ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я України

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

№ 4 (36)
грудень 2016 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37632

Діабетологія

Тиреоїдологія

Метаболічні розлади

Член-корреспондент НАМН Украины
Борис Маньковский

Новая система обеспечения инсулином – для чего она нужна?

Читайте на сторінці **15**

Академик НАМН Украины
Николай Тронько

Открытие аутоантител к антигенам бета-клеток поджелудочной железы у человека – революционный этап в предсказании развития сахарного диабета 1 типа у «здорового» человека

Читайте на сторінці **18**

Доктор медичних наук
Наталія Зелінська

Дитяча ендокринологічна служба України сьогодні

Читайте на сторінці **22**

Доктор медичних наук, професор
Наталія Пашковська

Сучасні підходи до лікування гіпотиреозу у дорослих

Читайте на сторінці **37**

Доктор медичних наук, професор
Нонна Кравчун

Надлишкова маса тіла та ожиріння: стан проблеми, супутні захворювання, профілактичні заходи

Читайте на сторінці **40**

* В Україні зареєстрований як Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®).
** Лікування цукрового діабету у дорослих.
1. Тожео зареєстрований у США 25 лютого 2015. http://www.fda.gov/
2. Тожео зареєстрований у ЄС 26 квітня 2015. http://www.ema.europa.eu/ema/
3. Yki-Jarvinen H, et al. (Poster #946) presented at EASD, Vienna, September 15–19 2014. Available from: http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/19180. Date accessed: April 2015.
4. Riddle MC, et al. Diabetes Obes Metab. DOI: 10.1111/dom.12472. epub 2015.
5. Bergenstal R, et al. (Poster #949) presented at EASD, Vienna, September 15–19 2014. Available from: http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/18574. Date accessed: April 2015.
6. Yki-Jarvinen H, et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235–3243.
7. Becker RH, et al. Diabetes Care 2015;38(4): 637–643.
8. Ritzel R et al. (Poster #963) presented at EASD, Vienna, September 15–19 2014. Available from: http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/18908. Date accessed: April 2015.
9. Gerstein HC, et al. New Eng J Med 2012; 367: 319–328.

Інформація про препарат Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®). Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/14720/01/01 (Тожео СолоСтар), наказ МОЗ України № 724 від 04.11.2015. **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 А10А Е04. **Фармакологічні властивості***.** Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, що має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчинний у кислому середовищі (pH = 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 і 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, 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 і 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 в ньому потребу. Метаболічні та аліментарні розлади — дуже часто (1/10): гіпоглікемія. Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини — часто (1/100 — <1/10): ліпогіпертрофія; нечасто (1/1 000 — <1/100): ліпоатрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення — часто (1/100 — <1/10): реакції у місці ін'єкційного введення препарату; рідко (1/10 000 до <1/1 000): набряк. **Упаковка***.** № 1, № 3: по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку; по 1, 3 шприц-ручок у картонній коробці. Голки в упаковку не включені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

*** Інформацію подано скорочена. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції з медичного застосування лікарського засобу, затвердженій наказом МОЗ України № 724 від 04.11.2015. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений тільки для фахівців охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією з медичного застосування препарату.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилянська, 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01, www.sanofi.ua

SAUA.TJO.16.02.0072

Тожео®
інсулін гларгін 300 Од/мл
ДОЛАЮЧИ БАР'ЄРИ КОНТРОЛЮ 3-8

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

*Наклад із 15.08.2014 і 5000 електронних адрес (дата держреєстрації від 02.01.2012) .

Виходить 4 рази на рік

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ2015

МЕТФОРМІН…–
ОПТИМАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ[1]

Сіофор® — **переможець конкурсу Панацея "Препарат року 2015"[2]**

- **Зменшує продукцію глюкози печінкою[3]**
- **Сповільнює всмоктування глюкози в кишечнику[3]**
- **Покращує утилізацію глюкози тканинами[3]**
- **Понижує рівень загального холестерину, ХС ЛПНЩ та тригліцеридів[3]**
- **Покращує активність усіх відомих транспортерів глюкози[3]**

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ А10В А02.
Механізм дії. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:
1) зменшення продукування глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу;
2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращання захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.
Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортерів глюкози (GLUT).
Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукування інсуліну, тому не спричиняє гіперглікемію. Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах понижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.
Показання для Сіофору® 500 та 850: Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження.
Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.
Показання для Сіофору® 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла;
- як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.
- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.
Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.
Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома. Ниркова недостатність помірного (стадія IIIb) та тяжкого ступеня або порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 45 мл/хв або ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м2). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоксію тканин, наприклад, декомпенсована серцева недостатність або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.
Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту, металевий присмак у роті, метеоризм. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.
Виробник. Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. *Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.* Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.
Виробник.Сіофор® 500 та Сіофор® 850 – Берлін-Хемі АГ. *Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.* Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.
За детальною інформацією звертайтесь до інструкцій для медичного застосування препарату Сіофор, затверджених наказом МОЗ України №853 від 14.12.15. Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01

1. Адаптовано з: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A PatientCentered Approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes Diabetes Care, January 2015, Vol. 38 no., S140–S149.
2. Переможець в номінації «Препарат року» в АТС класі А10В Щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі Панацея, panaceja.ua.
3. Інструкція для медичного застосування препарату.

Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

UA_Siof_01_2016_V1_Print. Дата затвердження до друку: 03.02.2016.

Представництво в Україні – Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, **тел.:** (044) 494-3388, **факс:** (044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

А.В. Каминский, д.мед.н., ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев; **И.А. Киселева**, Киевский городской клинический эндокринологический центр

Метформин или все же... метформин?

История, мифы, реальность, новые механизмы действия, плейотропные эффекты и особенности применения

Несмотря на успехи, достигнутые в фармакологии и профилактической медицине, сахарный диабет (СД) остается одной из наиболее актуальных медицинских проблем, обусловленной значительной распространенностью этого заболевания в мировой популяции. Согласно данным Международной диабетической федерации за 2015 г. частота зарегистрированных случаев СД среди украинских граждан в возрасте 20-79 лет составляет 3,45% при среднем уровне распространенности в Европе и мире 8%, что говорит либо о хорошем здоровье украинцев (что маловероятно), либо о неудовлетворительной и несвоевременной диагностике заболевания.

В терапии СД используют больше 10 групп сахароснижающих препаратов – как классических, применяющихся в течение многих десятилетий (инсулины, бигуаниды, производные сульфонилмочевины), так и новых (агонисты глюкагоноподобного пептида 1 типа – ГПП-1, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа – ДПП-4, ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы – SGLT2), которые обладают еще не до конца ясным механизмом действия и вызывают сомнения у исследователей относительно безопасности их долгосрочного применения. Среди такого широкого спектра лекарственных средств эксперты многих авторитетных профильных ассоциаций рекомендуют большинству пациентов с СД 2 типа в качестве базовой терапии метформин как наиболее оптимальный сахароснижающий препарат.

Как известно, метформин (метформина гидрохлорид) является представителем группы бигуанидов. Он улучшает углеводный обмен у пациентов с СД 2 типа или предиабетом, снижает базальный и постпрандиальный уровни глюкозы в крови, способствует нормализации концентрации инсулина. Препарат обладает множеством положительных свойств, а его относительно незначительные недостатки с успехом корригируются клиницистами путем умелой терапевтической стратегии. Применение метформина позволяет снизить концентрацию глюкозы в крови на 20%, а содержание гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) – в среднем на 1,5% от исходного, что сопоставимо с эффектом производных сульфонилмочевины.

В настоящее время проводится ряд исследований с целью изучить кардио- и нейропротекторные свойства метформина, возможность использования препарата у женщин с гестационным диабетом, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), а также при неалкогольном стеатогепатозе и преждевременном половом созревании. Имеются данные о безопасности и пользе применения метформина у пациентов с циррозом печени, что обеспечивает повышение выживаемости.

Включение препаратов метформина в комбинированную схему терапии позволяет уменьшать вероятность микро- и макрососудистых осложнений СД и таким образом минимизировать возможные риски для здоровья.

Метформин включен в перечень жизненно важных лекарственных препаратов, утвержденный Всемирной организацией здравоохранения.

История препарата

Вещество метформин (диметилбигуанид) известно уже почти 100 лет – его впервые описали в 1922 г. Эмиль Вернер и Джеймс Белл. В 1929 г. ученые K.H. Slotta и R. Tschesche обнаружили сахароснижающее действие метформина в эксперименте на кроликах, отметив, что его действие было наиболее выраженным в сравнении с таковым других изучавшихся бигуанидов.

Метформин был получен из козлятника лекарственного (лат. Galega officinalis – галега лекарственная, козья рута, французская сирень) – многолетнего травянистого растения семейства бобовых, которое с XVII века использовали в странах Западной Европы в качестве жаропонижающего, противоглистного и мочегонного средства, а также для облегчения симптомов диабета. Основным биологически активным веществом козлятника является галегин – алкалоид, природный аналог метформина.

Французский диабетолог Жан Стерн изучал сахароснижающие свойства галегина, сходного по структуре с метформином, и стал первым исследователем, который попытался применить метформин в лечении СД у человека. В 1957 г. он опубликовал результаты своих исследований.

В 50-х гг. прошлого века филиппинский врач Эусебио Гарсия применял метформин в лечении гриппа. Он отметил, что препарат уменьшает уровень глюкозы в крови до минимального физиологического уровня, нетоксичен. В 1954 г. польский фармаколог Януш Супневский описал способность метформина реализовать противовирусное влияние на организм человека.

В 1958 г. первый препарат метформина поступил в продажу в Великобритании, затем он получил одобрение регуляторных органов Канады (1972) и США (1994) под названием Глюкофаг – «пожиратель глюкозы» (Bristol-Myers Squibb). С 1995 г. метформин стал доступен широкому кругу потребителей. Сегодня метформин находится в числе наиболее популярных и часто назначаемых средств в лечении СД 2 типа, он представлен в продуктовом портфеле многих фармацевтических компаний.

Механизмы действия

Метформин снижает уровни глюкозы в крови натощак (базальная гликемия) и после приема пищи (постпрандиальная гликемия). Он не стимулирует секрецию эндогенного инсулина, следовательно, не вызывает развития гипогликемии или гиперинсулинемии в отличие от других противодиабетических препаратов.

Молекулярные механизмы, лежащие в основе действия метформина, достаточно сложны и остаются предметом научных дискуссий.

Метформин не метаболизируется и выводится в неизменном виде с мочой. Данное средство реализует широкий спектр терапевтических эффектов (уменьшает концентрацию глюкозы и липидов в крови, характеризуется кардио-, нейро-, онко- и гепатопротекторной активностью и др.).

Подавление глюконеогенеза и гликогенолиза

Считается, что основной механизм действия метформина заключается в подавлении глюконеогенеза (образования глюкозы из молекул-предшественников в гепатоцитах) и гликогенолиза. У пациентов с СД 2 типа активность глюконеогенеза в 3 раза выше по сравнению с лицами с нормальным обменом глюкозы.

Снижение абсорбции глюкозы в кишечнике и гепатопротекторное действие

Метформин уменьшает всасывание глюкозы (примерно на 12%) и других простых углеводов (фруктозы, галактозы, маннозы) через кишечную стенку путем активации их метаболизма аналогично действию ингибиторов α–глюкозидазы. Поэтому у больных хроническим панкреатитом с нарушенной внешнесекреторной функцией, а также у пациентов, не соблюдающих предписанную им низкоуглеводную диету, процессы брожения в кишечнике протекают более активно, что сопровождается усиленным газообразованием и возможным послаблением стула. Следует предупреждать больных о возможности появления такой реакции и важности адекватного соблюдения диетических рекомендаций.

Метформин выводится из организма с мочой в неизмененном виде, поэтому наличие патологии печени не сказывается на элиминации препарата. Он нейтрален в отношении печени, а миф о какой-либо гепатотоксичности метформина несостоятелен. С другой стороны, благодаря уменьшению абсорбции фруктозы и других простых углеводов их концентрация в крови снижается, что предотвращает трансформацию фруктозы в триглицериды, в первую очередь в гепатоцитах. Это препятствует дальнейшему прогрессированию стеатогепатоза (гепатопротекция), снижает накопление жира в печени, что позволяет применять метформин у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

НАЖБП и СД 2 типа часто ассоциированы на фоне нескольких факторов риска – неправильного питания, воспаления и цитокиновой агрессии, а также внутриклеточного оксидативного стресса. Существующие рекомендации по лечению НАЖБП предусматривают снижение избыточной массы тела, соблюдение низкокалорийной диеты и выполнение физических упражнений. В качестве первой линии фармакотерапии у пациентов без СД используют витамин Е. Больным СД назначают терапию метформином без витамина Е, и эффективность такой терапии была подтверждена клинической практикой.

Имеется ряд доказательств химиопрофилактического воздействия метформина у больных СД с хроническими заболеваниями печени в отношении снижения уровней заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой и холангиокарциномой. Отмечены хороший профиль безопасности препарата и увеличение выживаемости пациентов с циррозом печени; терапия препаратами метформина целесообразна у больных СД в сочетании с патологией печени с целью предотвращения риска возникновения гепатоцеллюлярной карциномы.

Улучшение чувствительности к инсулину

У пациентов с СД 2 типа, предиабетом, избыточной массой тела, ожирением, метаболическим синдромом, у женщин с СПКЯ имеет место инсулинорезистентность (снижение чувствительности клеточных рецепторов к действию инсулина), которая ассоциируется с сердечно-сосудистыми рисками. На фоне применения препаратов метформина происходит постепенное улучшение тканевой чувствительности к этому гормону, что способствует увеличению периферического поглощения глюкозы (путем активации и фосфорилирования глюкозных транспортеров GLUT-4), а также уменьшению многих рисков для здоровья, в том числе вероятности наступления фатальных сердечно-сосудистых катастроф.

Стимуляция АМФ-активируемой протеинкиназы

У больных СД 2 типа наблюдается снижение активности АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) – печеночного фермента, который играет важную роль в инсулиновой сигнальной системе, обеспечении клеточного энергетического баланса, метаболизме глюкозы и жиров в нормальных и атипичных клетках.

Назначение метформина таким больным активизирует цитозольную АМФК, благодаря чему ингибируется глюконеогенез в печени. Активация АМФК необходима также для увеличения экспрессии белка SHP, подавляющего экспрессию участвующих в глюконеогенезе фосфоенолпируваткарбоксикиназы и глюкозо-6-фосфатазы. Данный фермент участвует в синтезе GLUT-4 на плазматической мембране, в результате чего происходит инсулиннезависимое поглощение глюкозы.

Таким образом, АМФК блокирует высвобождение глюкозы и свободных жирных кислот (СЖК) гепатоцитами, способствует ее поглощению скелетными мышцами. Общий фармакологический эффект активации АМФК в печени включает в себя стимуляцию окисления жирных кислот с ингибированием синтеза холестерина и триглицеридов.

Влияние на инкретиновую систему

Инкретиновая система кишечника состоит из K-клеток двенадцатиперстной и тощей кишки (проксимальный отдел), а также L-клеток, диффузно рассредоточенных в дистальных отделах. K-клетки в ответ на поступившие питательные вещества (глюкозу и СЖК) синтезируют глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) – главный и мощный стимулятор L-клеток, которые секретируют проглюкагон, структурно схожие глюкагоноподобные пептиды (энтероглюкагон) 1 (ГПП-1) и 2 типа (ГПП-2). Ненасыщенные жирные кислоты оказались более мощными стимуляторами секреции инкретинов в сравнении с насыщенными.

С одной стороны, ГПП-1 стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы – ПЖ (обеспечивает 70% выброса инсулина), а с другой – обеспечивает ряд дополнительных эффектов: снижает аппетит, тем самым способствуя уменьшению массы тела, и концентрацию лептина в крови. Кроме того, ГПП-1 ингибирует секрецию глюкагона, подавляет глюконеогенез. Сразу же после поступления в кровоток ГПП-1 начинает разрушаться (период полураспада составляет <2 мин) ферментом ДПП-4.

Следует учесть, что при СД 2 типа имеется прогрессирующее снижение секреции ГПП-1 и выраженный дефицит ГПП-2. Высокие уровни СЖК у таких больных индуцируют апоптоз различных типов клеток, в том числе ГПП-секретирующих, за счет активации перекисного окисления липидов.

Прием препаратов метформина значительно увеличивает циркулирующие уровни ГПП-1, хотя механизм такого действия пока неизвестен.

Особенности фармакокинетики препаратов метформина

В настоящее время доступны несколько разновидностей метформина:

- немедленного высвобождения (IR) – быстрая абсорбция в пищеварительном тракте, продолжительность действия <12 ч; давно и часто назначаемый; максимальная доза 2550-3000 мг/сут;
- продленного высвобождения (ER или XR) – пик через 4,2 ч; продолжительность действия <18-20 ч; в некоторой степени меньшая частота гастроинтестинальных побочных эффектов; максимальная доза 1500 мг/сут;
- замедленного высвобождения (DR) – новая форма препарата, отсутствующая в Украине; поздняя абсорбция в пищеварительном тракте; суточный профиль >24 ч; меньшая частота гастроинтестинальных побочных эффектов; улучшенная секреция ГПП-1; аналогичная эффективность при использовании более низких доз; меньшая системная экспозиция; лучшая безопасность при почечной недостаточности.

Продолжение на стр. 10.

МЕТАМАКС

(МЕТАМАХ)

Мельдоній

- Оптимізує споживання кисню[1]
- Збільшує толерантність до фізичного навантаження[1]
- Покращує якість життя в період одужання[1]

Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату (мельдонію) – 100 мг.
Капсули. 1 капсула містить 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату (мельдонію) – 250 мг.

