавт. (1992) стосовно того, що перед статевим дозріванням залози ЖПЗ нагадують чоловічу простату й залишаються незрілими протягом усього життя жінок – від внутрішньоутробного періоду до похилого віку.

Виявлення морфологічно зрілих секреторних і базальних клітин у ЖПЗ у жінок репродуктивного та перименопаузального віку при проведенні електронно-мікроскопічного дослідження М. Зав'ячича та співавт. (2000) стало підставою для спростування вестигіальної теорії. Було доведено, що жіноча простата не зникає

в процесі ембріологічного розвитку (як вважалося раніше), а в 90% випадків активно розвивається в зрілу тканину передміхурової залози з повноцінною секреторною функцією.

Вищезгадані вчені представили переконливі дані стосовно того, що ЖПЗ є гомологічним органом по відношенню до чоловічої передміхурової залози. При порівнянні цих органів виявилось, що на відміну від чоловічої простати, яка оточує уретру, ЖПЗ розташована вздовж жіночої уретри. Товщина стінки та довжина жіночої уретри, таким чином, визначають розмір простати, тому саме із цих причин ЖПЗ є меншою за розміром, ніж чоловіча.

Попри менший розмір жіночої простати, їй властиві всі структурні компоненти, що й залозі в чоловіків. Для жіночої простати характерні ті ж самі гістологічні структури (залози, протоки та гладка мускулатура), що й для чоловічої. Проте порівняно із чоловічою простатою в жіночій залозі протоки є більш численними, а гладка мускулатура – більш поширеною.

Простатичні (парауретральні) протоки не відкриваються у вульву з боків сечовивідного каналу, як зазначалося раніше, а потрапляють у сечовивідний канал по всій його довжині. За таких умов уміст простати виділяється в сечовивідний канал.

Попри гомологічність ЖПЗ із чоловічою простатою, у чому полягає відмінність цих двох анатомічних структур?

– Основна макроскопічна різниця між чоловічою та жіночою анатомічними структурами при порівнянні цих органів полягає в тому, що чоловіча простата оточує уретру, а ЖПЗ розташована у стінці жіночої уретри. Згідно зі спостереженнями низки вчених, у 70% жінок накопичення простатичної тканини виявлено вздовж дистальної частини уретри. Аналогічні результати було отримано при проведенні досліджень у відділі відновної урології та новітніх технологій ДУ «Інститут урології НАМН України».

М. Зав'ячич виділив шість типів накопичення простатичної тканини вздовж уретри в жінок, а саме:

- передній – накопичення простатичної тканини в дистальному відділі уретри;
- проксимальний – накопичення залоз у проекції шийки сечового міхура;

- дифузний – накопичення залозистої тканини, рівномірно розподіленої вздовж уретри;
- веретеноподібний – накопичення залозистої тканини в проекції середини сечовипускного каналу;
- гантелеподібний – накопичення залозистої тканини в проекції дистальної та проксимальної частин уретри;
- рудиментарний – незначна кількість залозистої тканини в проекції будь-яких відділів уретри.

Із чим пов'язані труднощі в дослідженні простати в жінок?

– Дотепер триває активне вивчення вікових анатомо-функціональних особливостей розвитку ЖПЗ. Проте дослідження простатичної жіночої тканини асоціюються з великими труднощами в їх виконанні, оскільки жіноча простата може бути їх об'єктом лише за умови проведення розтину в жінок, що саме по собі пов'язане з низкою правових заборон. Це пояснює той факт, що численні дослідження анатомо-функціональних характеристик ЖПЗ було сфокусовано на самках деяких ссавців, а саме комаходних, рукокрилих гризунів та зайцеподібних. Було встановлено, що простата самки монгольської піщанки (*Meriones unguiculatus*) характеризується високою гомологією до людської жіночої простати, що дає можливість визначити даного гризуна як ефективну експериментальну модель для дослідження функціональних аспектів цього органа, а також для вивчення механізмів формування його патофізіологічних порушень (доброякісна гіперплазія передміхурової залози та її малігнізація). І хоча жіноча простата в піщанки протягом життєвого циклу залишається малих розмірів, доведено її функціональну спроможність. Наявність диференційованого епітелію та секреторних клітин із високою активністю свідчить про зрілість і функціональність досліджуваного органа.

Слід зазначити, що накопичені результати експериментальних і клінічних досліджень не збігалися з даними Wernert і Sesterhenn, які висловлювали думку, що залози жіночої простати залишаються незрілими протягом усього життя, починаючи від внутрішньоутробного розвитку до зрілого віку.

Бесіду вела **Марина Малей**

3

Галицький Експозицій*

2021

Львівський Медичний Форум

12-14 травня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

26

МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ТанMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції

В рамках виставки:

- VI спеціалізована експозиція «Реабілітація»

ПАРТНЕР ФОРУМУ: **AIS МЕДИЦИНТЕХНІКА PHILIPS**

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ: **МІТОТЕХНІКА**

ЗА ПІДТРИМКИ: **Департамент охорони здоров'я ЛОДА**

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ: **Гал-ЕКСПО®**
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

ТЕЛ.: (032) 2949112, 2949113

www.galexpo.com.ua/galmed

www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

АНОНС

PRO/PRE BIOTIC

III МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
З ПИТАНЬ ПРО- ТА ПРЕБІОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ
20 ЛЮТОГО 2021

Iva Hojsak
Assistant Professor, MD, PhD

Goran Hauser
Professor, dr. sc.

Анфілова М.Р.
д.мед.наук

Шадрін О.Г.
д.мед.наук, професор

Уманець Т.Р.
д.мед.наук, професор

Дорофєєв А.Е.
д.мед.наук, професор

СЕРТИФІКАТ 35 балів

У лютому 2021 року вже втретє відбудеться захід, який щороку збирає декілька тисяч відвідувачів (як онлайн, так і офлайн), найвідоміших зарубіжних та українських доповідачів та отримує безліч позитивних відгуків.

Наступного року конгрес PRO/PRE BIOTIC обіцяє бути ще більш насиченим, цікавим та незабутнім! Ми готуємо для вас такі тематичні потоки: «Гастроентерологія», «Гінекологія», «Педіатрія», «Алергологія», «Імунологія». Доповіді спікерів виключно доказові, можливість отримати відеозапис і доступ до перегляду усіх потоків заходу протягом 5 днів після його завершення.

Докладніше дізнатися про захід та зареєструватися можна тут:
<https://proprebiotic.com.ua/>
<https://bit.ly/3gBGYeU>

Рекомендації ADA (2021): що нового у веденні пацієнтів із цукровим діабетом

Свої перші стандарти медичної допомоги хворим на цукровий діабет (ЦД) Американська діабетична асоціація (ADA) опублікувала ще в 1989 році, коли доказова медицина тільки зароджувалася. Ці дебютні рекомендації містили всього 4 сторінки тексту й 10 джерел літератури та ґрунтувалися переважно на думці експертів. Сьогодні стандарти ADA – об'ємна й докладна клінічна настанова, розроблена на підставі даних сотень клінічних випробувань і метааналізів і визнана однією з найавторитетніших у світі рекомендацій у галузі діабетології. Важливою відмінністю настанов ADA є їх регулярне оновлення з урахуванням нових даних доказової медицини. За традицією ми знайомимо наших читачів з основними нововведеннями в рекомендаціях ADA.