[1]Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Метамакс.
Показання. У комплексній терапії таких захворювань: захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA **I–III** функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. Гемофтальм і крововиливи у сітківку, тромбоз центральної вени сітківки та її гілок, ретинопатії. Знижена працездатність, фізичне перевантаження. Абстинентний синдром при хронічному алкоголізмі. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до мельдонію та/або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; підвищення внутрішньочерепного тиску; органічні ураження центральної нервової системи; тяжкі порушення функції печінки та/або нирок, тяжка печінкова та/або ниркова недостатність. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати внутрішньовенно або внутрішньо. Захворювання серця та судинної системи; порушення мозкового кровообігу. Доза становить 500–1000 мг (5–10 мл) на добу. Максимальна добова доза становить 1000 мг. Тривалість курсу лікування 4–6 тижнів. Курс лікування можливо повторити 2–3 рази на рік. **Побічні реакції.** Алергічні реакції, підвищена чутливість, включаючи алергічний дерматит. Головні болі, парестезії, тремор. Серцебиття, тахікардія, фібриляція передсердь, аритмія. Підвищення/зниження артеріального тиску. Втрата апетиту, нудота, блювання, метеоризм та інші. Упаковка. По 5 мл в ампулі; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки в пачці. По 10 капсул у контурній чарунковій упаковці; по 4 контурні чарункові упаковки в пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р. п. № UA/3572/02/01, № UA/3572/01/01. Наказ МОЗ України № 687 від 21.10.2015 р., № 661 від 09.10.2015 р.

Інформація для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Метамакс.
ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. www.darnitsa.ua

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

Cefamadar

Цефамадар

Природне схуднення

- Натуральний препарат для зниження ваги
- Природним шляхом зменшує відчуття голоду
- Добре переноситься без ефекту звикання
- Підходить для тривалого курсу лікування
- Простий режим застосування

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефамадар

Склад: 1 таблетка містить тритурацію Мадара (Madar trit.) D4 250 мг. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при ожирінні. Код АТС А08А А11. Показання для застосування. Терапія надлишкової маси тіла, зумовленої аліментарним ожирінням. Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям віком від 12 років по 1 таблетці 1 - 3 рази на добу. Діти у віці 3 - 6 років по 1 таблетці 1 раз на добу, діти у віці від 6 до 12 років по 1 таблетці 1 - 2 рази на добу. Побічна дія. Не виявлена. На початку лікування гомеопатичним препаратом симптоми наявного захворювання можуть тимчасово погіршати (посилення апетиту), що не потребує відміни препарату. Але якщо такі явища не зникають, слід припинити прийом препарату. Протипоказання. Цей препарат не можна призначати дітям віком до 3 років та при гіперчутливості до компонентів препарату.

Р.п.: №UA/5850/01/01.

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Основные положения клинического руководства AACE/ACE-2016 по ведению пациентов с ожирением

Тучность сама по себе не является болезнью, но выступает предвестником других заболеваний.
Гиппократ

Частота ожирения резко возросла за последние 30 лет, что создало глобальную проблему для национального здравоохранения. По оценкам экспертов, примерно 500 млн взрослых людей во всем мире страдают ожирением, при этом уровень его распространенности среди детей и подростков увеличивается огромными темпами. В свою очередь, влияние ожирения на риск развития других заболеваний, смертность и расходы на здравоохранение сложно переоценить. Подсчитано, что медицинские затраты на одного пациента с ожирением в среднем на 3559 долларов в год больше по сравнению с человеком соответствующего возраста без ожирения.

Высочайшая актуальность проблемы ожирения и в то же время недостаточные успехи в борьбе с ним подтолкнули экспертов Американской ассоциации клинических эндокринологов **(AACE)** и Американской коллегии эндокринологии (ACE) признать ожирение хроническим заболеванием и разработать современные научно обоснованные клинические рекомендации по ведению таких пациентов. Следует отметить, что это самое подробное на сегодня руководство по данной проблеме в мире. В ходе его создания было проанализировано огромное количество научных и клинических данных, причем качество примерно 85% из них было оценено как высокое.

С основными рекомендациями экспертов AACE и ACE предлагаем ознакомиться нашим читателям. Обратите внимание, что в скобках указаны класс рекомендаций (по убыванию силы – от A до D) и уровень доказательств, которые были взяты за основу (по убыванию качества – от 1 до 4).

Каковы основные рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с ожирением?

• Основной целью лечения пациентов с ожирением должно быть улучшение состояния их здоровья посредством предотвращения или лечения связанных с весом осложнений (что достигается с помощью снижения массы тела), но не потеря веса сама по себе (класс D).

• Оценка наличия у пациента осложнений, связанных с весом, или риска их развития является одним из важнейших компонентов комплексного подхода к ведению лиц с ожирением; они должны быть обязательно рассмотрены при принятии клинических решений и разработке терапевтического плана по снижению веса (класс D).

Как следует определять степень ожирения в клинической практике?

• Все взрослые лица должны ежегодно проходить скрининг на наличие ожирения посредством определения индекса массы тела (ИМТ). В большинстве популяций показатель ИМТ ≥25 кг/м^2 следует использовать в качестве критерия необходимости дальнейшей оценки пациента на предмет наличия избыточного веса или ожирения (класс A; уровень 2).

• ИМТ следует использовать для подтверждения наличия избытка жировой ткани и классификации пациентов на лиц, имеющих избыточный вес (ИМТ 25-29,9 кг/м^2) или ожирение (ИМТ ≥30 кг/м^2), но обязательно с учетом возраста, пола, этнической принадлежности, водного баланса, состояния мускулатуры. В дополнение к ИМТ необходимы клиническая оценка пациента и здравый смысл, особенно у спортсменов и лиц с саркопенией (класс A; уровень 2).

• Другие методы оценки количества жировой ткани (например, биоэлектрический импеданс, водная и воздушная плетизмография, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) могут быть использованы по усмотрению клинициста, если ИМТ и результаты физикального обследования сомнительны и требуют дополнительной оценки (класс C, уровень 2). Однако клиническая ценность этих методов ограничена из-за низкой доступности, высокой стоимости и недостатка научных данных для определения валидных точек отсечения (класс B; уровень 2).

• Окружность талии необходимо измерять у всех пациентов с ИМТ<35 кг/м^2 в качестве одного из компонентов оценки риска развития или наличия связанных с ожирением осложнений (класс A; уровень 2). Во многих популяциях окружность талии ≥94 см у мужчин и ≥80 см у женщин следует рассматривать как фактор риска и признак абдоминального ожирения. В США и Канаде таковыми признаны показатели ≥102 см для мужчин и ≥88 см для женщин (класс A; уровень 2).

• В странах Южной, Юго-Восточной и Восточной Азии в качестве критерия наличия избыточного веса у взрослых лиц следует использовать показатель ИМТ ≥23 кг/м^2 (класс B; уровень 2).

• Региональные и этнические особенности имеет и показатель окружности талии. Так, в странах Южной, Юго-Восточной и Восточной Азии фактором риска и критерием наличия абдоминального ожирения считают окружность талии у мужчин ≥85 см и у женщин ≥74-80 см (класс B; уровень 2).

Предоставляет ли ИМТ или другие методы оценки ожирения достаточную информацию о влиянии избыточного веса на здоровье пациента?

• ИМТ и другие антропометрические показатели не являются самодостаточными критериями оценки влияния избытка жировой ткани на состояние здоровья, поэтому необходимо клиническое обследование всех тучных пациентов на предмет наличия у них осложнений, связанных с избыточным весом (класс A; уровень 2).

• В дальнейшем такое обследование необходимо периодически повторять (класс A; уровень 2).

Является ли снижение веса эффективным для сокращения риска развития диабета, например у лиц с предиабетом или метаболическим синдромом?

• Лицам с высоким риском развития сахарного диабета 2 типа (например, при наличии избыточной массы тела либо ожирения в сочетании с метаболическим синдромом и/или предиабетом) с целью предупреждения его развития следует рекомендовать модификацию образа жизни, включающую здоровое питание со сниженной калорийностью и повышение физической активности за счет как аэробных, так и силовых упражнений (класс A; уровень 1). Главной целью должно стать снижение массы тела на 10% (класс B; уровень 2).

• У пациентов с риском развития сахарного диабета 2 типа стоит рассмотреть медикаментозную поддержку в виде фентермина/топирамата ER, лираглутида 3 мг или орлистата; она должна быть использована, когда это необходимо, для достижения 10% потери веса в сочетании с модификацией образа жизни (класс A; уровень 1).

• Противодиабетические препараты, такие как метформин, акарбоза и тиазолидиндионы, можно рассматривать у отдельных пациентов высокого риска с предиабетом, у которых недостаточно успешны модификация образа жизни и препараты для снижения веса и сохраняется нарушенная толерантность к глюкозе (класс A; уровень 1).

Является ли снижение веса эффективным в лечении сахарного диабета 2 типа? Какая потеря веса требуется?

• Пациентам с избыточной массой тела или ожирением и сахарным диабетом 2 типа следует рекомендовать модификацию образа жизни для достижения потери веса от 5 до 15% или более по мере необходимости, чтобы добиться снижения уровня HbA1c до целевого (класс A; уровень 1). Мероприятия, направленные на уменьшение массы тела, следует рассматривать вне зависимости от продолжительности и тяжести сахарного диабета 2 типа, как у пациентов с недавно диагностированным диабетом, так и у больных с длительным анамнезом болезни, принимающих несколько сахароснижающих препаратов (класс A; уровень 1).

• Препараты для снижения веса следует рассматривать как дополнение к модификации образа жизни у всех пациентов с сахарным диабетом 2 типа и назначать их по мере необходимости для достижения потери веса, достаточной для улучшения гликемического контроля, уровня липидов крови и артериального давления (класс A; уровень 1).

• У пациентов с ожирением (ИМТ ≥30 кг/м^2) и сахарным диабетом, которые не смогли достичь целевых уровней гликемии, липидов и артериального давления с помощью модификации образа жизни и препаратов для снижения веса, могут быть рассмотрены бариатрические вмешательства, предпочтительно желудочное

Продолжение на стр. 8.

АЛГОРИТМ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ОЖИРЕНИЕМ

Обращение пациента	Положительные результаты скрининга на наличие избыточного веса или ожирения: ИМТ ≥25 кг/м^2 (≥23 кг/м^2 в некоторых этнических группах)	Наличие связанных с ожирением болезней или осложнений, на течение которых можно повлиять с помощью уменьшения веса		
Диагноз – **Обследование**	• Анамнез • Физикальное обследование • Лабораторные анализы • Выявление осложнений, связанных с весом • Анамнез ожирения: динамика веса с возрастом, образ жизни, предыдущие вмешательства			
Диагноз – **Антропометрический диагноз**	• Убедитесь, что повышенный ИМТ отражает избыток жировой ткани • Измерьте окружность талии, чтобы оценить кардиометаболический риск			
Диагноз – **Клинический диагноз**	ИМТ кг/м^2			
	<25 Нормальный вес <23 в некоторых этнических группах Окружность талии меньше региональной/ этнической верхней границы нормы	25-29,9 избыточный вес | ≥30 ожирение		
		Наличие связанных с ожирением осложнений		
		Отсутствие	Легкие или умеренные	Тяжелые
Диагностические категории	Нормальный вес (нет ожирения)	**Стадия 0** Отсутствие осложнений Избыточный вес - ИМТ 25-29,9 Ожирение - ИМТ ≥30	**Стадия 1** Одно или более осложнений от легкой до умеренной степени тяжести, на которые можно эффективно влиять с помощью умеренной потери веса ИМТ ≥25	**Стадия 2** Как минимум одно серьезное осложнение или осложнение, требующее более агрессивной потери веса для эффективного лечения ИМТ ≥25
Уровень профилактики хронических заболеваний и цели лечения	**Первичная** Предупредить избыточный вес/ ожирение	**Вторичная** Предотвратить прогрессивное увеличение веса или добиться снижения веса, чтобы предупредить осложнения	**Третичная** Добиться снижения веса, достаточного для смягчения осложнений, и предотвратить дальнейшее ухудшение ситуации	
Лечение на основании клинической оценки	• План здорового питания • Физическая активность • Формирование сознательного отношения к здоровью • Изменение среды	• Модификация образа жизни/поведенческая терапия • Рассмотреть фармакотерапию, если модификация образа жизни недостаточно эффективна	• Модификация образа жизни/поведенческая терапия • Рассмотреть фармакотерапию (ИМТ ≥27)	• Модификация образа жизни/поведенческая терапия • Добавить фармакотерапию (ИМТ ≥27) • Рассмотреть бариатрическую хирургию (ИМТ ≥35)
Наблюдение	• После достижения плато в снижении массы тела необходимо повторно оценить осложнения, связанные с весом. Если целевые показатели контроля не достигнуты, то терапия, направленная на снижение веса, должна быть усилена или следует использовать конкретные меры по воздействию на осложнения. • Ожирение является хроническим заболеванием и диагностическая категория не может быть статичной, поэтому пациенты требуют постоянного наблюдения, переоценки и длительного лечения.			

Основные положения клинического руководства AACE/ACE-2016 по ведению пациентов с ожирением

Продолжение. Начало на стр. 7.

шунтирование по Ру (Roux-en-Y), рукавная гастрэктомия или билиопанкреатическое шунтирование (класс В; уровень 1).

• У пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа предпочтительны сахароснижающие препараты, нейтральные в отношении массы тела или приводящие к ее снижению, однако врачи не должны воздерживаться от назначения инсулина или других препаратов, когда это необходимо для достижения целевого уровня гликозилированного гемоглобина (класс А; уровень 2).

Является ли снижение веса эффективным в лечении дислипидемии? Какая потеря веса требуется?

• Пациентам с избыточной массой тела или ожирением и дислипидемией (повышенный уровень триглицеридов и сниженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности) следует рекомендовать модификацию образа жизни для достижения потери веса от 5 до 15% или более по мере необходимости, чтобы добиться достижения целевых уровней липидемии (класс А; уровень 1). Модификация образа жизни должна включать в себя программу физической активности и план здорового питания с уменьшенным содержанием калорий, минимизацией употребления сахара и рафинированных углеводов, избеганием транс-жиров, ограничением употребление алкоголя, повышением потребления клетчатки (класс В; уровень 1).

• У пациентов с избыточной массой тела или ожирением и дислипидемией следует рассматривать назначение препаратов для снижения веса в дополнение к модификации образа жизни, когда это необходимо для достижения целевых уровней липидов (класс А; уровень 1).

Является ли снижение веса эффективным в лечении артериальной гипертензии? Какая потеря веса требуется?

• Пациентам с избыточной массой тела или ожирением и артериальной гипертензией следует рекомендовать модификацию образа жизни для достижения потери веса от 5 до 15% или более по мере необходимости для достижения целевого уровня артериального давления; модификация образа жизни подразумевает ограничение калорийности и регулярную физическую активность (класс А; уровень 1).

• У пациентов с избыточной массой тела или ожирением и артериальной гипертензией следует рассматривать назначение препаратов для снижения веса в дополнение к модификации образа жизни, когда это необходимо для достижения целевого уровня артериального давления (класс А; уровень 1).

• Пациентам с артериальной гипертензией при необходимости бариатрической хирургии должны быть рекомендованы желудочное шунтирование по Ру или рукавная гастрэктомия, если нет противопоказаний, в связи с более высокой долгосрочной эффективностью в отношении снижения веса и достижения ремиссии артериальной гипертензии, чем после лапароскопического регулируемого бандажирования желудка (класс В; уровень 1).

Является ли снижение веса эффективным в лечении и профилактике сердечно-сосудистой патологии? Какая потеря веса требуется?

• На основании имеющихся сегодня данных снижение веса не может быть рекомендовано с единственной целью профилактики сердечно-сосудистых событий или продления жизни, хотя некоторые данные свидетельствуют о том, что значительное снижение веса с помощью бариатрической хирургии может уменьшить смертность (класс В; уровень 2). Исследования по изучению влияния медикаментозной терапии ожирения на кардиоваскулярные исходы в качестве первичной конечной точки в настоящее время проводятся или планируются.

• На основании имеющихся сегодня данных снижение веса не может быть рекомендовано с единственной целью предупреждения сердечно-сосудистых событий или продления жизни у больных сахарным диабетом (класс В; уровень 1). Исследования по изучению влияния медикаментозной терапии ожирения на кардиоваскулярные исходы в качестве первичной конечной точки у этой категории пациентов в настоящее время проводятся или планируются.

Является ли модификация образа жизни/поведенческая терапия эффективной в коррекции избыточной массы тела и ожирения?

• Для пациентов с избыточным весом или ожирением должна быть составлена структурированная программа по изменению образа жизни, включающая рекомендации по здоровому питанию, физической активности и поведенческие вмешательства (класс А; уровень 1).

Калорийность и состав рациона питания

• Снижение калорийности рациона должно быть основным компонентом программы модификации образа жизни, направленной на снижение веса (класс А; уровень 1).

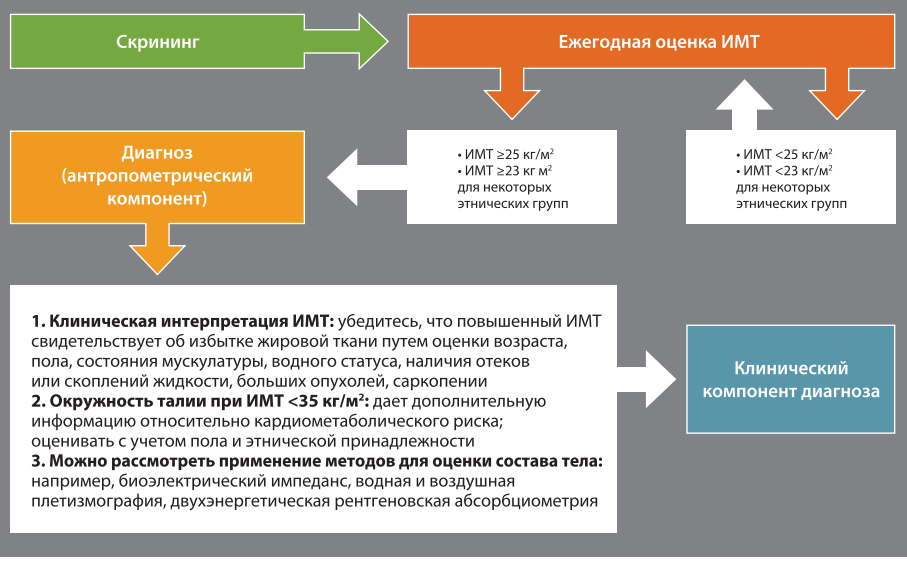
• Хотя макронутриентный состав пищи (содержание белков, жиров, углеводов) оказывает меньшее воздействие на потерю веса, чем степень приверженности диетическим рекомендациям, изменение макронутриентного состава может быть рассмотрено в определенных популяциях пациентов с целью повышения приверженности, нормализации пищевого поведения, снижения веса, уменьшения воздействия факторов риска, улучшения метаболического профиля и/или клинических исходов (класс А; уровень 1).

Физическая активность

• В качестве компонента программы по модификации образа жизни пациентам с избыточным весом или ожирением следует рекомендовать аэробные тренировки; оптимальным является постепенное увеличение длительности и интенсивности физических упражнений, а конечная цель составляет ≥150 мин/нед умеренной физической нагрузки, разделенных на 3-5 занятий в течение недели (класс А; уровень 1).

• Пациентам с избыточным весом или ожирением, получающим лечение для снижения веса, следует также рекомендовать силовые упражнения, которые способствуют потере жировой ткани при сохранении мышечной; целью должны быть силовые занятия от 2 до 3 раз в неделю в режиме одиночных подходов для каждой большой группы мышц (класс А; уровень 1).

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ ДИАГНОСТИКИ ОЖИРЕНИЯ



КЛИНИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ ДИАГНОСТИКИ ОЖИРЕНИЯ

Пациенты с избыточным весом или ожирением (антропометрический компонент)	Кандидаты для терапии, направленной на снижение веса	Пациенты со связанными с весом заболеваниями или осложнениями (клинический компонент)
Пациенты с ИМТ ≥25 кг/м² (или ≥23 кг/м² в некоторых этнических группах) и избытком жировой ткани	Оценить наличие связанных с весом осложнений →	Предиабет
		Метаболический синдром
		Сахарный диабет 2 типа
		Дислипидемия
		Артериальная гипертензия
		Сердечно-сосудистые заболевания
		Неалкогольная жировая болезнь печени
		Синдром поликистозных яичников
		Женское бесплодие
		Мужской гипогонадизм
		Синдром обструктивного апноэ сна
		Астма/гиперактивность дыхательных путей
		Остеоартроз
		Стрессовое недержание мочи
		Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
		Депрессия
	← Оценить на наличие избыточного веса или ожирения	

МОДИФИКАЦИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ

План питания	Физическая активность	Поведение
• Низкокалорийный здоровый план питания • Дефицит ~ 500-750 ккал в день • Индивидуализированный на основе личных предпочтений и культуральных традиций • Могут быть рекомендованы диеты: средиземноморская, DASH (диета при артериальной гипертензии), с низким содержанием углеводов, с низким содержанием жира, волюметрическая, с высоким содержанием белка, вегетарианская • Заменители питания • Очень низкокалорийная диета может быть рассмотрена у отдельных пациентов и требует медицинского наблюдения Члены команды: диетолог, инструктор по здоровому образу жизни	• Произвольная постепенно увеличивающаяся аэробная физическая активность до >150 минут/неделю, разделенных на 3-5 отдельных занятий • Силовые упражнения: 2-3 раза в неделю в режиме одиночных подходов для каждой большой групп мышц • Минимизация сидячего образа жизни • Индивидуализировать программу, основываясь на предпочтениях пациента и его физических ограничениях Члены команды: тренер, инструктор по физической активности, специалист по лечебной физкультуре	Любое количество пунктов по необходимости: • Самоконтроль (прием пищи, физические упражнения, вес) • Постановка целей • Образование (консультации, групповые занятия, дистанционные технологии) • Стратегии решения проблем • Стимульная регуляция поведения • Поведенческие контракты • Уменьшение стресса • Психологическая оценка, консультирование и лечение при необходимости • Когнитивная реструктуризация • Мотивационное интервьюирование • Мобилизация структур социальной поддержки Члены команды: инструктор по здоровому образу жизни, бихевиоральный терапевт, медицинский психолог, психиатр

КОГДА НАЧИНАТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИЮ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ВЕСА

Инициировать модификацию образа жизни	Инициировать медикаментозную терапию для снижения веса в дополнение к модификации образа жизни
1. Отсутствие осложнений. У пациентов с избыточной массой тела или ожирением, которые не имеют клинически значимых осложнений, связанных с весом (вторичная профилактика)	**1. Отсутствие результата от модификации образа жизни.** Необходимо добавить медикаментозную терапию пациентам с прогрессивным увеличением веса или тем, кто не достиг уменьшения тяжести связанных с весом осложнений.
2. Легкие и умеренные осложнения • Пациенты с легкими или умеренными осложнениями, связанными с весом, когда модификация образа жизни предположительно может обеспечить достаточную для смягчения осложнений потерю веса (третичная профилактика) • Примечание: у этих пациентов на усмотрение врача может быть сразу инициирована медикаментозная терапия для снижения массы тела	**2. Восстановление веса на фоне модификации образа жизни.** Добавить медикаментозную терапию пациентам с избыточной массой тела (ИМТ 27-29,9 кг/м²) или ожирением, у которых после первоначального успеха в снижении веса с помощью модификации образа жизни вес масса тела снова увеличилась.
	3. Наличие осложнений, связанных с весом. Инициировать медикаментозную терапию одновременно с модификацией образа жизни у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ 27-29,9 кг/м²) или ожирением, которые имеют связанные с весом осложнения, особенно тяжелые, с целью достижения потери веса, достаточной для смягчения осложнений (третичная профилактика).

• У всех пациентов с избыточной массой тела или ожирением следует поощрять любое расширение активного досуга с целью минимизации сидячего образа жизни (класс А; уровень 1).

• План физической активности должен быть индивидуализирован с учетом возможностей и предпочтений пациента, а также проблем со здоровьем и физических ограничений (класс С; уровень 4).

• Для индивидуализации плана физической активности и улучшения результатов стоит привлекать специалистов по лечебной физкультуре или сертифицированных тренеров (класс А; уровень 1).

Поведенческие вмешательства

• Модификация образа жизни у пациентов с избыточной массой тела или ожирением должна включать в себя поведенческие вмешательства, которые повышают приверженность рекомендациям по низкокалорийному питанию и повышению физической активности. Поведенческие вмешательства могут включать: самоконтроль веса, приема пищи и физической активности; четкую и разумную постановку целей; обучение по вопросам контроля веса, питания и физической активности; индивидуальные консультации и групповые занятия; стимульную регуляцию поведения; системный подход к решению проблем; снижение стресса; когнитивную реструктуризацию (то есть когнитивно-поведенческую терапию); мотивационное интервьюирование; поведенческие контракты; психологическое консультирование; мобилизацию структур социальной поддержки (класс А; уровень 1).

• Для эффективной реализации указанных мероприятий задействуется междисциплинарная команда, которая включает диетологов, медсестер, преподавателей, инструкторов по физической активности или тренеров, клинических психологов (класс С; уровень 4). Психологи и психиатры должны участвовать в ведении пациентов с расстройствами пищевого поведения, депрессией, тревогой, психозами и другими психическими проблемами, которые могут снизить эффективность мероприятий по модификации образа жизни (класс В; уровень 2).

• Поведенческие вмешательства и психологическая поддержка должны быть усилены, если пациенты не достигают снижения веса на 2,5% в течение первого месяца лечения, так как раннее уменьшение массы тела является ключевым предиктором успеха в долгосрочной перспективе (класс А; уровень 1). Поэтапная поведенческая терапия должна включать обучение навыкам решения проблем и оценку результатов (класс А; уровень 1).

• Поведенческие вмешательства должны учитывать этнические, культуральные, социально-экономические и образовательные характеристики пациента (класс В; уровень 2).

Является ли медикаментозная терапия эффективной в лечении избыточного веса и ожирения?

• Фармакотерапию избыточного веса и ожирения следует использовать только в качестве дополнения к модификации образа жизни, но не в одиночку (класс А; уровень 1).

• Добавление фармакотерапии обеспечивает более выраженную потерю веса и лучшее сохранение результата по сравнению с применением только модификации образа жизни (класс А; уровень 1).

• Одновременное начало модификации образа жизни и фармакотерапии следует рассматривать у пациентов со связанными с весом осложнениями, которые могут быть уменьшены с помощью снижения веса (класс А; уровень 1).

• Медикаментозная терапия должна быть предложена пациентам с ожирением, когда потенциальные выгоды в отношении их хронического заболевания перевешивают риски (класс А; уровень 1).

• Краткосрочное лечение (3-6 мес) с использованием препаратов для снижения веса не продемонстрировало долгосрочных преимуществ в отношении состояния здоровья и на основании научных доказательств не может быть рекомендовано для рутинного применения (класс В; уровень 1).

• При выборе оптимального для каждого пациента препарата для снижения веса врачи должны учитывать их различия в эффективности, побочные эффекты, предостережения и противопоказания, наличие осложнений у пациента и анамнез. Эти факторы являются основой для индивидуализированной фармакотерапии ожирения. На основании имеющейся сегодня доказательной базы не может быть рекомендован общий иерархический алгоритм выбора препарата для снижения веса, который был бы применим ко всем пациентам (класс А; уровень 1).

• Клиницисты и пациенты с ожирением должны иметь доступ ко всем утвержденным лекарственным препаратам для снижения веса с целью обеспечения безопасной и эффективной индивидуализации фармакотерапии (класс D).

• Комбинации лекарств, утвержденных FDA для снижения веса, следует использовать только в порядке, утвержденном FDA (класс А; уровень 1) или при наличии достаточных данных о безопасности и эффективности таких сочетаний (класс D).

Является ли бариатрическая хирургия эффективной в лечении ожирения?

• Пациенты с ИМТ ≥40 кг/м^2 без сопутствующих медицинских проблем и чрезмерного риска, связанного с операцией, должны иметь право на проведение бариатрического вмешательства (класс А; уровень 1).

• Пациенты с ИМТ ≥35 кг/м^2 и одним или более тяжелым осложнением, связанным с ожирением (сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, синдром ожирения-гиповентиляции, неалкогольная жировая болезнь печени или неалкогольный стеатогепатит, идиопатическая внутричерепная гипертензия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, бронхиальная астма, хроническая венозная недостаточность, тяжелое недержание мочи, тяжелый артроз), или же со значительным ухудшением качества жизни также могут быть кандидатами для проведения бариатрической операции.

• Бариатрическое вмешательство может быть также рассмотрено у пациентов с ИМТ от 30 до 34,9 кг/м^2 с сахарным диабетом или метаболическим синдромом, хотя в настоящее время данные по этому контингенту пациентов пока еще ограничены и отсутствуют сведения о долгосрочной эффективности такого подхода.

• Независимо от ИМТ пока нет достаточных доказательств для рекомендации бариатрического вмешательства с целью только гликемического контроля, только снижения уровня липидов или только сокращения риска сердечно-сосудистых заболеваний (класс D).

• Все пациенты должны пройти предоперационную оценку на предмет наличия осложнений, связанных с ожирением, при этом особое внимание следует направить на состояния, которые могут оказать влияние на принятие решения относительно проведения бариатрической операции или могут улучшиться в результате снижения веса после вмешательства (класс А; уровень 1).

Подготовила ***Наталья Мищенко***

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

О.Я. Бабак, д.мед.н., професор, Харківський національний медичний університет

Г.М. Бутенко, д.мед.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

Б.М. Венцківський, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Ю.В. Вороненко, д.мед.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

С.І. Герасименко, д.мед.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

Ф.С. Глумчер, д.мед.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

І.І. Горпинченко, д.мед.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України

Ю.І. Губський, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика 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 ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

В.В. Корпачов, д.мед.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

В.Г. Майданник, д.мед.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Б.М. Маньковський, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, 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. Пасєчнікова, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

В.В. Поворознюк, д.мед.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

С.С. Страфун, д.мед.н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

І.М. Трахтенберг, д.мед.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

М.Д. Тронько, д.мед.н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д.мед.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

П.Д. Фомін, д.мед.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Н.В. Харченко, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

В.І. Цимбалюк, д.мед.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Наталя Міщенко**
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР **Катерина Подлозовік**
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР **Олексій Терещенко**
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР **Ілона Дюдина**
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ **Анна Аксьонова**
ДИЗАЙНЕРИ **Максим Маліков**
Юлія Ромась
Олександр Воробйов
Ірина Лесько
Наталія Дехтяр
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Наталія Семенова**
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ **Юлія Башкірова**
Інна Головко
Зоя Маймескул
Мирослава Табачук
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА **Івалін Крайчев**
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Бадеха**

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

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції.
Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:
Редакція **521-86-98, 521-86-97**
Відділ маркетингу **521-86-91, 521-86-86**
Відділ передплати та розповсюдження **364-40-28**

Газета віддрукована в ДП «Преса України», м. Київ, просп. Перемоги, 50.

Замовлення № . Наклад **15 000** прим.
Юридично підтверджений наклад.

А.В. Каминский, д.мед.н., ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины» (г. Киев),
И.А. Киселева, Киевский городской клинический эндокринологический центр

Метформин или все же... метформин?

Продолжение. Начало на стр. 3.

Биодоступность метформина составляет 50-60% (натощак), а применение во время приема пищи или непосредственно после еды снижает концентрацию препарата на 40% и замедляет начало его действия на 35 мин. Поэтому, согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации изучения диабета, для повышения эффективности метформин желательно применять до еды.

Однако суточный профиль пиковых концентраций метформина немедленного (при двукратном приеме) и продленного (однократное использование) высвобождения – разный и показывает недостаточный уровень последнего спустя 18-20 ч для эффективного контроля гликемии.

Использование метформина при прединабете

Эффективность применения метформина оценивалась в таких клинических исследованиях, как UKPDS, BIGPRO 1, BIGPRO 1.2, DPS, Diabetes Prevention Program (DPP). После анализа результатов было установлено, что использование метформина у пациентов с прединабетом и неблагоприятным прогнозом позволяет уменьшить риск развития заболевания при условии соблюдения коррекции питания и правильно подобранных физических нагрузок.

Так, в ходе исследования DPP 3200 участников были рандомизированы на 3 группы для наблюдения на протяжении трех лет. Первая группа в качестве терапии получала плацебо, 2-я – метформин, а участники 3-й группы должны были пройти 16 корректирующих образ жизни занятий, в которые входили диетическое питание (цель – снижение массы тела на 7%) и физические нагрузки (не менее 150 мин в неделю). При оценке полученных результатов было выявлено, что риск развития СД в группе метформина был на 31% ниже (в группе модификации образа жизни – на 51% ниже).

Плейотропные эффекты метформина:

- снижает концентрацию триглицеридов, холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови;
- повышает окисление СЖК;
- улучшает фибринолитические свойства крови за счет подавления ингибитора активатора плазминогена тканевого типа;
- кардиопротекция и улучшение функции эндотелия;
- противораковое действие.

Использование метформина при лечении синдрома поликистозных яичников

СПКЯ впервые описан врачами Штейном и Левенталем в 1935 г. В его основе лежат склерокистозные изменения яичников, возникшие по причине инсулинорезистентности, в том числе у женщин с нормальной массой тела. При этом активируется синтез андрогенов, что сопровождается заметным повышением их уровня в крови и появлением клинических симптомов гиперандрогении (акне, гипертрихоз и др.), а также блокадой их трансформации в эстрогены, что приводит к нарушению менструального цикла, ановуляторным циклам и бесплодию.

Метформин стали применять в лечении СПКЯ на рубеже 80-90-х гг. прошлого века, учитывая его способность влиять на инсулинорезистентность. Однако два крупных клинических рандомизированных контролируемых исследования, проведенные в 2000-х годах, не показали эффективности использования метформина в сравнении с плацебо. Сегодня метформин рекомендован пациенткам с СПКЯ при наличии прединабета или диабета. Большой Кокрановский обзор 27 рандомизированных клинических испытаний установил, что у пациенток с инсулинорезистентностью метформин может улучшать овуляцию и наступление беременности.

Гестационный диабет и метформин

Несколько обзоров и рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали, что метформин эффективен и безопасен в лечении гестационного диабета, в подавляющем количестве случаев развивающегося в результате нерационального питания, инсулинорезистентности, ожирения, имевших место еще до беременности, и СД 2 типа, впервые выявленного при ее наступлении. В некоторых небольших исследованиях предполагается, что дети матерей, получавших метформин во время беременности (вместо инсулина), имеют лучшее здоровье в неонатальном периоде.

СД и рак

В процессе многолетних наблюдений установлено, что избыточный вес, несоблюдение здорового образа жизни, злоупотребление жирными мясными продуктами, особенно подвергшимися термической обработке, повышают вероятность развития онкопатологии. Риски возникновения рака различных локализаций значительно выше при СД 2 типа.

У больных СД наблюдается более высокий в сравнении с общей популяцией относительный риск (ОР) опухолей печени, ПЖ и эндометрия (в ≥2 раза), толстой и прямой кишки, грудных желез и мочевого пузыря (в 1,2-1,5 раза).

Несколько эпидемиологических исследований и испытаний по типу «случай-контроль» показали, что пациенты с СД, применяющие метформин, в меньшей степени подвержены риску развития рака по сравнению с больными, использующими другие сахароснижающие препараты. В частности, вероятность новообразований ПЖ на фоне приема метформина оказалась на 62% ниже при сопоставлении с таковой в группе плацебо; у пациентов, получавших инсулин или препараты сульфонилмочевины, риск развития онкопатологии был повышен в 5 и 2,5 раза соответственно.

Пик исследований онкопротекторных свойств метформина пришелся на 2005 год. Было показано, что использование препарата снижает уровень общей заболеваемости раком у больных СД на 23% по сравнению с пациентами, получавшими препараты сульфонилмочевины или инсулина в пределах КР 0,80 (95% доверительный интервал, ДИ 0,65-0,98). Применение метформина снижает риск смерти от рака по сравнению с производными сульфонилмочевины или инсулина в пределах КР 0,80 (95% ДИ 0,65-0,98).