Соціальні детермінанти здоров'я людей із діабетом

Значно більшу увагу в оновлених стандартах ADA 2021 було приділено соціальним детермінантам здоров'я людей із діабетом. Відомо, що низка соціально-економічних факторів (расова/етнічна приналежність, рівень доходу тощо) впливають на контроль ЦД, ризик його ускладнень і смертність. Отже, експерти ADA наголошують на необхідності врахування таких факторів, як продовольча незахищеність, безпритульність, фінансові бар'єри, відсутність соціальної підтримки тощо, при прийнятті клінічних рішень. Окрім того, до цюгорічних рекомендацій додано такий термін, як «низька прихильність до лікування, що пов'язана з витратами».

Зміни в класифікації ЦД: у фокусі – LADA

Нагадаємо, що ADA класифікує ЦД на 4 основні категорії: ЦД 1 та 2 типів, гестаційний ЦД і специфічні типи діабету, спричинені іншими факторами (моногенні синдроми, муковісцидоз, панкреатит, прийом глюкокортикоїдів, лікування ВІЛ/СНІД, трансплантація органів).

У стандартах ADA 2021 уперше з'являється термін LADA (латентний автоімунний діабет у дорослих) як різновид ЦД 1 типу. Суперечки щодо того, як слід називати повільно прогресуючий автоімунний діабет із початком у дорослому житті, тривають уже давно. Одні фахівці вважають, що це той самий ЦД 1 типу, інші наголошують на необхідності виділення окремої форми LADA через особливості клінічної картини та лікування. Зрештою експерти ADA вирішили в рамках категорії ЦД 1 типу окремо виділити LADA, адже цей термін уже є загальноприйнятим (на їхню думку), а його ширше використання може сприяти підвищенню обізнаності щодо можливості автоімунної деструкції β-клітин не тільки в дітей, а й у дорослих. Дуже важливо не плутати цю форму діабету з ЦД 2 типу, адже при LADA значно вищий ризик діабетичного кетоацидозу та значно раніше виникає потреба в інсулінотерапії.

Вакцинація пацієнтів із ЦД: що є обов'язковим?

Підрозділ «Імунізація» було суттєво переглянуто, при цьому щодо кожної вакцини додано чимало наукової інформації й обговорень. Окрім того, представлено перелік щеплень, які наголошено рекомендувати застосовувати в дорослих пацієнтів із ЦД за відсутності протипоказань:

- проти гепатиту В (усім пацієнтам віком <60 років; віком ≥60 років – варто розглянути);
- проти вірусу папіломи людини (усім пацієнтам віком ≤26 років; віком 27–45 років – варто розглянути);
- проти грипу (всім пацієнтам; не рекомендовано використання живої ослабленої вакцини);
- проти пневмокока (всім пацієнтам віком 19–64 роки, віком ≥65 років – варто

обговорити за відсутності імунокомпрометованого стану);

- проти правця, дифтерії, кашлюку (всім пацієнтам; вагітним показане введення додаткової дози);
- проти оперізувального герпесу (пацієнтам віком ≥50 років).

У настанові наголошується, що запобігання інфекціям знижує не тільки захворюваність, а й кількість госпіталізацій, що, своєю чергою, може додатково зменшити ризик захворювання на COVID-19.

Щодо вакцини проти коронавірусної інфекції, то експерти ADA очікують, що вже цього року вона стане широко доступною, при цьому пацієнти з ЦД повинні бути пріоритетною популяцією. На їхню думку, вакцина проти COVID-19, найімовірніше, стане частиною щорічного графіка імунізації для хворих на діабет.

Глікемічні цілі:

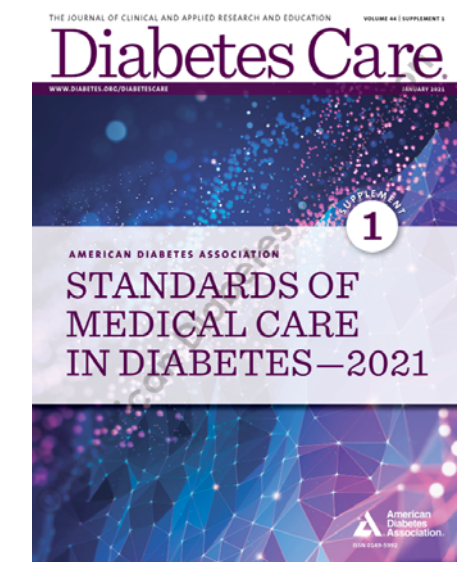
відтепер не тільки HbA_{1c}

Підрозділ, який раніше називався HbA_{1c}, тепер має назву «Глікемічна

оцінка». Із цього року ADA дозволяє використовувати для контролю ефективності цукрознижувального лікування не тільки рівень глікозильованого гемоглобіну, а й інші глікемічні показники. Зокрема, відтепер для багатьох дорослих пацієнтів із ЦД (за винятком вагітних) як глікемічні цілі можуть застосовуватися параметри постійного моніторингу глюкози (CGM), як-от час у терапевтичному діапазоні (time in range), а також час вище та нижче діапазону.

Відповідні зміни було внесено в рекомендації щодо частоти глікемічної оцінки та цільових рівнів. Тепер вони сформульовані так:

- оцінюйте глікемічний статус (HbA_{1c} або інші глікемічні показники) принаймні 2 р/рік у пацієнтів, які досягли цілей лікування та мають стабільний глікемічний контроль;
- оцінюйте глікемічний статус принаймні шокварталу та частіше (за потреби) в пацієнтів, які не досягли цілей терапії;



- для багатьох дорослих пацієнтів із ЦД (окрім вагітних) доречним є цільовий рівень HbA_{1c} <7% за відсутності значної гіпоглікемії;
- якщо для глікемічної оцінки використовують CGM, цільовий показник часу в діапазоні становить >70%, а часу нижче діапазону – <4%.

Сучасні технології контролю діабету: не тільки для пацієнтів із ЦД 1 типу

Раніше ADA надавала різні рекомендації з проведення CGM дорослим і дітям, а також пацієнтам із ЦД 1 та 2 типів. Відтепер вони об'єднані та стосуються всіх хворих на ЦД, котрі отримують інсулінотерапію (у режимі багаторазових щоденних ін'єкцій, безперервних підшкірних інфузій або в інших формах), незалежно від типу діабету чи віку.