Другие исследования продемонстрировали, что терапия метформином связана со значительным снижением риска развития рака грудной железы, эндометрия, предстательной железы, толстого кишечника, в том числе колоректального, и др. Существует предположение, что указанная стратегия может благоприятно влиять на течение онкопатологии и улучшать прогноз.

В 2013 г. в США был опубликован консенсус AACE/ACE «Диабет и рак», где отмечено, что из всех групп сахароснижающих препаратов только метформин снижает онкологический риск, в то время как пиоглитазон и препараты инсулина дозозависимо их увеличивают.

Ограничения при использовании препаратов метформина

Примерно у 10-20% больных СД применение метформина по разным причинам может быть ограничено (декомпенсация сердечной недостаточности, нарушение кислотно-щелочного равновесия) или невозможно (тяжелая нефропатия, индивидуальная непереносимость).

При использовании в терапевтических дозах (1700-2000 мг/день) метформин хорошо переносится в 80% случаев, обязательным условием является ограничение содержания в рационе простых углеводов (глюкозы, фруктозы и сахарозы). Дискомфорта удается избежать при помощи титрования дозы препарата, начиная с низкой дозы 250-500 мг 1-2 р/день и постепенно, на протяжении одной-двух недель, увеличивая ее до необходимой, среднетерапевтической или максимально переносимой.

Диабетическая нефропатия

Нефропатия считается поздним микрососудистым осложнением СД. Как правило, первым проявлением поражения почек у пациентов с СД является альбуминурия, более поздним – снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Имеется несколько формул расчета и оценки СКФ, как новые, так и не рекомендованные, поскольку они уже устарели (Кокрофта-Голта и MDRD).

В 2009 г. в рекомендации были внесены изменения, а в практическую деятельность внедрена формула CKD-EPI, используемая сегодня повсеместно, отличающаяся большей точностью в сравнении с MDRD при высоких значениях СКФ. Чрезвычайно удобны специальные калькуляторы для компьютеров и мобильных телефонов, особенно те, в которых подсчет СКФ ведется на основании рекомендаций Национального почечного фонда США (www.kidney.org). Снижение функции почек и печени увеличивает вероятность развития кетоацидоза и лактатацидоза (повышенного образования молочной кислоты) даже при отсутствии лекарственной терапии. У больных с СД такой риск исходно высокий и часто связан с основным заболеванием или сопутствующей патологией, сопровождающейся гипоксией (инфекциями, пневмонией, интоксикациями и др.), а не приемом метформина. В ряде случаев препарат может спровоцировать незначительное увеличение уровня лактата в крови. Содержание последнего можно контролировать с помощью лабораторных методов наряду с другими биохимическими показателями (лактат, глюкоза, pH, АЛТ, АСТ, креатинин и т. д.).

Допускают, что дисфункция почек может влиять на выведение метформина. В Великобритании (рекомендации NICE) наличие нарушений со стороны почек не является абсолютным противопоказанием к назначению метформина, если СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2; при СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2 прием препарата ограничивают; при <30 мл/мин/1,73 м^2 – запрещают.

Канадская диабетическая ассоциация регламентирует ограничения дозы метформина: ≤1700 мг/сут для пациентов с СКФ 60-90 мл/мин; <850 мг/сут – с СКФ 30-60 мл/мин. Ниже приводятся рекомендации из американского руководства (табл.).

Существует ряд исследований, показывающих клинические преимущества использования метформина у пациентов с нарушенной функцией почек. Так, в одном из исследований проанализированы данные пациентов с СД 2 типа (n=19 691). Частота летальных исходов в группе терапии метформином составила 6,3% (95% ДИ 5,2-7,4), в группе сравнения – 9,8% (95% ДИ 8,4-11,2). Очевидное преимущество наблюдалось у пациентов с СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м^2 (скорректированный ОР 0,64; 95% ДИ 0,48-0,86).

Риск повреждения почек при назначении ингибиторов SGLT2 заметно выше, чем в случае приема препаратов метформина. Летом 2016 г. в аннотациях к препаратам канаглифлозин и дапаглифлозин появилось предостережение FDA о возможном риске острого повреждения почек у больных СД 2 типа. Подтвержденное повреждение почек зарегистрировано у 30 пациентов, принимавших дапаглифлозин. Примерно у 50% из них нарушения возникли в 1-й месяц приема. В большинстве случаев состояние больных улучшилось после отмены препарата. Некоторые пациенты нуждались в госпитализации и диализе. На фоне приема ингибиторов SGLT2 зафиксированы случаи переломов и диабетического кетоацидоза.

Лактатацидоз

Лактатацидоз – повышение уровня лактата в крови вследствие его гиперпродукции или снижения элиминации – как клинический синдром был впервые описан W. Huckabee в 1961 г. В норме содержание молочной кислоты в крови колеблется в пределах 0,5-2,2 ммоль/л, повышаясь при физических нагрузках, злоупотреблении алкоголем, гипоксии. Обычно при лактатацидозе уровень лактата >5 ммоль/л.

Следует отметить, что данные относительно возможности возникновения лактатацидоза у пациентов, принимающих метформин, носят достаточно противоречивый характер. Большинство из них подтверждают высокий уровень общей безопасности препарата и то, что частота развития лактатацидоза не отличается от таковой в общей популяции и среди больных СД, получавших другие сахароснижающие средства. Частота случаев лактатацидоза варьирует от 3 до 10 на 100 тыс. человеко-лет. Высказываются предположения, что несколько повышена вероятность развития лактатацидоза у пациентов с ХБП, однако доказательная база недостаточна (рандомизированные контролируемые исследования с участием таких больных не проводились).

Выводы

- **Метформин – препарат первой линии в терапии СД 2 типа – является наиболее часто назначаемым и имеющим большой потенциал сахароснижающим средством.**
- **Метформин может применяться с профилактической целью у пациентов с прединабетом.**
- **Наряду с сахароснижающим действием метформин обладает множеством плейотропных эффектов (кардио-, нейро-, гепато- и онкопротекторные).**
- **Метформин можно комбинировать практически со всеми классами сахароснижающих препаратов для потенцирования их положительных свойств и уменьшения потенциальных негативных проявлений.**
- **Метформин уменьшает всасывание простых углеводов, предотвращает превращение фруктозы в триглицериды, что указывает на целесообразность применения препарата у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом и может способствовать повышению выживаемости пациентов с циррозом.**
- **Метформин обладает хорошим профилем безопасности, может использоваться у пациентов с СД и умеренным нарушением функции почек (СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м^2) при условии тщательного мониторинга лабораторных параметров и наблюдения.**

Список литературы находится в редакции.

Таблица. **Рекомендации Американской диабетической ассоциации по дозированию метформина немедленного высвобождения при ХБП**

Возможный подход к дозированию ХБП			Другие рекомендации
Стадия ХБП и СКФ, мл/мин/1,73 м^2		Максимальная суточная доза метформина гидрохлорида, мг	
1	>90	2550	–
2	60-90	2550	–
3А	45-60	2000	Избегать применения при нестабильной функции почек или если ожидается ее дестабилизация. Тщательный контроль СКФ и наблюдение
3В	30-45	1000	Не рекомендуется начинать лечение на этой стадии, но можно продолжить прием препарата, если пациент получал его ранее. Избегать при ожидаемой нестабильной функции почек. Тщательный контроль СКФ и наблюдение
4	15-30	Не использовать	–
5	<15	Не использовать	–

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек.

ЗМІСТ

СТОРІНКА ГОЛОВНОГО СПЕЦІАЛІСТА

Новая система обеспечения инсулином – для чего она нужна?
Б.Н. Маньковский. 15

Дитяча ендокринологічна служба сьогодні
Н.Б. Зелінська. 22-25

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Метформин или все же ... метформин?
А.В. Каминский 3, 6-7

Раннее начало лечения базальным инсулином гларгин пациентов с СД 2 типа: уроки ORIGIN и других исследований
M. Hanefeld, L. Monnier, O. Schnell 12-14

Открытие аутоантител к антигенам бета-клеток поджелудочной железы у человека – революционный этап в предсказании развития сахарного диабета 1 типа у «здорового» человека
Н.Д. Тронько, В.В. Попова, К.П. Зак 18-20

Должны ли препараты сульфонилмочевины оставаться приемлемым выбором для добавления к метформину у пациентов с сахарным диабетом 2 типа?
M.J. Abrahamson 21

Выбор препаратов для лечения диабетической нейропатии: форма имеет значение 27

ТИРЕОЇДОЛОГІЯ

Сучасні підходи до лікування гіпотиреозу у дорослих
Н.В. Пашковська. 37-39

Субклинический гипертиреоз: диагностические критерии и принципы лечения.
Обзор руководства Европейской тиреоидной ассоциации 2015 года «Diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism»
В.В. Галицкая. 48

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

В центре внимания α-липоевая кислота
М.В. Власенко 16-17

Научно-образовательный Проект «Школа эндокринолога» – флагман эндокринологии Украины в 2016 году. 36

Сучасний стан проблеми діагностики та лікування орбітопатії Грейвса
М.С. Черенько. 28-30

Селен и эндокринная система
G.J. Beckett и J.R. Arthur 31

Современные методы бариатрической эндоскопии
С.М. Ткач, Ю.Г. Кузенко 32-34

Надлишкова маса тіла та ожиріння: стан проблеми, супутні захворювання, профілактичні заходи
Н.О. Кравчун, К.В. Місюра 41-44

Кофеин и кофеиносодержащие напитки – возможная польза при разумном употреблении
О.В. Швец. 44-47

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Основные положения клинического руководства AACE/ACE-2016 по ведению пациентов с ожирением. 7-9

Сіофор®
МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ2015

МЕТФОРМІН...–
ОПТИМАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ
ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ[1]

Сіофор® – переможець конкурсу Панацея "Препарат року 2015"[2]

- Зменшує продукцію глюкози печінкою[3]
- Сповільнює всмоктування глюкози в кишечнику[3]
- Покращує утилізацію глюкози тканинами[3]
- Понижує рівень загального холестерину, ХС ЛПНЦ та тригліцеридів[3]
- Покращує активність усіх відомих транспортерів глюкози[3]

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм, Антидіабетичні препарати, Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди, Метформін. Код АТХ А10В А02.
Механізм дії. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:
1) зменшення продукування глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та гліогенолізу;
2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращення захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.
Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортерів глюкози (GLUT).
Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукування інсуліну, тому не спричиняє гіперглікемію. Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах понижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.
Показання для Сіофору® 500 та 850: Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження.
Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у вигляді монотерапії або у комбінації з інсуліном.
Показання для Сіофору® 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла;
- як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіполіпідемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.
- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.
Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.
Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома. Ниркова недостатність помірного (стадія IIIb) та тяжкого ступеня або порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 45 мл/хв або ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м2). Гострі стани, здатні негативно впливати на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоксію тканин, наприклад, декомпенсована серцева недостатність або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.
Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту, металевий присмак у роті, метеоризм. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2–3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.
Виробник. Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, *Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.* Пліникер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.
Виробник. Сіофор® 500 та Сіофор® 850 – Берлін-Хемі АГ, *Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.* Пліникер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.
За детальною інформацією звертайтесь до інструкцій для медичного застосування препарату Сіофор, затверджених наказом МОЗ України №853 від 14.12.15. Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01

1. Адаптовано з: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A PatientCentered Approach, Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes Diabetes Care, January 2015, Vol. 38 no., S140–S149.
2. Переможець в номінації «Препарат року» в АТС класі А10В Щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі Панацея, panaceja.ua.
3. Інструкція для медичного застосування препарату.

Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

UA_Siof_01_2016_V1_Print. Дата затвердження до друку: 03.02.2016.

Представництво в Україні – Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, **тел.:** (044) 494-3388, **факс:** (044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE MENARINI

M. Hanefeld (Германия), **L. Monnier** (Франция), **O. Schnell** (Германия), **D. Owens** (Великобритания)

Раннее начало лечения базальным инсулином гларгин пациентов с СД 2 типа: уроки ORIGIN и других исследований

В основе развития сахарного диабета (СД) 2 типа лежат снижение чувствительности тканей к инсулину и нарушение секреции этого гормона β-клетками поджелудочной железы. Они приводят к развитию хронической гипергликемии и чрезмерной вариабельности уровня глюкозы в крови, что оказывает негативное влияние на все ткани человеческого организма, включая и сами β-клетки. Было установлено, что начало интенсивной инсулинотерапии сразу после обнаружения СД 2 типа с достижением нормогликемии устраняет глюкозотоксичность и тем самым способствует восстановлению функции сохранившихся β-клеток. Знаковое исследование ORIGIN предоставило клиницистам много полезной информации относительно эффективности, безопасности и практических аспектов ранней инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа.

В течение последних нескольких десятилетий во всем мире наблюдается резкое увеличение количества людей с предиабетом (повышенной гликемий натощак или нарушенной толерантностью к глюкозе) и СД 2 типа. Эти нарушения углеводного обмена ассоциируются с повышенным риском развития многочисленных диабетических осложнений, кардиоваскулярной патологии и преждевременной смерти. Так, у пациентов с СД 2 типа по сравнению с общей популяцией в 2-4 раза выше риск сердечно-сосудистых заболеваний, которые и являются основной причиной смерти этих больных. Микрососудистые осложнения (ретинопатия, нефропатия и нейропатия) также представляют серьезную проблему при СД 2 типа. В связи с высокой частотой осложнений СД 2 типа является значительным экономическим бременем и признан одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем современности.

Применение при нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) таких вмешательств, как модификация образа жизни, метформин или акарбоза, снижает частоту развития СД 2 типа, однако эффект не всегда является устойчивым. Похожие результаты получены и у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа в исследованиях UKPDS и ADOPT. Продолжительный профилактический эффект в отношении прогрессирования диабета показал розиглитазон, но не глибенкламид и метформин. Тем не менее сегодня в международных клинических руководствах метформин по-прежнему рекомендуется в качестве терапии первой линии наряду с изменением образа жизни. Основана эта рекомендация на результатах исследования UKPDS с участием относительно небольшого количества пациентов, страдающих ожирением, у которых метформин показал благоприятное влияние на сердечно-сосудистые исходы.

Исследования с проведением аутопсии показывают, что у тучных лиц с НТГ потеряно уже более 40% от массы β-клеток, а у тучных и худых больных с СД 2 типа – 63 и 41% соответственно. Это согласуется с данными исследования UKPDS о том, что к моменту манифестации СД 2 типа функция β-клеток снижена в среднем на 50%.

Поскольку потеря β-клеток и снижение секреции инсулина играют ключевую роль в прогрессировании дисгликемии от предиабета к явному СД 2 типа, представляется целесообразной критическая оценка современной терапевтической парадигмы. Ключевые задачи данной статьи состоят в том, чтобы рассмотреть и проанализировать научное обоснование, эффективность, безопасность и целесообразность ранней инсулинотерапии при СД 2 типа. Фокус при этом сделан на базальный инсулин гларгин, который был изучен в крупномасштабном и долгосрочном исследовании ORIGIN (NCT00069784) с программой последующего наблюдения пациентов ORIGINALE.

Патофизиология СД 2 типа: ключевой аргумент для раннего начала инсулинотерапии

У людей с нормальной толерантностью к глюкозе отмечается своевременный, количественно и качественно адекватный ответ β-клеток на углеводную нагрузку с обеспечением достаточно стабильного уровня гликемии. У лиц с предиабетом и особенно с СД 2 типа непрерывный мониторинг гликемии показывает прогрессирующее нарушение углеводного гомеостаза. На ранней стадии НТГ отмечается нарушение пульсирующего характера базальной секреции инсулина и ранней фазы инсулинового ответа на прием пищи. Одновременно отмечается резкое повышение резистентности к инсулину и усиление секреции глюкагона, приводящее к чрезмерному глюконеогенезу в печени. Эти три механизма способствуют развитию гипергликемии и гиперлипидмии, а те, в свою очередь, оказывают негативное влияние на клетки организма, в первую очередь эндотелий и β-клетки (глюко- и липотоксичность). В результате функция β-клеток еще больше нарушается, замыкая порочный круг.

Поскольку дефицит инсулина играет столь важную роль в развитии СД 2 типа, возникает закономерный вопрос о том, может ли нормализация уровня глюкозы в плазме крови натощак, постпрандиального уровня глюкозы и/или вариабельности гликемии разорвать порочный круг, предотвратить или обратить вспять развитие СД 2 типа у лиц с НТГ либо остановить его дальнейшее прогрессирование?

В экспериментах in vitro было показано, что длительная гипергликемия приводит к снижению экспрессии гена инсулина в β-клетках. Однако этот глюкотоксический эффект обратим при условии достижения эугликемии, и чем короче воздействие гипергликемии, тем больше степень восстановления β-клеток.

Кроме того, негативное воздействие на функцию β-клеток оказывает гипертриглицеридемия. Инсулин снижает уровень свободных жирных кислот в плазме крови посредством ингибирования липолиза, а также корректирует другие компоненты диабетической атерогенной дислипидемии, повышая уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и снижая уровень триглицеридов.

Есть данные о том, что лучший контроль постпрандиальной гликемии с помощью применения инсулинового секретагога короткого действия или аналога инсулина ассоциируется с улучшением перфузии миокарда у пациентов с СД 2 типа. Также препарат сульфонилмочевины короткого действия показал способность уменьшать толщину интимы сонной артерии у пациентов с СД 2 типа, что было связано с улучшением показателей постпрандиальной гликемии, в отличие от препарата сульфонилмочевины длительного действия, который оказывал влияние преимущественно на уровень глюкозы натощак. По сообщениям ряда авторов, ранняя интенсивная инсулинотерапия у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа снижала уровень такого маркера воспаления, как фактор некроза опухоли альфа, и улучшала функцию эндотелия. Все эти данные позволяют предположить, что инсулин оказывает плейотропный эффект на ряд кардиоваскулярных факторов риска и эндотелиальную дисфункцию.

Гипергликемия оказывает не только немедленный, но и отсроченный негативный эффект, что получило название «метаболической памяти». Она запускает целый ряд патофизиологических механизмов, оказывающих повреждающее действие на клетки: накопление сорбита, неферментативное гликозилирование белков, активация гексозаминового пути обмена, активация протеинкиназы С, гиперпродукция активных форм кислорода (окисдативный стресс) и др. Повреждение эндотелия способствует повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а β-клеток – их дисфункции, апоптозу и прогрессированию СД 2 типа.

Все представленные выше данные позволили предположить, что раннее начало лечения инсулином после выявления СД 2 типа с целью достижения нормогликемии позволит эффективно ликвидировать глюко- и липотоксичность и тем самым обеспечить восстановление функции сохранившихся β-клеток и уменьшить их апоптоз. Среди всех доступных сегодня противодиабетических препаратов только инсулин обеспечивает быструю (в течение нескольких дней) и устойчивую нормализацию уровня глюкозы даже при исходно выраженной декомпенсации (HbA1c более 9%).

Преимущества ранней инсулинотерапии в отношении функции β-клеток

Положительное влияние раннего контроля гликемии на функцию β-клеток было продемонстрировано в ряде исследований. Одно из наиболее крупных испытаний по данной теме было проведено в Китае (Weng et al., 2008). В нем приняли участие 382 пациента с впервые выявленным СД 2 типа, которых рандомизировали в группы инсулинотерапии (в виде непрерывной подкожной инфузии или нескольких ежедневных инъекций) либо пероральных сахароснижающих препаратов. Лечение останавливали после достижения нормогликемии. Дальнейшее наблюдение показало, что частота ремиссии в течение года составила 51,1; 44,9 и 26,7% соответственно.

Chen и др. (2008) лечили пациентов с недавно диагностированным СД 2 типа, которые были госпитализированы с тяжелой гипергликемией, с помощью кратковременной интенсивной инсулинотерапии. После этого больным назначали на 6 мес инсулин или пероральные сахароснижающие препараты. В группе пациентов, которые продолжили получать инсулинотерапию, улучшение функции β-клеток было более устойчивым, чем при терапии пероральными средствами.

В 2009 году Xu и соавт. опубликовали результаты долгосрочного наблюдения за пациентами с впервые выявленным СД 2 типа и уровнем HbA1c 9,9±2,2% в начале исследования, которым проводили краткосрочную интенсивную инсулинотерапию. Через 2 года примерно 50% пациентов сохраняли состояние нормогликемии, то есть имели устойчивое улучшение функции β-клеток. Состояния ремиссии чаще достигали пациенты с более короткой продолжительностью СД и лучшим контролем гликемии, достигнутым во время интенсивной инсулинотерапии.

В ретроспективном анализе большой когорты лиц с впервые выявленным СД 2 типа Chon и др. (2010) показали, что раннее лечение инсулином приводит к длительному улучшению функции β-клеток и более продолжительному сохранению гликемического контроля по сравнению с использованием пероральных противодиабетических препаратов в качестве первой линии терапии. Положительные результаты, наблюдаемые на протяжении всего 4-летнего исследования, не зависели от способа введения инсулина.

Harrison и соавт. (2012) установили, что улучшение функции β-клеток, достигнутое с помощью 3-месячной интенсивной терапии инсулином и метформином у пациентов с недавно диагностированным СД 2 типа, может сохраняться в течение не менее 3,5 лет при дальнейшем лечении комбинацией инсулина с метформином или тройной пероральной комбинацией.

В сравнительном исследовании Pistrosch и соавт. (2012) с участием пациентов с СД 2 типа, ранее не получавших никакого лечения по поводу этого заболевания, назначали в качестве первой линии терапии базальный инсулин гларгин или метформин. Несмотря на одинаковую эффективность обоих препаратов в отношении достижения контроля гликемии (целевого уровня HbA1c), инсулин гларгин обеспечивал значительно лучшее восстановление функции β-клеток, что оценивали по соотношению проинсулин/С-пептид и показателю HOMA-B.

Zeng и др. (2012) также сообщили об улучшении функции β-клеток при применении базального инсулина гларгин у пациентов с недавно диагностированным СД 2 типа.

В нескольких исследованиях сравнивали разные препараты инсулина в отношении защиты β-клеток. Инсулин гларгин оказался столь же эффективным,

как НПХ-инсулин, по улучшению показателя HbA1c, но ассоциировался с более низким риском развития гипогликемии и меньшей вариабельностью гликемии благодаря его более пологому и продолжительному фармакодинамическому профилю.

В работе Forst и соавт. (2010) добавление к метформину инсулина гларгин ассоциировалось с меньшим стрессом β-клеток по сравнению с добавлением НПХ-инсулина. Хотя уровни глюкозы крови натощак и после приема пищи не отличались между группами, постпрандиальный уровень интактного проинсулина (независимый маркер дисфункции β-клеток) после обеда и ужина был ниже в группе инулина гларгин, чем в группе НПХ-инсулина.

Все эти исследования показывают, что ранняя интенсивная инсулинотерапия обеспечивает временный отдых для поджелудочной железы и уменьшает стресс β-клеток, что в итоге приводит к восстановлению их функции. Краткий курс интенсивной инсулинотерапии также приводит к значительному улучшению качества жизни и удовлетворенности лечением.

Раннее назначение базального инсулина в добавление к пероральной сахароснижающей терапии

В своем пациент-ориентированном консенсусе по лечению СД 2 типа эксперты Американской диабетической ассоциации диабета (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) предлагают шесть вариантов второй линии терапии для пациентов, у которых максимально переносимая доза метформина не обеспечила контроль уровня HbA1c: производные сульфонилмочевины, пиоглитазон, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), базальный инсулин. Однако на практике инсулин, как правило, используется в тех случаях, когда двойная или тройная сахароснижающая терапия максимальными дозами пероральных противодиабетических препаратов или аналогов ГПП-1 не обеспечила достижение целевого уровня HbA1c (менее 7-7,5%). Такой подход нередко приводит к нежелательной задержке достижения хорошего гликемического контроля.

Неинтервенционное наблюдательное исследование EARLY было посвящено оценке эффективности и безопасности раннего назначения базального инсулина гларгин пациентам с СД 2 типа, недостаточно контролируемым на фоне максимально переносимой дозы метформина. Оно проводилось в условиях реальной клинической практики и включило 1438 больных. Инсулин гларгин титровали до достижения целевого уровня глюкозы в плазме крови натощак менее 5,6 ммоль/л, что в итоге привело к существенному снижению среднего показателя HbA1c (с 8,7% в начале исследования до 7,4% через 6 месяцев). Снижение HbA1c было более выраженным у пациентов с длительностью СД менее 5 лет, при более низком исходном уровне HbA1c, а также у пациентов с более низким исходным индексом массы тела. Только 2,5% пациентов сообщили об эпизодах гипогликемии, а тяжелая гипогликемия отмечена всего у 7 пациентов. Таким образом, раннее использование инсулина гларгин у этой категории пациентов показало себя не только как эффективный, но и хорошо переносимый подход к лечению.

Эти данные согласуются с результатами анализа 11 рандомизированных контролируемых исследований, проведенного Fonseca и соавт. (2011), в котором сравнивались результаты раннего добавления инсулина гларгин к метформину по сравнению с более поздней инициацией инсулинотерапии (при добавлении к двум пероральным сахароснижающим препаратам). В основной группе значительно большее количество пациентов достигли уровня HbA1c менее 7%, причем с меньшим увеличением веса и риском развития гипогликемии, несмотря на более высокую дозу инсулина, чем в группе сравнения. Результаты этого исследования позволяют сделать вывод о том, что назначение базального инсулина является рациональным вариантом терапии второй линии в алгоритме лечения СД 2 типа.

В исследовании Pennartz и соавт. (2011) назначение инсулина гларгин пациентам с СД 2 типа, не контролируемым с помощью метформина, обеспечило устойчивое снижение уровня глюкозы крови натощак до целевого показателя (5,6 ммоль/л). Это, в свою очередь, привело к улучшению первой и второй фазы секреции инсулина в подтверждение концепции восстановления функции β-клеток при нормализации уровня глюкозы крови натощак.

Долгосрочное влияние интенсивного контроля гликемии на сердечно-сосудистые исходы

Обсервационные исследования последних лет подтверждают, что сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной заболеваемости и смертности у пациентов с НТГ и СД 2 типа.

Метаанализы ряда масштабных исследований с кардиоваскулярными исходами в качестве первичных конечных точек показали, что интенсивный контроль гликемии у пациентов с длительным анамнезом СД приводит к небольшому, но статистически значимому снижению риска нефатального инфаркта миокарда (ОР 0,83), однако не сокращает общую и сердечно-сосудистую смертность.

Последующее 10-летнее наблюдение за участниками исследования UKPDS (с недавно выявленным СД 2 типа) продемонстрировало, что даже спустя много лет в группе интенсивного контроля гликемии с помощью инсулина наблюдается значительное сокращение частоты сердечно-сосудистых событий и общей смертности по сравнению с группой традиционной терапии. Этот эффект сохранялся даже несмотря на то, что разница между группами по показателю HbA1c перестала быть статистически значимой уже через год после окончания основного этапа клинического испытания. Авторы пришли к выводу, что интенсивный контроль гликемии сразу после выявления СД 2 типа является эффективным средством для предотвращения кардиоваскулярных осложнений в долгосрочной перспективе. В исследовании EDIC (программа последующего 17-летнего наблюдения за участниками DCCT) были показаны аналогичные преимущества раннего интенсивного контроля гликемии в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 1 типа.

Таким образом, раннее вмешательство, направленное на нормализацию уровня глюкозы в крови и HbA1c, представляется ключом к сокращению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных СД. Однако в отличие от более быстрого проявления преимуществ интенсивного контроля гликемии в отношении ретинопатии и нефропатии (5-10 лет), его эффективность с точки зрения первичной профилактики кардиоваскулярных осложнений становится очевидной спустя более продолжительное время.

Уроки исследования ORIGIN

Целью масштабного международного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования ORIGIN, в котором приняли участие 12 537 пациентов, была оценка влияния раннего назначения инсулина гларгин на кардиоваскулярные исходы у лиц с предиабетом или СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском (то есть с кардиоваскулярными событиями в анамнезе или множественными факторами сердечно-сосудистого риска).

Среди основных отличий этого клинического испытания от других крупных диабетологических исследований с кардиоваскулярными конечными точками (ACCORD, ADVANCE, VADT) следует отметить: более высокую исходную частоту макрососудистых осложнений, меньшую продолжительность диабета, более низкие исходные уровни HbA1c. В исследовании ORIGIN 82% участников имели СД 2 типа на ранней стадии (отсутствие сахароснижающей терапии в анамнезе или прием максимум одного препарата), 6% – только что выявленный СД 2 типа, 12% – предиабет (НТГ и/или ПГН), что подразумевало раннее назначение инсулинотерапии.

Для оценки эффективности вмешательств были выбраны две первичные комбинированные конечные точки, одна из которых включала нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и сердечно-сосудистую смерть, а вторая – нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистую смерть, реваскуляризацию и госпитализацию по поводу сердечной недостаточности.

Инсулин гларгин титровали до достижения уровня глюкозы плазмы крови натощак ≤5,3 ммоль/л. Итоговая средняя доза составила 0,4 Ед/кг массы тела (примерно 28 Ед/сут). В группе стандартной терапии 5% пациентов получали прандиальный инсулин, 11% – базальный инсулин, более 60% – метформин, почти половина – препараты сульфонилмочевины.

Медиана наблюдения составила 6,2 года. Спустя этот период времени частота кардиоваскулярных событий была сопоставимой в группах инсулина гларгин и стандартной терапии – 2,94 vs 2,85 на 100 человеко-лет соответственно. Применение инсулина гларгин у пациентов с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе также не ассоциировалось с повышением риска первичной конечной точки (ОР 0,97; 95% ДИ 0,87-1,07). Эти данные свидетельствуют о том, что базальная инсулинотерапия инсулином гларгин безопасна у лиц с СД 2 типа с кардиоваскулярными событиями в анамнезе. Этот вывод отличается от результатов исследования DIGAMI 2, в котором применение инсулина было связано с более высоким риском сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших острый коронарный синдром.

По данным субисследования GRACE, в которое было включено 1184 участников ORIGIN с исходными результатами сонографии сонной артерии, в среднем через 4,9 года наблюдения инсулин гларгин обеспечил незначительное снижение толщины интимы сонной артерии по сравнению с группой стандартной терапии. Эти данные согласуются с результатами DCCT/EDIC, показавшими уменьшение толщины интимы сонной артерии в долгосрочной перспективе в группе интенсивной инсулинотерапии у пациентов с СД 1 типа.

Во вторичном анализе исследования ORIGIN оценивали частоту достижения и поддержания уровня HbA1c ниже целевого показателя в 7%. Обе стратегии лечения обеспечивали поддержание среднего уровня HbA1c в диапазоне 6-6,6% в течение 5 лет: 6,3% (диапазон 5,8-6,9%) в группе инсулина гларгин и 6,6% (диапазон 6,1-7,3%) в группе стандартного лечения. Через 5 лет наблюдения в общей сложности 77% пациентов в группе инсулина гларгин имели целевой уровень HbA1c (менее 7%) по сравнению с 66% в группе стандартной терапии. Потребность в применении двойной и тройной комбинаций или сложных схем инсулинотерапии была значительно ниже в группе инсулина гларгин по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию (14 vs 42% соответственно).

Частота побочных эффектов (например, тяжелой гипогликемии) в группе инсулина гларгин в исследовании ORIGIN была ниже, чем в других исследованиях с участием пациентов с большей продолжительностью СД на момент рандомизации. И хотя риск тяжелой гипогликемии был выше в группе инсулина, частота кардиоваскулярных осложнений и смертности, связанных с тяжелой гипогликемией, оказалась в 2-3 раза выше в группе стандартной терапии.

Раннее применение инсулина гларгин в исследовании ORIGIN обеспечило снижение частоты возникновения СД 2 типа в подгруппе лиц с исходным предиабетом, несмотря на некоторое увеличение массы тела.

Непрерывный мониторинг гликемии у части пациентов исследования ORIGIN показал стабильный суточный профиль при применении инсулина гларгин с низкой частотой ночных эпизодов гипогликемии. Показатель вариабельности гликемии был сопоставим в обеих группах лечения (2,47±1,1 в группе инсулина гларгин vs 2,56±1,28 ммоль/л в группе стандартной терапии).

Лечение инсулином гларгин ассоциировалось с незначительным увеличением веса – на 1,6 кг через 6 лет. Для сравнения повышение массы тела в клинических испытаниях ACCORD и VADT достигло 3,5 и 4 кг соответственно. В исследовании 4-T, в ходе которого участники получали сложные схемы инсулинотерапии, увеличение веса по сравнению с исходным составило 5,7 кг в группе двухфазного инсулина аспарт и 6,4 кг в группе прандиального инсулина аспарт по сравнению с 3,6 кг в группе базального инсулина детемир.

У пациентов с исходным уровнем HbA1c более 6,4% инсулин гларгин обеспечил снижение частоты комбинированной конечной точки, включавшей почечные и глазные диабетические осложнения, по сравнению со стандартной терапией (ОР 0,90; 95% ДИ 0,81-0,99).

Исследование ORIGIN также показало, что лечение инсулином гларгин в течение 6 лет не повышало риск развития рака и смертность от него по сравнению со стандартным лечением.

Выводы

ORIGIN является уникальным исследованием, в котором проводилось долгосрочное наблюдение лиц с предиабетом и ранними стадиями СД 2 типа, но с высоким сердечно-сосудистым риском. В проведенном ранее клиническом испытании NAVIGATOR по изучению эффективности нателинида и валсартана в профилактике СД 2 типа у лиц с НТГ принимали участие больные с умеренным кардиоваскулярным риском, а в исследованиях DPP (модификация

Продолжение на стр. 14.

M. Hanefeld (Германия), **L. Monnier** (Франция), **O. Schnell** (Германия), **D. Owens** (Великобритания)

Раннее начало лечения базальным инсулином гларгин пациентов с СД 2 типа: уроки ORIGIN и других исследований

Продолжение. Начало на стр. 12.

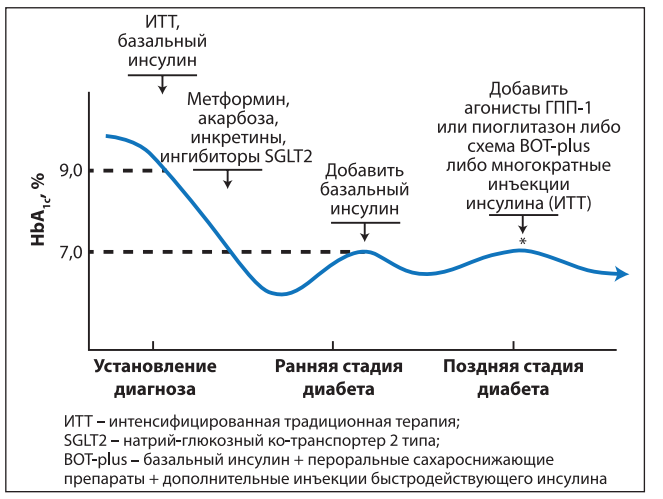
образа жизни или метформин), DREAM (рамиприл и розиглитазон) и STOP-NIDDM (акарбоза) – пациенты с предиабетом без серьезных сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время в таких крупных исследованиях, как UKPDS, PROactive, ACCORD, ADVANCE, VADT и STENO-2, исходный уровень HbA1c у пациентов превышал 7,5%.

Полученные в ORIGIN данные подтверждают, что применение инсулина гларгин у указанной категории пациентов безопасно с точки зрения сердечно-сосудистых событий. Субисследование GRACE, показавшее тенденцию к уменьшению толщины интимы сонной артерии, согласуется с выводами основного испытания. Тот факт, что инсулин гларгин обеспечивал снижение уровня глюкозы в плазме крови натощак ниже 5,3 ммоль/л, подразумевает, что и уровень постпрандиальной гликемии, являющийся независимым фактором кардиоваскулярного риска, хорошо контролировался у большинства пациентов.