Таких самих змін зазнали рекомендації щодо використання інсулінових помп. Підкреслюється, що такий метод доставки інсуліну варто розглядати в людей

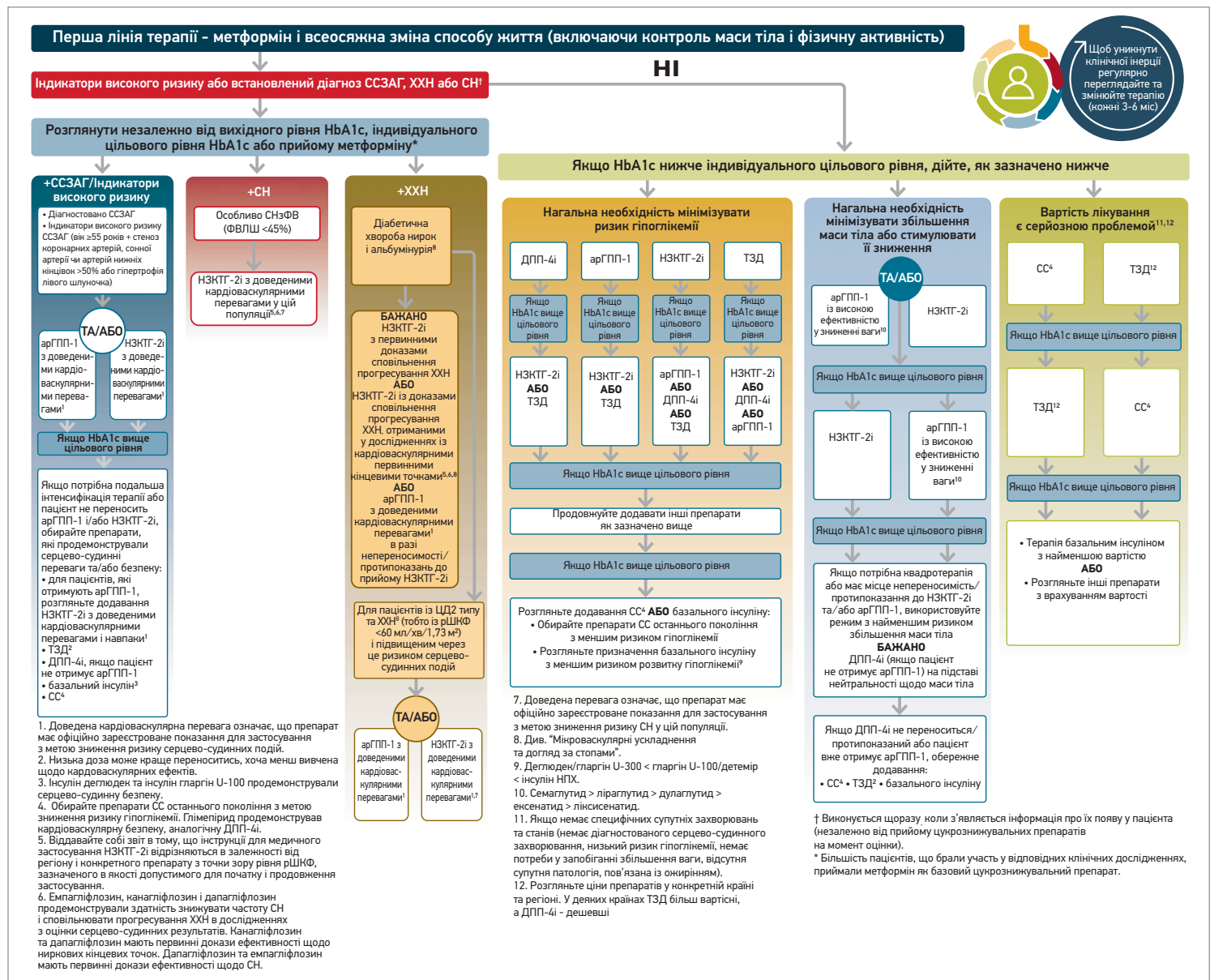


Рис. 1. Цукрознижувальна терапія при ЦД 2 типу

Примітки: ССЗАГ – серцево-судинне захворювання атеросклеротичного генезу; ХХН – хронічна хвороба нирок; ДПП-4i – інгібітор дипептидилпептидази-4; рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; арГПП-1 – агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1; СН – серцева недостатність; СНзФВ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; НЗКТГ-2i – інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу; СС – сульфонілсечовина; ТЗД – тiazolidион.

із ЦД 2 типу й іншими формами діабету, а не тільки при ЦД 1 типу.

Чимало інформації в нових стандартах додано щодо небажаних шкірних реакцій при застосуванні CGM. Це зазвичай контактний дерматит (алергічний або як реакція на подразнення), зумовлений кріпленням пристрою до шкіри; для уточнення його причини може бути проведена алергологічна пластирна проба. При виявленні підвищеної чутливості варто розглянути інші варіанти кріплення сенсорів, у т. ч. імплантовані датчики.

Сучасні технології контролю діабету можуть стати в нагоді під час пандемії COVID-19. Так, із 2020 року Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) дозволено використовувати CGM для спостереження за госпіталізованими пацієнтами з ЦД із метою меншого залучення медичного персоналу до контролю рівня глюкози та зменшення використання засобів індивідуального захисту. Ця рекомендація

знайшла відображення в настанові ADA 2021, при цьому експерти ADA припускають, що згодом CGM взагалі може стати рутинним методом моніторингу госпіталізованих пацієнтів із ЦД.

Менеджмент ожиріння при лікуванні ЦД 2 типу: уникайте фетшеймінгу

У новій настанові експерти ADA рекомендують лікарям при консультуванні осіб з ожирінням використовувати стиль спілкування, орієнтований на пацієнта. Не засуджуйте хворих і намагайтеся максимально врахувати їхні побажання, переконання та потенційні перешкоди при складанні індивідуального плану корекції маси тіла.

Фармакологічна корекція гілікемії при ЦД 2 типу: окремий алгоритм для пацієнтів із хронічною хворобою нирок і серцевою недостатністю

Напевно, ключова зміна в рекомендаціях ADA 2021 стосується алгоритму цукрознижувальної терапії при ЦД

2 типу (рис. 1). Останнім часом було отримано чимало нових доказів позитивного впливу певних цукрознижувальних препаратів на жорсткі кінцеві точки (серцево-судинна та ниркова захворюваність і смертність) у хворих на ЦД із супутньою хронічною хворобою нирок і серцевою недостатністю. Саме тому для цих категорій пацієнтів було виділено окремий алгоритм цукрознижувальної терапії.

Ін'єкційна цукрознижувальна терапія: як досягти оптимального балансу між ефективністю та безпекою?

Що стосується інсулінотерапії, то підкреслено переваги використання інсулінових pomp за типом закритої петлі (так звана штучна підшлункова залоза, що забезпечує автоматичне введення інсуліну при підвищеному рівні глюкози, вимірюваному відповідним датчиком).