Есть целый ряд аргументов в пользу того, что раннее назначение инсулина пациентам с СД 2 типа может модифицировать течение болезни. Так, неоднократно было показано, что ранняя краткосрочная интенсивная инсулинотерапия у лиц с СД 2 типа и показателем HbA1c ≥9% обеспечивала не только быструю нормализацию уровня и вариабельности гликемии, но и сохранение такого состояния в течение 1-2 лет примерно у половины испытуемых. То есть этот терапевтический подход улучшает функцию β-клеток и чувствительность к инсулину, вызывая ремиссию – так называемый медовый месяц СД 2 типа. Хотя без дальнейшего вмешательства это улучшение постепенно теряется с течением времени.

В исследование ORIGIN были также включены лица с предиабетом, у которых применение инсулина гларгин задерживало прогрессирование заболевания до явного СД 2 типа. Эта тенденция сохранялась в течение примерно 3 лет в программе последующего наблюдения ORIGINALE.

Таким образом, раннее начало лечения инсулином является рациональным подходом при СД 2 типа, обеспечивающим восстановление функции оставшихся β-клеток в краткосрочной перспективе и основу для лучшего ответа на другие доступные сегодня сахароснижающие препараты. Авторы считают, что инсулинотерапия оправдана в следующих ситуациях при СД 2 типа (рис.):



ИТТ – интенсифицированная традиционная терапия;
SGLT2 – натрий-глюкозный ко-транспортер 2 типа;
BOT-plus – базальный инсулин + пероральные сахароснижающие препараты + дополнительные инъекции быстродействующего инсулина

Рис. Стратегия профилактики прогрессирования СД 2 типа и диабетических осложнений

– краткосрочно после выявления СД 2 типа для быстрого достижения гликемического контроля;

– на ранних и более поздних стадиях заболевания в дополнение к другим сахароснижающим препаратам при ухудшении гликемического контроля.

Что касается безопасности такого подхода, то в исследовании ORIGIN раннее применение инсулина гларгин ассоциировалось с низким риском гипогликемии, небольшим увеличением веса и отсутствием негативного влияния на кардиоваскулярные исходы и общую смертность по сравнению со стандартным подходом к лечению в течение в среднем 6 лет наблюдения.

Справка ЗУ

В Украине инсулин гларгин уже доступен в инновационной концентрированной лекарственной форме 300 ЕД/мл под торговым названием Тожео. Она была разработана с целью получения более плоских и более продолжительных фармакокинетических и фармакодинамических профилей инсулина гларгин.

В ряде рандомизированных контролируемых клинических исследований, сравнивавших безопасность и эффективность инсулина гларгин 100 Ед/мл и 300 Ед/мл (программа EDITION), было показано, что обе лекарственные формы обеспечивают сравнимое снижение уровня HbA1c, но при более низком риске гипогликемии на фоне терапии инсулином Тожео.

Опубликованный в этом году систематический обзор литературы с сетевым метаанализом N. Freemantle и соавт. показал, что применение инсулина гларгин 300 Ед/мл для терапии СД 2 типа ассоциируется с меньшей частотой эпизодов ночной гипогликемии и меньшей прибавкой веса, чем лечение предварительно смешанным инсулином и НПХ-инсулином. Данные этого анализа позволили авторам сделать выводы, что Тожео является значительным прогрессом в инсулинотерапии СД 2 типа.

Перевод с английского ***Натальи Мищенко***

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

M. Hanefeld, L. Monnier, O. Schnell, D. Owens. Early Treatment with Basal Insulin Glargine in People with Type 2 Diabetes: Lessons from ORIGIN and Other Cardiovascular Trials. Diabetes Ther (2016) 7: 187-201

2017 РІК ПЕРЕДПЛАТА НА 2

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи 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;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28, (29)**; поштою: **Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2,** 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 3 місяці – 270 грн;
- на 6 місяців – 540 грн;
- на 12 місяців – 1080 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
**ТОВ «Рекламне Агентство «Здоров'я України»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 39530644, р/р 26000053169370
у ПАТ «Приватбанк», МФО 321842**

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 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 – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 300 грн, на півріччя – 150 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 250 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 150 грн

Журнал «Серцева недостатність»
Передплатний індекс – **49291**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 150 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
**ТОВ «Агентство «Медичний проект «Здоров'я України»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел/факс відділу передплати +380(44) 364-40-28(29); e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 40250878, р/р 26002053157539 в ПАТ «Приватбанк», МФО 321842**

www.health-ua.com

НАША АДРЕСА: Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати: (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com

Б.Н. Маньковский

главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Эндокринология», президент Украинской диабетической ассоциации, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор

Новая система обеспечения инсулином – для чего она нужна?

В последние годы проблема сахарного диабета приобрела характер глобальной эпидемии. И это – не громкие слова. В мире болеют диабетом 415 млн людей, к 2040 году количество больных увеличится до 642 млн. Это значит, что каждый 11-й человек в мире страдает сахарным диабетом, а к 2040 году будет болеть каждый 10-й человек на планете. И самое страшное – каждые 6 секунд 1 человек умирает от осложнений сахарного диабета (5 млн смертей в год), то есть число людей, ежегодно умирающих в мире от диабета,– такое же, как число погибших во время Первой мировой войны! От сахарного диабета умирают ежегодно больше людей, чем от туберкулеза, малярии и СПИДа вместе взятых. Сахарный диабет – это огромная социальная и экономическая проблема. Затраты на лечение указанного заболевания составляют 12% от всех расходов на здравоохранение в мире (673 млрд долларов). Это мировая статистика Всемирной федерации диабета.
В Украине зарегистрировано более 1 миллиона 200 тысяч пациентов с диабетом, но ученые уверены, что истинное число в 2-3 раза выше.

Из этих миллионов многие больные нуждаются в ежедневных инъекциях инсулина, часто по 3-4 раза в сутки. Без этого препарата больные с так называемым диабетом 1 типа обречены на смерть. Кроме того, многие пациенты с диабетом 2 типа также нуждаются в инсулине. В нашей стране инсулином лечатся более 200 тыс. больных диабетом.

Поэтому мы очень благодарны редакции газеты за интерес к проблеме обеспечения инсулином и объективное освещение этой проблемы.

Однако, оперируя большими цифрами и рассматривая глобальные вопросы, иногда мы выпускаем из виду конкретного человека – пациента, его врача, их проблемы, надежды, взаимоотношения, опасения.

Почему нам кажется необходимой реформа системы обеспечения инсулином наших больных? Что является главным с точки зрения врача?

Главная наша надежда заключается в том, что в результате внедрения новой системы, так называемой реимбурсации, улучшится контроль сахарного диабета, тем самым способствуя снижению риска развития таких тяжелейших осложнений заболевания, как слепота, почечная недостаточность, ампутации ног. Уже 25 лет дискуссии в научной среде о том, почему развиваются эти осложнения и можно ли их предотвратить, прекращены. Не вызывает никаких сомнений тот факт, что если уровень глюкозы крови поддерживается в рамках так называемых целевых значений, риск развития осложнений уменьшается или полностью исчезает. Действительно, в таких странах, как Германия, Польша и многих других, сахарный диабет уже перестал быть ведущей причиной утраты зрения, как это было еще совсем недавно. И обусловлено это именно улучшением контроля заболевания!

Каким же образом реформа может помочь в этом плане? Больной будет теснее общаться со своим лечащим врачом. Врач сможет назначать тот инсулин, который является наиболее эффективным и безопасным (ведь инсулин может вызвать тяжелую гипогликемию – снижение уровня глюкозы крови) для конкретного пациента. На сегодняшний день существуют разные виды инсулина, и один и тот же препарат может не подходить двум разным пациентам с диабетом. При нынешней системе врач вынужден назначать те препараты, которые были закуплены на тендерах, часто без учета мнения врачей и потребностей пациентов. Кроме того, инсулин нуждается в специальном режиме хранения, но во многих случаях препарат хранится в неприспособленных помещениях, в которых не соблюдается температурный режим, что приводит к ухудшению качества инсулина и его низкой эффективности. При новой системе инсулин будет храниться и выдаваться пациентам только в аптеках.

Большие дискуссии вызывал вопрос об обязательности контроля показателя гликозилированного гемоглобина – общепринятого лабораторного теста, отражающего степень контроля сахарного диабета. Мы уверены, что необходимость определения этого показателя должна стать составной частью предстоящей реформы. Именно таким образом мы сможем улучшить контроль заболевания.

К сожалению, на сегодняшний день пациенты часто могут получить инсулин, даже не встречаясь с врачом и не контролируя содержание сахара в крови. Я хорошо запомнил один случай. Когда я только начинал работать, ко мне пришла молодая женщина, давно уже на тот момент болеющая сахарным диабетом. В ответ на мой вопрос, какие у нее показатели сахара крови, она рассказала, что проверяет уровень сахара один раз в месяц, но перед этим она вводит дополнительные 20 единиц инсулина, чтобы получить лучший результат. К сожалению, она обманывала прежде всего себя!

Высказывается мнение о том, что реформа приведет к назначению более дорогостоящих препаратов инсулина, которые, мол, и не так нужны. Позволю себе не согласиться с точкой зрения о том, что эффективность и удобство введения инсулина в картриджах с помощью шприц-ручки и с помощью обычного шприца одинаковы. Давайте хоть на одну минуту поставим себя на место человека, который должен вводить инсулин 3-4, а то и 5 раз в день. Неужели вопрос удобства введения, точности дозирования не актуален в этом случае? Часто ссылаются на приказ Министерства здравоохранения №160, в котором регламентируется соотношение разных видов инсулина. Большинство врачей-эндокринологов считают, что этот приказ давно устарел и нуждается в отмене. Мы должны дать свободу выбора врачу и больному! Очень дискуссионным является вопрос о назначении так называемых инсулиновых аналогов – препаратов инсулина следующего поколения, обладающих рядом преимуществ, но, к сожалению, более дорогостоящих. Хочу отметить, что во многих развитых странах более 95% назначаемых препаратов инсулина – это аналоги. Даже в маленькой Литве практически все больные обеспечены именно аналогами инсулина! Я понимаю, что возможности нашего бюджета, мягко говоря, не безграничны и мы вынуждены идти на определенные компромиссы. Именно поэтому ключевым вопросом в успехе или неудаче реформы является введение референтных цен. Я уверен, что Министерство здравоохранения как заказчик и поставщики-фармацевтические компании должны прийти к соглашению о ценах инсулина, которые бы устроили обе стороны. Так, собственно говоря, и происходит во всех европейских странах. Значит ли это, что я отдаю предпочтение более дорогим препаратам инсулина? Конечно, нет. Многие пациенты могут и будут успешно лечиться генно-инженерными человеческими инсулинами, но те больные, которым действительно необходимы более дорогостоящие препараты, должны получать их, а не покупать в аптеках полностью за свои деньги, как часто происходит сейчас.

Мы предлагаем ввести принципиально новую систему, при которой в ряде случаев пациент будет доплачивать самостоятельно за инсулин. Это будут пациенты, у которых нет медицинских показаний для обеспечения инсулиновыми картриджами или аналогами, но которые настаивают на их получении. В таком случае они могут (при их согласии, естественно) доплатить разницу между референтной ценой генно-инженерного инсулина и аналога, но, подчеркиваю, доплатить разницу, а не купить полностью за свои деньги!

Очень остро дискутировался вопрос, имеет ли смысл продолжать обеспечивать бесплатно дорогостоящими препаратами инсулина тех пациентов, у которых, несмотря на лечение в течение не менее 1 года, уровень гликозилированного гемоглобина остается высоким. Логично предположить, что у этих пациентов либо эти инсулины не являются эффективными, либо больные не придерживаются рекомендаций врача. В таком случае им будет предложено бесплатно получать человеческие генно-инженерные инсулины. Справедлив ли такой подход? Уверен, что да! Ведь лечение должно проводиться для достижения результатов, то есть контроля сахарного диабета!

Естественно, новая система не заработает без полностью функционирующего реестра пациентов, нуждающихся в инсулине. Многие годы были попытки создать такой реестр, но сейчас он есть! У нас есть хорошая пословица – «что имеем – не храним, потерявши – плачем». В реестр уже были внесены данные о большинстве пациентов, врачи научились с ним работать, но с весны доступ к реестру заблокирован. Каждый день мне и моим коллегам в Киеве звонят эндокринологи со всей Украины с просьбой восстановить им доступ к реестру. Им удобно с ним работать! К сожалению, помочь я никак не могу, мнение врачей, как обычно, никто не спрашивает. На мой взгляд, реестр должен функционировать только в Министерстве здравоохранения, его работу должны обеспечивать не медицинские учреждения (как иногда предлагается), а соответствующие специалисты, которые обеспечат и эффективное использование, и защиту персональных данных наших пациентов. Работа многих врачей-эндокринологов по наполнению этого реестра не должна пропасть из-за политических «игрищ»!

Конечно, должны быть определены аптечные сети, которые будут готовы участвовать в обеспечении больных инсулином. Наши врачебные требования к аптечным сетям – это достаточная разветвленность (больной должен иметь возможность получить инсулин недалеко от своего места жительства) и гарантия надлежащих условий хранения препарата. Однако, я убежден, что находясь в Киеве, мы не можем и не должны диктовать регионам, какие аптеки будут участвовать в программе в областях и районах.

Я сознательно не останавливался на коррупционных рисках нынешней действующей системы. Об этом все знают. Конечно, переход на новую систему встретит и уже встречает большое сопротивление. Но я убежден, что мы должны двигаться в этом направлении!

В нескольких областях нашей страны (Полтавская, Черниговская, Кировоградская) реимбурсационная система обеспечения инсулином была внедрена решениями областных советов и уже функционирует несколько лет. И эта система работает успешно! Сразу исчезли жалобы пациентов, конфликты, улучшилась работа врачей и самое главное – резко снизилось число диабетических ком.

И в заключение несколько слов. У меня в кабинете есть фотографии людей, которыми я горжусь. Это люди, болеющие сахарным диабетом, ежедневно нуждающиеся в инъекциях инсулина и добившиеся огромных высот – взошедшие на Эверест (в прямом смысле слова), выигравшие Олимпийские игры, мисс Америка и другие успешные люди. Новый премьер-министр Великобритании Тереза Мей вводит инсулин 4 раза в день и это ей не помешало достичь высот в политической карьере! Я уверен, что мы, врачи, должны стремиться к тому, чтобы у наших пациентов тоже не было никаких ограничений в жизни!

М.В. Власенко, д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

В центре внимания – α-липоевая кислота

М.В. Власенко

Историю изучения α-липоевой кислоты (α-ЛК) обычно принято начинать с 1951 года, когда она была впервые выделена в чистом виде. Однако еще в 1937 г. Snell и соавт. обнаружили, что для роста некоторых бактерий необходимо вещество, которое содержится в экстракте картофеля. Именно это вещество, так называемый картофельный фактор роста, и было идентифицировано Reed и соавт. в 1951 г. как α-ЛК. Авторам удалось показать, что эта молекула участвует в переносе ацильных групп в процессе промежуточного обмена, а также является коэнзимом в реакциях цикла Кребса. В 1980-е годы было установлено, что α-ЛК является мощным антиоксидантом – единственным из антиоксидантов, обладающим как водо-, так и жирорастворимыми свойствами. Выяснилось, что помимо картофеля и брокколи, где она обнаруживается в больших количествах, α-ЛК синтезируется в тканях животных и человека, особенно в печени и скелетных мышцах. Этот краткий обзор знакомит читателя с физиологической ролью и возможностями клинического применения этого уникального соединения.

Коэнзим или антиоксидант?

Место синтеза α-ЛК в клетках животных и растений есть митохондрии. И не случайно. Все метаболические реакции, в которых она выступает в роли коэнзима, протекают в матриксе митохондрий и напрямую связаны с процессами биологического окисления и образования энергии. Отличительной особенностью реакций, протекающих с участием α-ЛК, является то, что все они осуществляются сложными мультиферментными системами, которые принято объединять под названием «дегидрогеназные комплексы α-кетокислот». К ним относятся пируват-дегидрогеназный комплекс (ПДГ), α-кетоглутарат-дегидрогеназный комплекс (α-КГДГ) и дегидрогеназный комплекс α-кетокислот с разветвленной цепью.

Первый из них осуществляет окислительное декарбоксилирование пирувата. Он играет ключевую роль в метаболизме углеводов и энергетическом обмене, поскольку является связующим звеном между анаэробным и аэробным обменом углеводов и обеспечивает их поступление в цикл Кребса в виде ацетил-коэнзима А. Активность ПДГ регулируется количеством образованного продукта (по механизму обратной связи), а также непосредственно – в зависимости от концентрации нуклеотидов и путем обратимого фосфорилирования специфической киназой (ПДК), угнетающей активность этого фермента. Показано (Korotchkina et al., 2008), что назначение α-ЛК в виде пищевой добавки способствует повышению активности ПДГ в митохондриях гепатоцитов как непосредственно, так и путем подавления ПДК.

Не меньшее значение отводится второму представителю названной тройки – α-КГДГ, играющему, согласно классическим воззрениям, ключевую роль в непосредственной регуляции цикла Кребса. Если ПДГ в силу занимаемого места в углеводном обмене оказывает влияние (посредством ряда механизмов, задействующих генетический аппарат ядра) на транспортные системы, обеспечивающие поступление глюкозы извне через плазматическую мембрану, то α-КГДГ, как выяснилось в последние годы (Mclain et al., 2011), выступает в роли «регулировщика» производительности не только для цикла Кребса, но и, далее, для процессов транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий. В отличие от классических представлений, согласно которым регуляция происходит главным образом по механизму обратной связи (в зависимости от соотношения количеств исходного продукта и субстрата в среде), в последние годы в ученом сообществе все больше укрепляется другое, более широкое, понимание обратной связи применительно к рассматриваемым процессам. Все большее количество исследователей перестают отводить главное место в тонкой регуляции этого дегидрогеназного комплекса смещению равновесия между субстратом и продуктами реакции, давно получившему право постоянной прописки на страницах учебников. Новейшие данные заставляют признать ведущую роль в изменении активности α-КГДГ (и последующих процессов) за преходящими колебаниями так называемого редокс-статуса (окислительно-восстановительного статуса) клетки, а сам ферментный комплекс считать наиболее чувствительным внутриклеточным редокс-сенсором (Nulton-Persson et al., 2001). Поскольку такая регуляция непосредственно «завязана» на α-ЛК, данный вопрос следует рассмотреть более подробно.

Свободные радикалы и оксидативный стресс: новый взгляд на старую проблему

На протяжении последних десятилетий в науке господствовал взгляд, объяснявший, по крайней мере отчасти, снижение физиологических функций, которое происходит с возрастом и при ряде дегенеративных заболеваний, за счет свободнорадикального повреждения главных внутриклеточных структур. Это косвенно доказывалось корреляцией между возрастом или наличием патологического состояния и увеличением показателей оксидативного стресса (ОС) в сочетании с накоплением подвергшихся окислительным модификациям белков, ДНК и/или липидов. Считалось, что длительное свободнорадикальное воздействие истощает внутриклеточные системы антиоксидантной защиты (специфические ферменты и малые молекулы – скавенджеры), открывая путь к непосредственному повреждающему воздействию на биологические макромолекулы.

Однако с помощью этой традиционной схемы оказалось трудно объяснить недостаточную эффективность назначения большинства антиоксидантов в устранении функциональных изменений, связанных с возрастом или заболеваниями, как в клинической практике, так и в эксперименте. Кроме того, оказалось, что свободные радикалы являются важными элементами ряда сигнальных путей (Yap et al., 2009) и при некоторых условиях (например, ишемическое прекондиционирование) могут оказывать благоприятный эффект. Более того, митохондрии, главный источник окислительных валентностей внутри клетки, способны обратимо изменять свои функции в ответ на изменения редокс-статуса (Cadenas et al., 2009). Все это указывает на то, что клетки обладают механизмами опознания и быстрого реагирования на изменения своего окислительно-восстановительного баланса.

Наиболее характерным примером такого механизма как раз и является α-КГДГ, в состав которой в качестве коэнзима входит α-ЛК. С учетом того, что, с одной стороны, комплекс регулирует образование восстановительных валентностей в цикле Кребса, а значит, и транспорт электронов в дыхательной цепи вместе с синтезом АТФ, а с другой стороны, сам является объектом окислительно-восстановительной регуляции, напрашивается вывод, что посредством его участия осуществляется регуляция продукции энергии со стороны редокс-статуса митохондрий и клетки.

Значение α-липоевой кислоты

α-КГДГ – крупный комплекс, состоящий из трех субъединиц: Е 1 (декарбоксилаза α-кетокислот), Е 2 (дигидролипоил-трансацетилаза) и Е 3 (дигидролипоамид-дегидрогеназа). Как следует из названий, α-ЛК входит в состав последних двух субъединиц, причем в Е 2 в своей окисленной форме, а в Е 3 – в восстановленной, при этом связь с Е 2 – ковалентная. Именно α-ЛК является акцептором сукцинатного остатка, образующегося в результате декарбоксилирования α-КГ, и «передает» его затем восстановленной форме коэнзима А. Полученные «взамен» от коэнзима А протоны α-ЛК передает на субъединицу Е 3 (также липоевой кислоте), откуда они переносятся на $ФАД^+$ и $НАД^+$ (Reed et al., 1974). Подобный механизм делает α-ЛК центральным, с точки зрения биоэнергетики, участником процесса декарбоксилирования α-КГ. Однако роль ее этим не ограничивается. Как центральное звено цепочки происходящих при этом окислительно-восстановительных процессов она оказывается и наиболее чувствительной к изменению редокс-статуса митохондрий и клетки.

Представления о регулирующем влиянии колебаний редокс-статуса восходят к исследованиям (Nulton-Persson et al., 2001), в которых изолированные митохондрии подвергались воздействию H_2O_2. При этом, несмотря на наличие в среде инкубации всех необходимых для их работы составляющих, транспорт электронов и окислительное фосфорилирование оказывались подавленными. Принципиальным оказалось то, что, во-первых, после удаления H_2O_2 из среды функции митохондрий восстанавливались полностью, а во-вторых, что никакими концентрациями H_2O_2 не удавалось вызвать угнетение этих функций более чем на 50%.

Было выяснено, что этот эффект H_2O_2 развивается за счет обратимого угнетения α-КГДГ. Последнее же является результатом не прямого воздействия гидроксила на фермент, а происходит вследствие обратимого ковалентного связывания α-ЛК с глутатионом (глутатионилирование) (Nulton-Persson et al., 2003), в результате чего α-ЛК становится устойчивой к действию своих главных внутриклеточных «врагов» – продуктов перекисного окисления липидов, таких как N-этилмалеимид и 4-гидроксиноненаль (Applegate et al., 2008), появляющихся при оксидативном стрессе. Таким образом, присоединенный глутатион играет роль «замка», навешенного на молекулу α-ЛК до тех пор, пока не восстановится исходный редокс-статус.

Биологический смысл редокс-регуляции α-КГДГ через α-ЛК видят в следующем (Fukushima et al., 1989). Протекание многих внутриклеточных процессов (выброс ионов кальция в цитозоль и т.п.) носит характер качественно-количественных осцилляций. При этом по достижении определенного количественного уровня внутри самого процесса срабатывают механизмы обратной регуляции, возвращающие его в исходное состояние. Представляется, что такой динамичный процесс, как окисление субстратов в цикле Кребса и движение электронов в транспортной цепи митохондрий, подчиняется аналогичной закономерности. Поскольку обязательным побочным продуктом биологического окисления являются свободные радикалы, а митохондрии – их главный продуцент в клетке в нормальных условиях, предположение о значении свободных

радикалов в качестве механизма обратной связи, позволяющего избегать избыточного окисления субстратов и в случае необходимости переключаться на процессы биосинтеза, находит все большую поддержку у исследователей. В пользу этого говорит и невозможность с помощью H_2O_2 добиться угнетения функции интактных митохондрий более чем на 50%.

Разумеется, на этом пути встают новые вопросы, обнаруживаются факты, ожидающие своего объяснения. Однако совершенно ясно, что прежняя концепция ОС все больше нуждается в пересмотре (Mclain et al., 2011).

Помимо продукции $НАДН^+$, а значит, и синтеза АТФ, α-КГДГ играет ключевую роль в использовании аминокислот для получения энергии, в продукции сукцинил-коэнзима для биосинтеза гема, а субстрат фермента, α-КГ, участвует в инактивации транскрипционного гипоксического фактора HIF-1α. Кроме того, специфическое ингибирование α-КГ приводит к выходу цитохрома с из митохондрий и развитию апоптоза. Реализация всех этих функций становится невозможной без неизменного коэнзима – α-ЛК.

Не только радикалы

Интерес к молекуле α-ЛК огромен как со стороны биохимиков, так и клиницистов. Благодаря своим амфифильным свойствам она обладает поистине уникальным диапазоном регуляторных ролей. Огромное количество экспериментальных данных подтверждает ее способность непосредственно стимулировать поступление глюкозы в клетки путем воздействия на инсулиновые рецепторы и транспортеры глюкозы GLUT1 и GLUT4, что открывает широкие перспективы для ее применения при инсулинорезистентности и сахарном диабете. К настоящему времени известен длинный список молекул – участников внутриклеточной регуляции, с которыми в физиологических условиях взаимодействует α-ЛК. Среди них АМФ-киназа, протеинкиназа-В, гликоген-синтаза-киназа-3β, митоген-активируемая протеинкиназа, транскрипционные факторы PGC-1α, mTOR, NF-κB, TNF-α, FOX. Кроме того, показана способность экзогенной α-ЛК восстанавливать систему антиоксидантной защиты вне и внутри клетки (глутатион, коэнзим Q), нейтрализовать один из эффекторов воспаления α-фетопротеин, тем самым подавляя воспалительную реакцию. Обнаружено снижение количества α-гранул в тромбоцитах и способности последних к агрегации под влиянием α-ЛК (Lai et al., 2010). Все это позволяет рассматривать α-ЛК как весьма перспективное дополнительное средство при многих заболеваниях.

Клиническое применение

Наибольшее количество данных к настоящему времени накоплено об эффективности α-ЛК при диабетической полинейропатии (ПНП). Клинические исследования в этом направлении проводились начиная с 1983 г. Наиболее масштабными проектами последних лет являются исследования SYDNEY (2003) и SYDNEY II (2006), а также NATHAN1 (2011). В них подтверждена клиническая безопасность и хорошая переносимость α-ЛК и убедительно показана ее клиническая эффективность. Так, у пациентов с ПНП легкой и средней тяжести, длительное время получавших α-ЛК в дозировке 600 мг в день, зафиксировано не только выраженное клиническое улучшение (сглаживание симптоматики), но и замедление прогрессирования заболевания.

О том же говорят и результаты последних метаанализов (D. Ziegler et al., 2004; G.S. Mijnhout et al., 2012), которые на большом материале (1258 и 653 больных с ПНП) демонстрируют выраженное улучшение (снижение проявлений ПНП до 30% по шкале TSS) при различных режимах назначения α-ЛК.

Помимо этого показано, что α-ЛК в комбинации с другими антиоксидантами и витаминами способна вызывать улучшение при диабетической ретинопатии (по данным электроретинографии; M. Nebbioso et al., 2012), диабетической нефропатии (некоторые показатели; J.W. Chang et al., 2007; M. Morcos et al., 2001), уменьшать проявления эндотелиальной дисфункции у больных диабетом 2 типа (в сочетании со снижением HbA1c, общего холестерина и триглицеридов крови; B.B. Heinisch et al., 2010), ускорять заживление ран у больных диабетом (S.A. Chen et al., 2012), снижать вариабельность ритма у больных с диабетической вегетативной кардиальной нейропатией (D. Ziegler et al., 1997; R. Pop-Busui et al., 2013).

Заключение

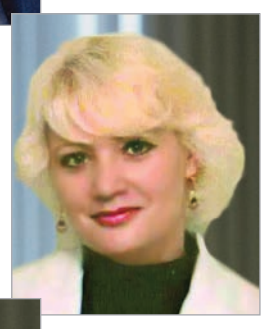
В клинической медицине широко применяется α-ЛК. В Украине α-ЛК представлена, в частности, препаратом Тиогамма немецкой компании WOERWAG PHARMA. Основным показанием для ее назначения является диабетическая полинейропатия. В последние годы все больше исследований подтверждают ее эффективность при других осложнениях сахарного диабета, а также при неалкогольной жировой болезни печени, нейродегенеративных заболеваниях (болезни Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона), патологиях, связанных с эндотелиальной дисфункцией.

Н.Д. Тронько, академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины д.мед.н., профессор, директор; **В.В. Попова**, д.мед.н., ведущий научный сотрудник отделения профилактической диабетологии; **К.П. Зак**, д.мед.н., профессор, заведующий лабораторией гормональной регуляции кроветворения, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Открытие аутоантител к антигенам бета-клеток поджелудочной железы у человека – революционный этап в предсказании развития сахарного диабета 1 типа у «здорового» человека

Сахарный диабет (СД) остается в настоящее время бичом человечества, унося из жизни ежегодно миллионы людей во всех странах мира. Особенно большую озабоченность вызывает тот факт, что рост этого заболевания из года в год драматически прогрессирует и носит характер пандемии. По данным международной диабетической ассоциации (IDF), количество больных СД в 2015 году на нашей планете исчисляется 415 млн человек, а по эпидемиологическим прогнозам, в 2040 году оно достигнет 624 млн. Прогрессивно увеличивается и частота СД 1 типа (СД1Т) у детей. Так, с 1960 года число детей, больных СД1Т, возрастает ежегодно на 3-5% (C.C. Patterson et al., 2009). Количество детей и подростков, больных СД1Т, в мире составляет 542 тыс. человек, среди которых впервые выявленных – 86 тыс. В 2015 году в мире умерли 5,1 млн больных СД, то есть каждые 6 с умирал один больной.

Н.Д. Тронько



В.В. Попова

К.П. Зак

Эпидемиологические исследования последних лет также показали динамическое возрастание заболеваемости и в Украине. Так, согласно официальным данным (Довідник ІЕОР, 2016) количество всех зарегистрированных больных СД в Украине в 2015 году составляло 1 233 600, а количество впервые выявленных детей (0-14 лет), больных СД1Т, достигло 87 420, то есть каждый 12-й ребенок из 1 тыс. нормогликемических детей всей Украины.

СД является не только огромной медицинской проблемой, но и социальной. Общество несет колоссальные затраты на лечение СД и его осложнений: сердечно-сосудистых, почечных, офтальмологических и др. Согласно данным IDF в 2015 году только на обеспечение больных инсулином, другими сахароснижающими средствами и уход было потрачено в мире 673 биллиона долларов, а в 2040 году предполагается затратить 800 биллионов долларов.

Согласно современным представлениям СД1Т является хроническим аутоиммунным заболеванием, возникающим в результате комплексного взаимодействия генетической предрасположенности и факторов внешней среды, при котором происходит постепенное селективное органоспецифическое снижение числа и функции инсулин-продуцирующих бета-клеток в поджелудочной железе (M.A. Atkinson, S. Eisenbarth, A.W. Michels, 2014; A.G. Ziegler et al., 2016). Когда масса разрушенных или функционально угнетенных бета-клеток достигает 80-90%, возникает инсулиновая недостаточность, приводящая к нарушению гомеостаза глюкозы в организме и появлению клинических симптомов. СД1Т может возникать в любом возрасте, но в основном в раннем детском и юношеском (ювенильный СД1Т), и, реже, в более поздние годы (взрослый СД1Т) (M.J. Hawa et al., 2013; E. Bonifacio, 2015).

Характерной особенностью этиопатогенеза СД1Т является довольно длительная (длящаяся иногда годами) асимптомная фаза развития, то есть скрытый доклинический период – от начала возникновения аутоиммунного процесса в островках Лангерганса (ОЛ), сопровождаемого деструкцией и дисфункцией бета-клеток, до клинического проявления заболевания.

До недавнего времени отсутствовали достоверные методы выявления наличия аутоиммунного процесса в ОЛ поджелудочной железы человека в доклиническую стадию патогенеза СД1Т. Наши знания об этом вопросе основывались преимущественно на данных, полученных в опытах на моделях СД1Т у лабораторных животных. Вместе с тем исследования, проведенные на экспериментальных животных, при всей их научной ценности не могут быть полностью экстраполированы на заболевания у людей в связи с уникальной видовой специфичностью их иммунной системы, особенностью клинического течения, неодинаковой длительностью жизни и социальными факторами (H.A. Drexhageet al., 2016).

Знаменательным событием в изучении патогенеза СД1Т, особенно асимптомной доклинической стадии его развития, стало открытие в конце прошлого столетия аутоантител к антигенам ОЛ поджелудочной железы – островковых аутоантител (ОАА) у человека. Благодаря этим достижениям появились надежные уникальные иммунологические биомаркеры, дающие возможность прижизненного нетравматического выявления аутоиммунного процесса в ОЛ, которое приводит к гибели бета-клеток у практически здорового человека задолго (от месяцев до многих лет) до появления у него стабильной гипергликемии, то есть развитие клинической манифестации заболевания.

Впервые островковые аутоантитела были обнаружены к антигенам цитоплазмы ОЛ (ICA) в сыворотке периферической крови (ПК) больных СД1Т (G.F. Bottazo et al., 1974). В настоящее время описаны и успешно используются в клинической практике еще четыре других классических сывороточных аутоантитела против антигенов бета-клеток: IAA, GADA, IA-2A и ZnT8A.

Появление стандартизированных методов определения различных ОАА (ICA, IAA, GADA, IA-2A и ZnT8A) и выпуск многими фирмами стандартных наборов реактивов для их определения у человека стимулировали создание ряда многолетних, проспективных международных и национальных Программ по изучению возможности использования ОАА с диагностической целью, а также более глубокого изучения иммунных механизмов, происходящих в организме человека, предшествующих развитию клинически установленного СД1Т. К таким приоритетным международным программам прежде всего следует отнести: BABYDIAB (Baby Diabetes), DAISY (Diabetes Autoimmunity Study in the Young), DIPP (Diabetes Prediction and Prevention Study), TEDDY (The Environmental Determinations in the Young), TRIGR (Trial to Reduce IDDY in Genetically in Risk) и другие подобные программы.

Весьма важным вопросом при исследовании ОАА являются методы их определения. В настоящее время существуют три основных метода определения титра ОАА в сыворотке ПК человека: радиоиммунологический, электрохемилюминесцентный и иммуноферментный (ELISA). Наиболее высокочувствительным и специфическим среди них считается радиоиммунологический, но он наиболее дорогой и для его использования требуются специальные условия (E. Bonnifacio, 2015). Хемилюминесцентный метод также довольно чувствительный, но редко используемый, так как наиболее специфичен только при определении IAA и GADA (L. Yu et al., 2013).

Иммуноферментный метод ELISA является самым распространенным и более дешевым для определения ОАА, но до недавнего времени считающийся менее чувствительным, чем радиоиммунологический. Однако после его модификации и создания нового трехскринингового метода (RSR) было установлено, что модифицированный метод ELISA не уступает радиоиммунологическому, причем его возможно использовать даже при небольшом количестве капиллярной крови (I. Raab et al., 2016).

В клинической практике методы определения ОАА в настоящее время используются в основном в трех целях: 1) диагностики асимптомной доклинической стадии и предсказания возникновения СД1Т; 2) установления наличия сохранившихся функционирующих ОЛ при уже развившемся начальном СД1Т; 3) более точной дифференциации взрослого СД1Т (LADA) от СД2Т.