Також у новій настанові висловлено стурбованість щодо надмірного використання базальної інсулінотерапії. Зокрема,

клінічними сигналами надмірного використання базального інсуліну є:

- доза базального інсуліну >0,5 МО/кг;
- значна різниця між рівнем глюкози крові перед сном і зранку чи до та після прийому їжі;
- гіпоглікемія (усвідомлена чи несвідома);
- висока варіабельність глікемії.

Ці сигнали мають спонукати до перегляду схеми терапії, а саме додавання агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) або прандіального інсуліну. Комбінація базального інсуліну й арГПП-1 має потужну цукрознижувальну дію та водночас зменшує приріст маси тіла й ризик розвитку гіпоглікемії порівняно з посиленими схемами інсулінотерапії.

У рекомендаціях ADA 2021 схема ін'єкційної цукрознижувальної терапії (рис. 2) була переглянута зі включенням оцінки адекватності дози базального інсуліну й оновленням щодо використання арГПП-1 (не тільки додавання базального інсуліну до арГПП-1, а й арГПП-1 до базального інсуліну, якщо раніше арГПП-1 не були включені до схеми лікування).

ЦД у пацієнтів літнього віку: в деяких хворих контроль може бути жорсткішим

У рекомендаціях ADA 2021 дещо змінено цільові показники глікемічного контролю в літніх осіб із ЦД (>65 років). При незначних супутніх хронічних захворюваннях, збережених когнітивних функціях і функціональному статусі цільовий рівень HbA_{1c} у пацієнтів похилого віку має становити <7,0-7,5% (раніше – <7,5%).

Також на основі результатів дослідження WISDM була додана нова рекомендація щодо доцільності використання CGM у пацієнтів похилого віку для зменшення ризику гіпоглікемії.

Діабет і вагітність: якомога ближче до фізіологічної норми

Жорсткіші глікемічні цілі пропонуються також для вагітних із раніше діагностованим ЦД 1 та 2 типів. Верхня межа цільового діапазону не змінилася, а нижню було зменшено:

- глюкоза крові натще – 3,9-5,3 ммоль/л (раніше – <5,3 ммоль/л);
- глюкоза крові через 1 год після їди – 6,1-7,8 ммоль/л (раніше – <7,8 ммоль/л);
- глюкоза крові через 2 год після їди – 5,6-6,7 ммоль/л (раніше – <6,7 ммоль/л).

Зазначені цільові показники не стосуються вагітних із ЦД 2 типу, котрим рекомендована лише дієта, а також пацієнток із гестаційним ЦД; для них залишається тільки верхня межа діапазону. Цільовий показник HbA_{1c} не змінився і становить <6% для всіх вагітних із діабетом (ціль може бути посунута до <7%, якщо це необхідно для запобігання розвитку гіпоглікемії).

Також була додана нижня межа цільового рівня артеріального тиску (АТ) для вагітних із діабетом та артеріальною гіпертензією. Раніше зазначалося, що цільовий рівень АТ не має бути меншим за 120/80 мм рт. ст., оскільки нижчі показники можуть погіршити ріст плода. З появою нових доказів цільовий діапазон АТ у вагітних із ЦД становить 110-135/85 мм рт. ст.

Було скореговано дози ацетилсаліцилової кислоти, рекомендовані для профілактики гестозу в жінок із ЦД 1 та 2 типів починаючи із 12-16-го тижня вагітності; раніше вони становили 60-150 мг/добу, відтепер – 100-150 мг/добу із зазначенням, що може бути прийнятною й доза 162 мг/добу.

Підготувала **Наталія Александрук**

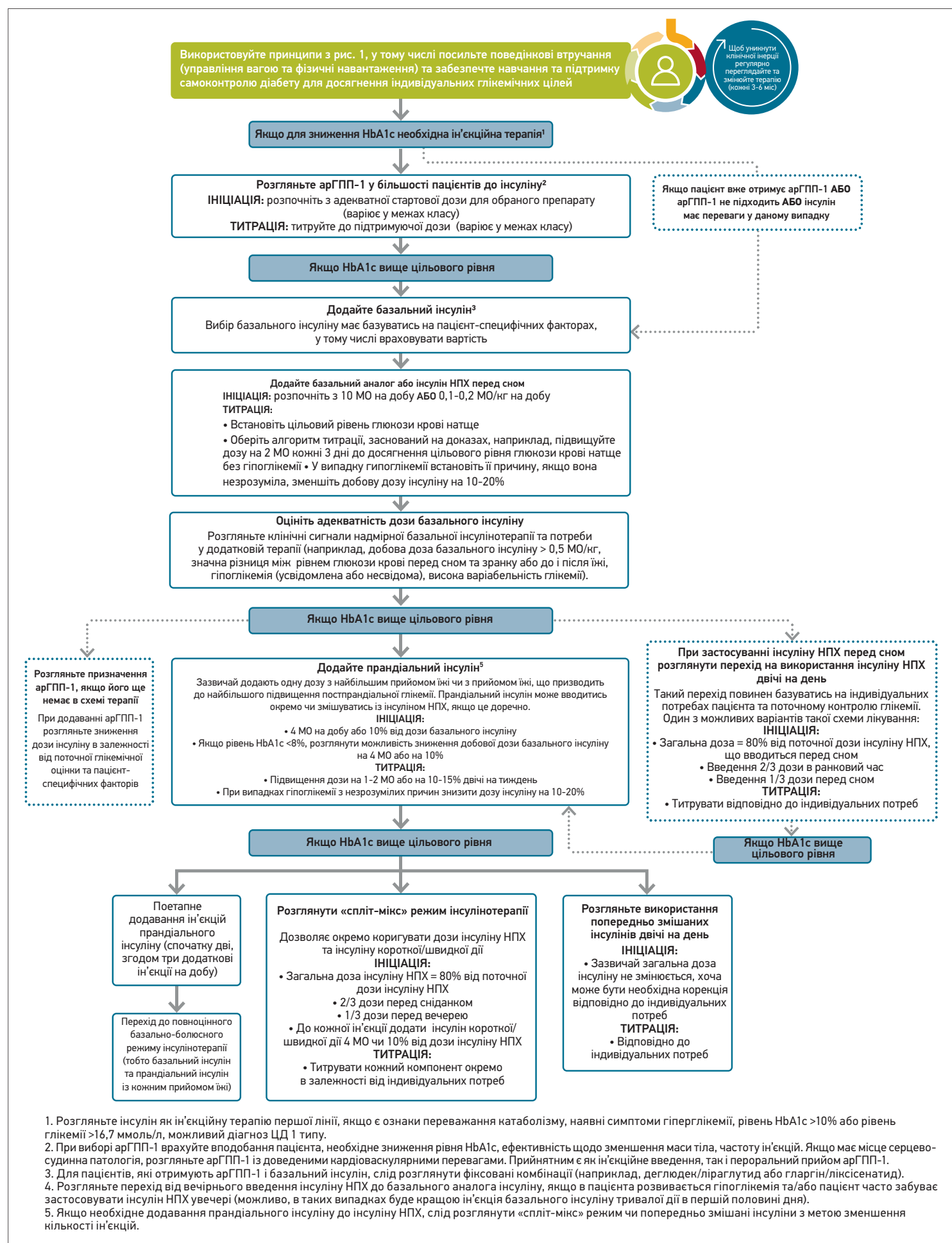


Рис. 2. Інтенсифікація до ін'єкційної терапії

Obesity Week 2020: що нового в боротьбі з ожирінням?



«У кожній товстій людині сидить ув'язнена худа та дико голосить, щоб її випустили» – цьому афоризму британського літературного критика Сіріла Коннолли вже майже півстоліття, але він із неймовірною точністю передає весь відчай, пов'язаний із проблемою ожиріння. Усі ми знаємо, якої величезної шкоди здоров'ю людини завдає надмірна вага, але й досі ніхто не запропонував універсального рішення. Втішає одне – науковий пошук триває. Із найцікавішими дослідженнями, презентованими на віртуальній міжнародній науковій зустрічі Obesity Week 2020, пропонуємо ознайомитися нашим читачам.

Ожиріння – потужний фактор ризику розвитку тяжкої пневмонії, асоційованої з COVID-19

Чимало захворювань так чи інакше пов'язані з ожирінням; не є винятком і коронавірусна хвороба (COVID-19). Із весни, за результатами значної кількості досліджень, було відомо, що люди з ожирінням мають більшу ймовірність госпіталізації, інвазивної вентиляції легень і смерті в разі розвитку COVID-19. Але донедавна не було ясно, чи є індекс маси тіла (ІМТ) незалежним фактором ризику несприятливих наслідків COVID-19.

На Obesity Week 2020 було представлено результати масштабного міжнародного когортного дослідження M. Chetboun і співавт., під час якого вивчали фактори ризику розвитку тяжкої пневмонії, асоційованої з COVID-19. Автори проаналізували медичні картки 1461 пацієнта, котрі були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) з підтвердженням діагнозом COVID-19 (позитивний ПЛІР-тест мазка з носа чи глотки). Участь у випробуванні взяли медичні центри Франції, Італії, США, Ізраїлю, Бельгії та Іспанії. Первинною кінцевою точкою була частота тяжкої пневмонії COVID-19, що визначається потребою в інвазивній механічній вентиляції легень, вторинною – 28-денна смертність від усіх причин.

Близько 3/4 учасників дослідження – чоловіки (73%), що відповідало результатам інших досліджень. Середній вік становив 64 роки, середній ІМТ – 28,1 кг/м². Половина хворих мала артеріальну гіпертензію (52%), 29% – цукровий діабет, 29% – гіперліпідемію, 6,5% палили. Майже 3/4 пацієнтів (74%) потребували інвазивної механічної вентиляції легень, а 36% померли протягом 28 днів після госпіталізації до ВІТ.

З'ясувалося, що найбільш значущими незалежними предикторами тяжкої пневмонії були вік, чоловіча стать й ожиріння. Що більший ІМТ, то вищим був ризик пневмонії. Така лінійна кореляція спостерігалася після поправки на інші можливі фактори ризику, як-от вік, стать, діабет, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія та куріння. Найвираженіший негативний вплив ожиріння був у жінок віком <50 років. Кожне збільшення ІМТ на 5 кг/м² асоціювалося з підвищенням ризику інвазивної механічної вентиляції легень на 27% у загальній когорті та на 65% серед жінок віком <50 років.

У цьому випробуванні було отримано й дещо несподівані результати. Зокрема, автори підтвердили так званий парадокс ожиріння, про який багато говорять останніми роками; він полягає в тому, що смертність є найнижчою в осіб із надмірною масою тіла та помірним ожирінням порівняно з нормальною масою тіла й морбідним ожирінням. Зокрема, у цьому спостережному дослідженні ризик смерті протягом 28 днів після надходження до ВІТ із приводу COVID-19 був найменшим за ІМТ 25-35 кг/м². Але в осіб із морбідним ожирінням ризик смерті все-таки був значно вищим. Так, після поправки на інші можливі фактори ризику ІМТ ≥40 кг/м² асоціювався зі збільшенням смертності на 68% порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла.

Ще однією несподіванкою дослідження стала відсутність достовірного зв'язку між ризиком тяжкої пневмонії, асоційованої з COVID-19, і такими патологічними станами, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіперліпідемія та куріння.

Отже, надмірна маса тіла є чітко встановленим фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19, а морбідне ожиріння – предиктором летального наслідку. Як наголошують автори дослідження, саме тому такі пацієнти мають особливо ретельно дотримуватися соціальної дистанції для мінімізації ризиків зараження. Постає питання щодо того, чи зможе зниження маси тіла в осіб з ожирінням зменшити ризик тяжкого перебігу COVID-19 у майбутньому. Наразі відповіді немає.

Пандемія COVID-19 поглиблює проблему ожиріння

J. Almandoz і співавт. вивчають вплив пандемії COVID-19 на поведінку та психічне здоров'я людей, у т. ч. осіб з ожирінням. У цьому дослідженні взяли участь 123 пацієнти, котрі спостерігаються в клініці лікування ожиріння та бариатричної хірургії (87% жінок, середній вік – 51,2 року, середній ІМТ – 40,2 кг/м²). Третина учасників раніше перенесла бариатричне втручання, решта брали участь в інших програмах лікування ожиріння чи ще готувалися до операції.

Проведене онлайн-опитування показало, що через карантин близько половини пацієнтів зменшили тривалість та інтенсивність фізичних вправ, почали робити запаси їжі й більше їсти внаслідок стресу. Приблизно 3/4 респондентів спостерігали збільшення депресії та тривожності після початку пандемії COVID-19. Усе це суттєво заважає контролювати вагу (на думку більшості з опитаних пацієнтів).

Модифікація способу життя часто не може протидіяти obezogenному ефекту деяких лікарських засобів

Низка препаратів має такий побічний ефект, як збільшення маси тіла. Найвідомішими obezogenними лікарськими засобами є антидепресанти, похідні сульфонілсечовини й інсулін.

На Obesity Week 2020 було презентовано результати нового post-hoc-аналізу дослідження Look AHEAD, під час якого вивчали ефективність інтенсивної модифікації способу життя щодо зниження маси тіла в пацієнтів з ожирінням і цукровим діабетом 2 типу, які приймають obezogenні препарати.

Автори встановили, що такі люди мали на 32% менший шанс знизити масу тіла на ≥5% порівняно з тими, хто не приймав obezogenні препарати (відношення шансів (ВШ) 0,68; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,58-0,80). У тих, хто застосовував ≥2 obezogenні препарати, шанс був ще меншим (ВШ 0,58; 95% ДІ 0,47-0,71).

Аналіз за окремими препаратами продемонстрував такі показники ВШ зниження маси тіла на ≥5%: похідні сульфонілсечовини – 0,77 (95% ДІ 0,66-0,89), препарати інсуліну – 0,69 (95% ДІ 0,57-0,85), антидепресанти – 0,82 (95% ДІ 0,68-0,98). Антидепресанти дуже суттєво скорочували шанси щодо зниження маси тіла на ≥10% від початкової маси тіла (ВШ 0,59; 95% ДІ 0,48-0,74). Антидепресанти були об'єднані в одну загальну категорію; дані про окремі препарати цієї групи не аналізувалися.

Отже, у разі призначення лікування пацієнтам із надмірною масою тіла й ожирінням дуже важливо враховувати obezogenні ефекти препаратів, оскільки навіть з інтенсивною модифікацією способу життя таким хворим буде значно складніше зменшувати масу тіла.

Додавання семаглутиду допомагає значно краще знижувати масу тіла пацієнтам з ожирінням без діабету

Значну увагу учасників Obesity Week 2020 привернуло дослідження STEP 3, присвячене вивченню ефективності додавання агоніста рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) семаглутиду до інтенсивної поведінкової терапії (ІПТ). Участь у ньому взяли 611 дорослих пацієнтів із надмірною масою тіла чи ожирінням, яких рандомізували для отримання 2,4 мг семаглутиду 1 р/тиж підшкірно чи плацебо (в поєднанні з ІПТ). Початкова середня маса тіла учасників становила 106 кг, ІМТ – 38 кг/м², більшість – жінки. Для включення до випробування пацієнти мусили бути мати надмірну масу тіла (ІМТ ≥27 кг/м²), а також хоча б одну супутню патологію чи ожиріння (ІМТ ≥30 кг/м²).

В усіх учасників не було діабету на початку дослідження (рівень HbA_{1c} <6,5%), але в частини з них діагностували предіабет. Варто зазначити, що доза семаглутиду (2,4 мг), використана в цьому дослідженні, була значно вищою за дозу, затверджену для лікування цукрового діабету 2 типу (1,0 мг). Учасники обох груп пройшли 30 сеансів ІПТ, спрямованих на посилення фізичної активності та зменшення споживання калорій. Через 68 тиж лікування пацієнти групи семаглутиду значно зменшили масу тіла порівняно з особами, які отримували лише поведінкову терапію (16 vs 5,7%; різниця -10,3%, 95% ДІ від -12,0 до -8,6; p<0,0001). Треба зауважити, що в групі семаглутиду 75% пацієнтів утратили принаймні 10% від початкової маси тіла, 55% – ≥15%, а 36% – ≥20%. Як підкреслюють експерти, це дуже суттєве зниження маси тіла, і цим фактом більшість пацієнтів будуть реально задоволені. За більшого зниження маси тіла в групі семаглутиду очікувано спостерігалася суттєвіше зниження інших факторів ризику серцево-судинних захворювань порівняно з групою лише ІПТ, у т. ч. окружності талії, рівнів артеріального тиску, ліпідів, HbA_{1c}, С-реактивного білка. Наприкінці дослідження частка учасників із предіабетом зменшилася із 48 до 7% у групі семаглутиду та з 53 до 26% у групі плацебо. Як очікувалося, у групі семаглутиду спостерігалася вища частота побічних реакцій із боку шлунково-кишкового тракту – здебільшого нудота, блювання, діарея та запори (83 vs 63%). Але цими побічними ефектами можна керувати, дуже повільно збільшуючи дозу. Був вищим і рівень серйозних побічних явищ у групі семаглутиду (9 vs 3%) – переважно розвиток жовчнокам'яної хвороби з необхідністю холецистектомії. Також у групі семаглутиду спостерігалася певне збільшення частоти серцевих скорочень (особливо протягом перших 16 тиж лікування). Проте різниця повільно зменшувалася впродовж дослідження й наприкінці 68-го тижня вже не була суттєвою.

Семаглутид – це не перший засіб у класі агоністів ГПП-1, який демонструє ефект зниження маси тіла. Попереднє дослідження тих самих авторів виявило, що 3,0 мг ліраглутиду, доданого до ІПТ, забезпечило значніше зменшення маси тіла, ніж лише ІПТ. Але ефект семаглутиду виявився ще більш вражаючим. Навіть якщо від отриманого в групі семаглутиду показника відняти ефект ІПТ, то все одно зменшення маси тіла більш ніж на 10% буде на сьогодні найкращим результатом серед усіх сучасних поведінкових і фармакологічних підходів до лікування ожиріння (налтрексон/бупропіон, фентермін/топірамат тощо). Саме тому семаглутид можна вважати реальним проривом у боротьбі з ожирінням.

Компанія Novo Nordisk уже завершила 4 випробування ІІ фази в рамках глобальної програми STEP і планує найближчим часом подати заявки до Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) та Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) на реєстрацію семаглутиду для підшкірного введення як препарату для зниження маси тіла.

Новий препарат для лікування рідкісних спадкових форм ожиріння

На засіданні Obesity Week також обговорювали результати застосування інноваційного препарату сетмеланотиду, розробленого для лікування двох рідкісних генетичних захворювань, які супроводжуються ненаситним голодом (гіперфагією). Йдеться про дефіцит проопіомеланокортину та рецепторів лептину, за яких розвивається стійке тяжке ожиріння згодом після народження.

За даними D.H. Ryan і співавт., сетмеланотид продемонстрував дуже обнадійливі результати в разі дефіциту проопіомеланокортину, а також непогані результати за дефіциту рецепторів лептину. Наразі компанія очікує рішення FDA про схвалення сетмеланотиду за цим «нішевим» показанням, а експерти наголошують на необхідності генетичного скринінгу при ранніх тяжких формах ожиріння.

Підготувала **Наталія Александрук**

XI Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації»

Традиційно, плідно та продуктивно – під таким неофіційним гаслом проходив 16-18 вересня 2020 року в Києві XI Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині – здоров'я нації» (далі – Форум). Уперше в Україні в умовах карантину Групі компаній LMT вдалося провести виставковий захід одночасно offline та online, залучивши до участі загалом понад 12 тис. спеціалістів.

Організаторами на території виставкового центру АККО Інтернешнл були створені всі необхідні умови для безпечної комунікації учасників, відвідувачів та гостей Форуму. Обов'язкове перебування в масці, проходження температурного скринінгу та застосування дезінфекторів для рук не завадили знайомствам, спілкуванню та підтриманню ділових зв'язків.



Igeit. Інновації. Рішення

Науково-практична програма Форуму реалізується в рамках IX міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України». Відвідувачам виставки була надана можливість поповнити свої знання й опанувати нові навички у форматі науково-практичних конференцій, семінарів, шкіл, майстер-класів, що вперше проводилися online та offline.

Щоразу гості Форуму отримують яскраві враження, генерують оригінальні ідеї, знайомляться з технологічними інноваціями та — головне! — спільно знаходять рішення гострих проблем.

У рамках IX Міжнародного медичного конгресу відбулося понад 25 науково-практичних заходів та 20 майстер-класів за напрямками «Організація та управління охороною здоров'я», «Приватна медицина», «Радіологія: ультразвукова діагностика, конвенційна рентгенодіагностика, променева діагностика, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, променева терапія, ядерна медицина, радіаційна безпека», «Загальна практика — сімейна медицина», «Терапія, гастроентерологія», «Медицина невідкладних станів і медицина катастроф», «Хірургія, нейрохірургія», «Травматологія та ортопедія», «Функціональна діагностика», «Онкологія», «Акушерство і гінекологія, репродуктологія», «Сестринська справа».

Під час науково-практичної конференції «Інноваційні моделі управління та оптимізації діяльності органів, підприємств та закладів охорони здоров'я», організованої кафедрою управління охороною здоров'я НМАПО імені П.Л. Шупика відбувся діалог між медичними директорами, заступниками, керівниками структурних підрозділів лікувальних закладів різного медичного профілю. Темою дискусії стали аспекти підготовки керівників закладів охорони здоров'я, особливості контролю знань підвищення кваліфікації лікарів за очно-заочною формою з елементами дистанційного навчання. Обговорювалися також особливості організації вторинної стаціонарної медичної допомоги в період реформування галузі охорони здоров'я.

На семінарі-практикумі «Актуальні організаційно-правові питання медичної практики в умовах реформ: завдання та відповідальність керівника» було розглянуто останні зміни нормативних актів, які регламентують провадження медичної практики; умови та порядок отримання ліцензії для юридичних осіб; актуальні організаційні, кадрові та інші питання в закладах охорони здоров'я у зв'язку з пандемією COVID-19; планові та позапланові перевірки закладів охорони здоров'я в умовах пандемії COVID-19 та ще чимало важливих питань.

Глобальні стандарти забезпечення процесів якості в закладах охорони здоров'я стали темою семінару, організованого ТОВ «Навчально-методичний

центр «Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю» (ISTL). Учасники семінару зосередилися на розв'язанні таких актуальних тем, як: акредитація лабораторій медичних закладів відповідно до вимог ДСТУ EN ISO 15189:2015; нові підходи до управління якістю надання медичної допомоги на національному рівні; практика впровадження міжнародних стандартів у медичному закладі, ризик-менеджмент у медичному закладі тощо.

Неабиякий інтерес в учасників Форуму викликала науково-практична конференція «Можливості високотехнологічних мультимодальних методів діагностики», організована кафедрою радіології НМАПО імені П.Л. Шупика. Лікарів ультразвукової діагностики (УЗД), радіологів, рентгенологів, онкологів зібрала науково-практична конференція «Актуальні проблеми променевої діагностики», організована ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України». Не менш цікавою для спеціалістів подією стала науково-практична конференція з міжнародною участю «Інтенсивна терапія в онкорадіології» від ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» (м. Харків).

Учасники дводенної Всеукраїнської школи ультразвукової та функціональної діагностики, а це понад 5500 спеціалістів з України та зарубіжжя, дізналися про



поточний стан УЗД в Україні та світі, отримали інформацію про ультразвукове дослідження легень в епоху COVID, розглянули особливості ремоделювання магістральних артерій у хворих на гепатоцеребральну дистрофію, УЗД діагностику післяопераційних та післяпроменевих змін у молочних залозах і практичне використання доплерометрії в акушерстві. Завдяки online трансляції своїми знаннями з учасниками Форуму поділилися провідні фахівці з інших країн світу.

Уперше було організовано Всеукраїнську школу ультразвукової і функціональної діагностики для сімейних лікарів, де експерти розповідали про УЗД в практиці сімейного лікаря, розглянули портативні УЗД апарати, УЗ системи штучного інтелекту.

Шостий рік поспіль терапевтів та сімейних лікарів збирає VI терапевтична школа «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів», яку організовує кафедра терапії НМАПО імені П.Л. Шупика.

Проблеми діагностики й лікування хвороб органів травлення розглянули на симпозіумі від ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Продовження на стор. 36.

Почути. Побачити. Випробувати

У рамках Міжнародного медичного форуму відбулася міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO. Компанії на своїх стендах презентували повний спектр медичного обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення та інше. За словами учасників, зона експозиції — це гіпермаркет медичного обладнання, де можна швидко і безпомилково обрати для себе найкращий варіант.

Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO — майданчик, де виробники представили лікарські препарати, парафармацевтичну продукцію, медичні вироби. Також відвідувачі отримали можливість дізнатися про комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

Традиційно під час Форуму налагоджувалися бізнес-зв'язки, формувалися спільноти за інтересами, проводилися експертні консультації щодо використання обладнання в практиці.

XI Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації»

Продовження. Початок на стор. 35.



Фахівців служби екстреної медичної допомоги, медичних працівників бригад швидкої та невідкладної медичної допомоги, приймальних відділень лікарень зібрав **симпозіум «Актуальні питання екстреної медицини та медицини катастроф»**, який цього року проходив в online та offline форматі. У рамках **Школи екстреної медичної допомоги** пройшли майстер-класи, під час яких було розглянуто та продемонстровано на прикладах використання ультразвуку при невідкладних станах та в інтенсивній терапії дорослих, дітей (протокол POCUS, протоколи BLUE, FAST), особливості проведення протоколу TCCC та TECC, базову та спеціалізовану підтримку життя.

Напрямок «Хірургія, нейрохірургія об'єднув низку дуже цікавих заходів — **науково-практичні конференції «Інтервенційне лікування болю 2020»** і **«Діагностика та лікування захворювань стравоходу та стравохідно-шлункового переходу»**. Слухачі заходів отримали вичерпну інформацію про сучасні можливості хірургічного лікування раку стравоходу, особливості анестезіологічного

забезпечення операцій на стравоході, розглянули проблемні питання в хірургічному лікуванні гриж стравохідного отвору діафрагми, сучасні аспекти лікування ахалазії кардії, також обговорили такі питання, як стероїдні ін'єкції в лікуванні вертеброгенного болю, перирадикулярні ін'єкції під КТ-навігацією, нейромодуляція при хронічному болю: можливості та перспективи, ультразвукова навігація в медицині болю та багато інших питань.

Про нові технології в ортопедії та травматології розповіли на конференції спеціалісти ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України» (м. Харків).

На науково-практичній конференції **«Хірургічне лікування ушкоджень у ділянці ліктьового суглоба. Актуальні питання діагностики та лікування наслідків ушкоджень у ділянці гомілковостопного суглоба»** ділилися своїми знаннями представники ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».



Безліч питань, жваві дискусії, цікаві доповіді, сучасні методи лікування обговорювалися на **науково-практичній конференції до 100-річчя Національного інституту раку «Сучасна стратегія променевої діагностики та оцінки ефективності лікування найбільш розповсюджених злоякісних пухлин»**.

Актуальні та важливі питання розглянули на своїй **науково-практичній конференції «Сучасні тенденції в лікуванні онкозахворювань»** експерти Національного інституту раку.

Привернули увагу та залучили до гарячої дискусії акушерів і гінекологів представники ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ) на **науково-практичній конференції «Інноваційні підходи до збереження репродуктивного здоров'я жінок»**. Не менш цікавою була **науково-практична конференція «Вагітність і пологи високого ризику»** від кафедри акушерства і гінекології № 2 НМУ ім. О.О. Богомольця, у ході якої було розглянуто чимало актуальних питань.

Традиційно великою популярністю користувалася **Школа медсестринства**. Обов'язки медичної сестри, особливості підготовки спеціалістів із невідкладної медичної допомоги в медсестринстві, принципи надання домедичної допомоги травмованим у надзвичайних ситуаціях, практика гігієни рук в умовах пандемії — системні помилки, виявлення, наслідки та методи їх усунення, мінімізація ризиків передачі інфекцій при наданні медичної допомоги, COVID-19 як внутрішньолікарняна інфекція: ефективні методи профілактики — усі ці та безліч інших питань розглядалися в рамках школи. Також відбулася низка майстер-класів із надання домедичної допомоги травмованим та при раптовій зупинці серця.

Проведення наступного, XII Міжнародного медичного форуму планується 20-22 квітня 2021 року.

Дізнайтеся про все цікаве у світі медицини:

WWW.MEDFORUM.IN.UA



ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України на 2021 рік у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. +380(44) 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 — 420,00 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 463510050000026003636466100 в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 38391854
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: «Медична газета «Здоров'я України»,
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35
Телефон відділу передплати +380(44) 364-40-28(29),
e-mail: podpiska@health-ua.com

Отримувач платежу: ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»

Код ЄДРПОУ 38391854 П/р UA 463510050000026003636466100

Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади» (передплатний індекс — 37632)	12 місяців (2021 р.)	420,00

Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20__ р.

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

КВИТАНЦІЯ

Касир

Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20__ р.

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» або в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: ++380 (44) 364-40-28; поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123, електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – **35272**

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 150 грн
- на 3 місяці – 450 грн
- на 6 місяців – 900 грн
- на 12 місяців – 1800 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419790, UA633510050000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн,

на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн,

на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 525 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн,

на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн,

на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 630 грн,

на півріччя – 315 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн,

на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн,

на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн,

на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

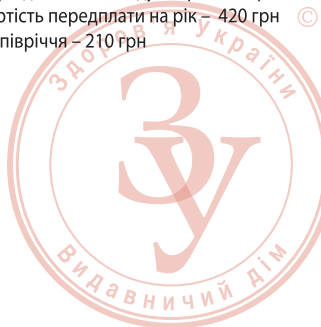
Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн

на півріччя – 210 грн



НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім «Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

Телефон відділу передплати

+38(044) 364-40-28,

e-mail: podpiska@health-ua.com,

www.health-ua.com

www.health-ua.com



ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

За підтримки: Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування; Міністерства охорони здоров'я України; Київської міської державної адміністрації.

Генеральний партнер: **Canon**
Офіційний партнер: **Інтернаціональний медичний форум**



МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВІПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

20–22 квітня 2021 року

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ

Організатори:



Виставковий Центр «КиївЕкспоПалаз»
Київська обл., с. Березівка
вул. Амстердамська, 1

ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	50	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	10 000	100	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:
☎ +38 (099) 532-40-35
@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресах:
☎ +38 (067) 427-38-86
@ marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

30-а Міжнародна медична виставка

Public Health

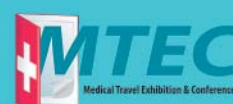
ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

6-8 ЖОВТНЯ 2021

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна



IX Міжнародна виставка та конференція медичного туризму



Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень



VII Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Організатори:



In partnership with ITE



Тел: +38 (044) 496 86 45
E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод **HU21**



Тожео*

інсулін гларгін 300 ОД/мл

Тожео СолоСтар знижує ризик гіпоглікемій порівняно з інсуліном деглюдек 100 ОД/мл в період титрації**1

за даними дослідження Bright



Частота випадків гіпоглікемії Період титрації

☀ У будь-який час доби
24 години



🌙 У нічний час
0:00 – 6:00



Дослідження BRIGHT. Мультицентрове, відкрите, пряме порівняльне дослідження ефективності та безпеки інсуліну гларгін 300 ОД/мл та інсуліну деглюдек 100 ОД/мл у інсулін-наївних пацієнтів із неконтрольованим цукровим діабетом 2 типу.

Інформація про препарат Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®)***

РП № UA/14720/01/01(Тожео СолоСтар), наказ МОЗ України №724 від 04.11.2015 з внесеними змінами від 08.10.2018, наказ МОЗ України № 1828.
Склад. Діюча речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину містить інсуліну гларгіну 10,91 мг, що еквівалентно 300 ОД, інсуліну гларгіну; 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 450 ОД, інсуліну гларгіну. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ A10A E04. **Фармакологічні властивості*.** Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, який має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчинний у кислому середовищі (рН=4) розчину препарату. Після введення у підшкірні тканини кислий розчин нейтралізується, що призводить до виникнення преципітату, з якого постійно вивільняється невелика кількість інсуліну гларгіну. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгіну, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знижують рівень глюкози в крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами та жировою тканиною, а також пригнічення утворення глюкози у печінці. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та протеоліз, одночасно посилюючи синтез білка. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози*.** Препарат Тожео СолоСтар є базальним препаратом інсуліну для введення один раз на добу у будь-який час доби, але бажано кожен день в один і той самий час. Схему введення препарату (дозу та час введення) слід підбирати згідно з індивідуальною відповіддю хворого на лікування. За необхідності пацієнти можуть вводити препарат Тожео СолоСтар в інтервалі до 3 годин до або після їхнього звичайного часу введення препарату. **Побічні реакції*.** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введеного інсуліну перевищує потребу у ньому. Метаболічні та аліментарні розлади – дуже часто ($\geq 1/10$): гіпоглікемія. Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини – часто ($\geq 1/100$ – $< 1/10$): ліпогіпертрофія, нечасто ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$): ліпоатрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення – часто ($\geq 1/100$ – $< 1/10$): реакції у місці ін'єкційного введення препарату; рідко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$): набряк. **Упаковка*.** № 1, № 3: по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку; по 1, 3 шприц-ручок в картонній коробці. Голки в упаковку не включені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

* В Україні зареєстрований як Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®)

** Період титрації: тижні 0-12

*** Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в Інструкції з медичного застосування препарату, затвердженій Наказом МОЗ України №724 від 04.11.2015 з внесеними змінами від 08.10.2018, наказ МОЗ України № 1828. РП № UA/14720/01/01.

1. Rosenstock J. et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. Diabetes Care. 2018 Oct;41(10):2147-2154

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату Тожео СолоСтар.

ТОВ "Санofi-Авентіс Україна". 01033, м. Київ, вул. Жиланська, 48-50А.
Тел.: +38 044 354 20 00, факс: +38 044 354 20 01

MAT-UA-2100024

SANOFI

BRIGHT