Как уже указывалось, выдающимся достижением иммунодиабетологии последних десятилетий следует считать открытие аутоантител к ОЛ поджелудочной железы, которые расширили возможности диагностики СД1Т у человека и изучения доклинической стадии его патогенеза. К ним прежде всего следует отнести разработку методов прижизненного нетравматического определения различных ОАА, которые считаются достоверным способом предсказания риска развития СД1Т у «здорового» человека задолго (от месяцев до многих лет) до возникновения клинических симптомов заболевания (A.G. Ziegler et al., 2013; E. Bonifacio, 2015). Однако при этом, естественно, возникает вопрос, какие же из пяти ныне используемых ОАА или их сочетания обладают наиболее высокой диагностической ценностью для предсказания риска развития клинически диагностируемого СД1Т.

Вместе с тем следует отметить, что при исследовании титра сывороточных ОАА у детей начиная с рождения был выявлен чрезвычайно важный факт – очень раннее появление в ПК ОАА (сероконверсия). Пик сероконверсии происходит между 1 и 3 годами. До 6 мес

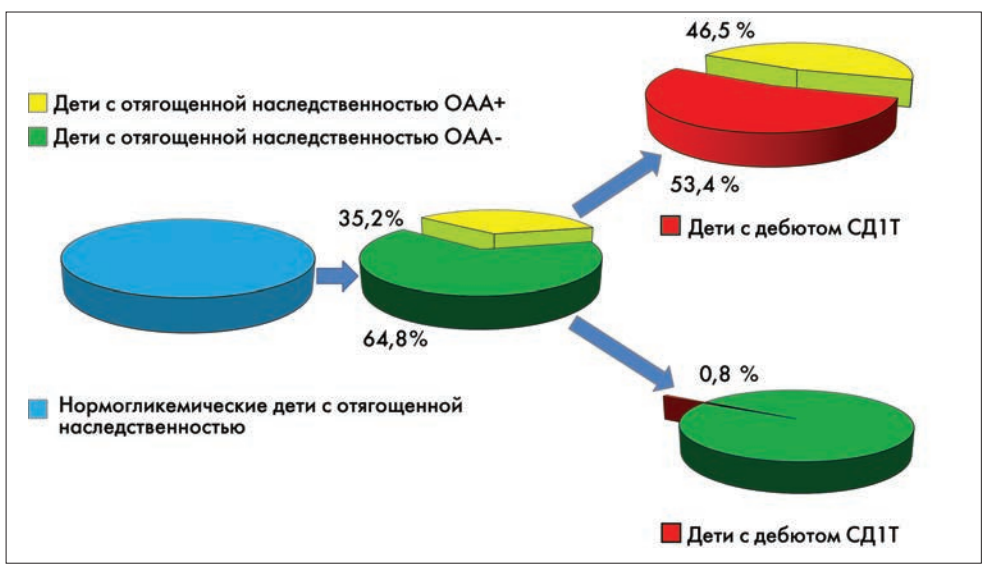


Рис. 1. Частота возникновения СД1Т у ОАА-позитивных и ОАА-негативных детей с отягощенной наследственностью

ОАА у младенцев обнаруживаются очень редко. У многих детей (особенно с генотипом HLA-DR/DQ), у которых развивается СД1Т, он подтверждается определением четырех аутоантител (IAA, GADA, IA-2A и ZnT8). Причем даже при позитивном титре 2 ОАА риск развития СД1Т >80% (A.G. Ziegler et al., 2013; I.P. Krischer et al., 2015; G. Bonifaccio, 2015).

Следовательно, самое раннее установление риска развития СД2Т необходимо проводить уже на первых годах жизни ребенка (до 5 лет) в виде тестирования на наличие комплекса различных ОАА (I. Raab et al., 2016). К слову, эти данные стимулировали идею создания иммунных препаратов, препятствующих развитию СД1Т в самом раннем возрасте ребенка, то есть наподобие вакцин, которые сейчас успешно применяются для профилактики детских инфекционных заболеваний и туберкулеза (E. Bonifacio et al., 2015; A.G. Zielger et al., 2016).

Для лучшего понимания целесообразности использования того или иного ОАА или их комплекса в клинической практике рассмотрим диагностическую ценность каждого из них в отдельности.

IAA – аутоантитела к инсулину, которые были впервые выделены в 1983 г. Они считаются наиболее специфичными к антигенам бета-клеток, появляются в организме ребенка самыми первыми. По данным некоторых авторов (M. Schlosser et al., 2014), было установлено, что обнаружение одного IAA дает возможность только предсказать развитие СД1Т преимущественно у детей до 5-летнего возраста. Причем величина их титра и частота выявления находится в обратной связи с возрастом. После достижения детьми 12-летнего возраста у большинства из них IAA не обнаруживается. Недавно было показано, что риск возникновения СД1Т у IAA-положительных детей во многом зависит также от степени аффинности IAA – чем она больше, тем значительнее повышен риск развития СД1Т (L. Yu et al., 2013).

GADA – аутоантитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты, открытые в 1982-1990 гг. Антиген GAD является фрагментом глютаминовой кислоты, участвует в регуляции глюкозой секреции инсулина. Он является самым широко используемым биомаркером для выявления аутоиммунной деструкции бета-клеток и прогрессирования СД1Т как в самом раннем детском возрасте, так и в более позднем, то есть при LADA (I. Vermenlen et al., 2010).

Исследование титра различных ОАА у родственников больных СД1Т (первого, второго и третьего поколения) с нормальной толерантностью к глюкозе показало, что риск развития у них СД1Т (при использовании одного GADA) по происшествии 5 лет составлял 68%, то есть, что наиболее высоким риском предсказания диабета является позитивность к GADA, особенно у лиц молодого возраста и с наличием генотипов HLA II степени. Для более точного предсказания СД1Т кроме GADA требуется дополнительно определение еще одного ОАА (IAA, IA-2A или ZnT8A) (P.I. Bingley et al., 2016).

IA-2A – аутоантитела к протеину-2-тирозин-фосфатазы / антигена-2 инсулиномы – является фрагментом антигена GAD, состоящего из трех различных молекул: декарбоксилазы глютаминовой кислоты и двух протеинов тирозинфосфатазы: тирозинфосфатазы-2 (ICA-512) и фагрина (IA-2βA). Считается одним из главных маркеров аутоиммунной деструкции бета-клеток, обладает высокой специфичностью при развивающемся диабете. Он часто используется, особенно в комплексе с другими ОАА, как биомаркер выявления ассимптомной фазы СД1Т (E. Bonifacio, 2015).

Значительное повышение достоверности предсказания наблюдается тогда, когда при обнаружении повышенного титра GADA в последующем дополнительно происходит появление в ПК и IA-2A и, особенно, еще одного ОАА (P.Y. Bingley et al., 2016).

На основании исследований, проведенных на огромном количестве (несколько тысяч) пациентов, P. Xu и соавт. (2016) пришли к заключению, что предсказание развития СД1Т на основании определения GADA у лиц младше 16 лет во многом зависит от величины его титра. Так, при низком титре одних GADA диабет развивается у 11%, а при высоком титре – у 45% обследуемых. Еще больший процент предсказания СД1Т наблюдается при одновременном появлении GADA и IA-2A (более 70%). IA-2A, по мнению авторов, является лучшим маркером прогрессии дисгликемии (потеря толерантности к глюкозе, снижение продукции С-пептида, повышение уровня HbA1c). **При сочетанном определении GADA и IA-2A и ряда метаболических маркеров предсказание СД1Т возрастает более чем до 80%.**

ZnT8A – аутоантитела к транспортеру ZnT8A, открыты в 2008 году позже всех ОАА, принадлежат к одним из наиболее достоверных и специфических маркеров предсказания возникновения СД1Т, особенно у детей (I.M. Wenzlauet al., 2007). При определении только одного ZnT8A он обнаруживается у 63% детей с впервые выявленным СД1Т. Определение ZnT8A совместно с GADA, IA-2A и IAA по Программе DASP дает возможность предсказания развития СД1Т свыше 90% (M. Schlossen et al., 2014). Характерной особенностью ZnT8A является также то, что они обнаруживаются преимущественно в ОЛ, в то время как GADA и IA-2A – во многих тканях (I. Labatschi, H.C. Herved, 2012). Считается, что обнаружение повышенного титра ZnT8A указывает на тенденцию быстрого прогрессирования СД1Т (E. Bonifacio, 2015).

Собственные исследования аутоантител к антигенам бета-клеток ОЛ поджелудочной железы и их использование как маркера аутоимунной деструкции ОЛ и для диагностирования асимптомной фазы развития СД1Т у детей и подростков нашей страны было начато в сентябре 1996 года, то есть двадцать лет тому назад. В октябре 1998 года план этих исследований, проводимых проспективно в ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», был оформлен в виде первой в Украине Программы «Иммунитет в доклиническую стадию сахарного диабета 1 типа (ИДСД)» (Н.Д. Тронько и др., 2010).

Согласно плану исследований Программы ИДСД решается несколько задач:

1. Освоение и внедрение в клинику впервые в Украине методов определения титров ОАА (IAA, GADA и IA-2A) в ПК с целью их использования как теста для диагностики асимптомной доклинической фазы развития СД1Т и предсказания риска возникновения клинического СД1Т у нормогликемических детей нашей страны. Получение такой информации дало возможность: установить количество нормогликемических детей с отягощенной наследственностью, но с нормальной толерантностью к глюкозе, позитивных к ОАА в Украине и, следовательно, выделить группу риска по развитию СД1Т, требующую постоянного медицинского наблюдения. Полученные нами результаты дают возможность сравнить их с аналогичными данными Программ, проводимых в других странах Европы и США, то есть выявить региональные особенности.

2. Изучение ряда показателей функционального состояния естественного (содержание, ультраструктура и функция нейтрофилов, моноцитов и ЕК-клеток) и адаптивного иммунитета, иммунофенотипа лимфоцитов (CD3+T-, CD4+T-, CD8+T- CD20+ и CD56+клеток) и их ультраструктуры, а также содержание различных цитокинов (ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНОα и ИФНγ), хемокинов (ИЛ-8 и ИЛ-16) и адипокинов (лептина и адипонектина) в ПК нормогликемических здоровых, ОАА-позитивных, ОАА-негативных с уже развившимся СД1Т детей с генетической склонностью к СД1Т. Результаты этой части исследований подробно изложены в недавно опубликованной нашей монографии (К.П. Зак, Н.Д. Тронько, В.В. Попова, А.К. Бутенко, 2015).

К концу 2016 года в реестр Программы ИДСД для клинико-иммунологического обследования внесен 561 ребенок и подросток обоего пола в возрасте от 7 до 15 лет без каких-либо видимых воспалительных, онкологических или аллергических заболеваний. Из них 457 нормогликемических детей, имеющих в семейном анамнезе отягощенную наследственность – родственники первой линии (отцы, матери, сибсы) больные СД1Т были отобраны для дальнейшего обследования (рис. 1). После тестирования на наличие ОАА (IAA, GADA и IA-2A) они были разделены на две подгруппы: 1) ОАА-позитивные (n=161), то есть с повышенным титром хотя бы двух аутоантител GADA + IA-2A (у детей до 10 лет определяли и IAA); 2) ОАА-негативные (n=296), у которых все ОАА не определялись даже при повторных измерениях. Контрольная группа (n=104) состояла из здоровых детей с нормогликемией без генетической наследственности и с отрицательными тестами на толерантность к глюкозе и наличие ОАА.

У всех обследуемых детей определение титра ОАА проводили высокочувствительным радиоиммунологическим методом при помощи гамма-счетчика 5500В фирмы «Becton» (США) с использованием стандартизированных наборов реактивов для определения титров аутоантител IAA, GADA и IA-2A фирмы «Cis Bio International» (Франция), контролируемых DASP и рекомендованных экспертами ВОЗ. Приведенные выше иммунологические исследования проводили одновременно с традиционным клиническим обследованием больных, то есть определением гликемического профиля, уровня HbA1c и др. проспективно в динамике, вплоть до манифестации диабета (у ОАА-позитивных детей).

Многолетние проспективные исследования (В.В. Попова, 2008, 2015; В.В. Попова, К.П. Зак, 2006, 2008; К.П. Зак и др., 2015), как видно из рисунка 1, показали, что при двукратном определении ОАА у 457 нормогликемических детей с отягощенной наследственностью повышенный титр GADA и IAA был обнаружен у 161 ребенка (35,2%), а 295 детей из этой подгруппы (64,8%) оказались отрицательными.

При этом у 76 детей из 161 ОАА-положительного ребенка (53,4%) в среднем через 30,9±3,2 месяца возник клинически диагностируемый СД1Т, в то время как у 75 обследуемых (58,5%) в оставшейся подгруппе ОАА-положительных детей это заболевание не было выявлено. У ОАА-отрицательных детей за этот же период времени СД1Т возник только у одного ребенка, то есть 0,8%. Полученные нами результаты оказались созвучны с данными большинства зарубежных программ по этому вопросу (E. Bonifacio, 2015; A.G. Ziegler, E. Bonifacio, 2012).

На рисунке 2 приводятся сравнительные данные о частоте возникновения СД1Т у различных когорт детей Украины: А – общей популяции – 0,12%; Б – нормогликемических, но с отягощенной наследственностью к СД1Т – 18,81%; В – ОАА-положительные с отягощенной наследственностью – 53,41%.

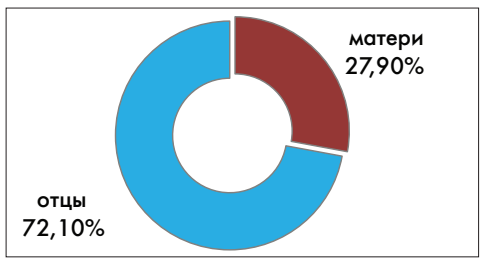


Рис. 3. Процентное соотношение количества детей, заболевших СД1Т, в зависимости от пола их родителей, больных диабетом

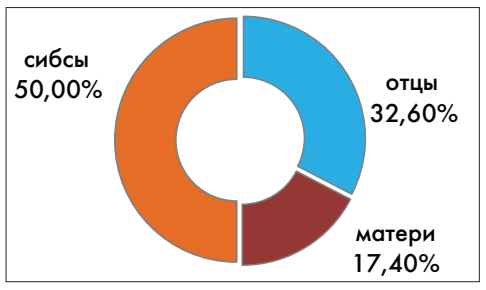


Рис. 4. Процентное соотношение родственников первой линии (отцов, матерей, сибсов), болеющих диабетом, у ОАА-положительных детей, у которых возник СД1Т

Важно также отметить, что, по нашим данным, среди ОАА-положительных детей, у которых СД1Т страдал отец, диабет развивался значительно чаще (72,1%), чем у детей, у которых страдала диабетом мать (27,9%) (рис. 3). В этом отношении полученные нами результаты близки к данным других авторов (G.S. Eisenbarth, I. Jeffry, 2008). Было также установлено, что у половины (50%) ОАА-положительных детей, у которых возник диабет, родственниками первой линии были братья и сестры (рис. 4). Это должно также учитываться дополнительно при предварительном возможном прогнозе риска развития СД1Т.

Проведенные нами исследования также показали, что процент прогнозируемой предсказуемости возникновения СД1Т у детей с отягощенной наследственностью увеличивается со временем, прошедшим после первого обнаружения повышения титра ОАА до клинической манифестации заболевания, то есть, чем более длительный период наблюдения за пациентом после первого установления повышенного титра ОАА, тем выше процент предсказуемости клинического дебюта СД1Т.

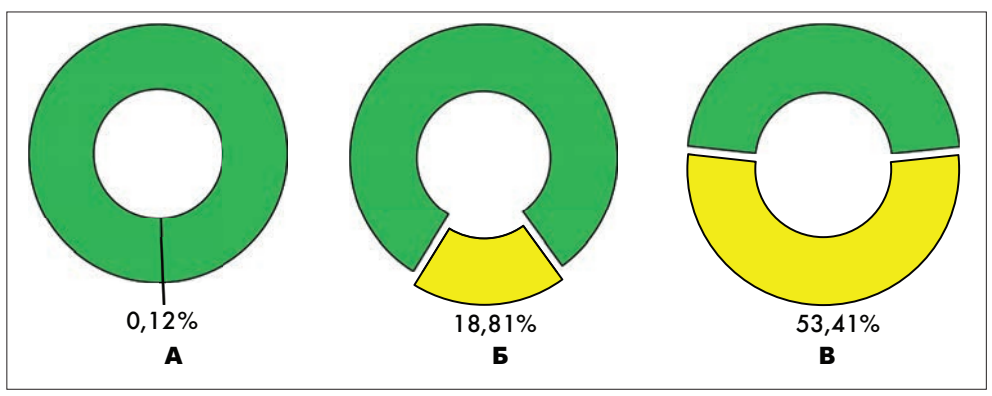


Рис. 2. Частота возникновения СД1Т у детей Украины: А – общей популяции, Б – отягощенно наследственных, В – ОАА-положительных

Продолжение на стр. 20.

Н.Д. Тронько, академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины д.мед.н., профессор, директор; **В.В. Попова**, д.мед.н., ведущий научный сотрудник отделения профилактической диабетологии; **К.П. Зак**, д.мед.н., профессор, заведующий лабораторией гормональной регуляции кроветворения, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Открытие аутоантител к антигенам бета-клеток поджелудочной железы у человека – революционный этап в предсказании развития сахарного диабета 1 типа у «здорового» человека

Продолжение. Начало на стр. 18.

Вместе с тем, как показывает наш опыт, принимая во внимание достаточно высокую стоимость наборов для определения ОАА, **хорошие прогностические результаты могут быть получены и при сочетанном определении только двух видов ОАА, таких как GADA и IA-2A (В.В. Попова, 2015; К.П. Зак и др., 2015).**

Следовательно, основываясь на работах проведенных многочисленными научными коллективами ученых на огромном клиническом материале, можно с большой долей уверенности утверждать, что **повышение титров сывороточных ОАА является наиболее надежным биомаркером предсказания риска возникновения СД1Т у человека с нормогликемией**. Процент достоверности предсказания СД1Т пропорционален числу видов ОАА, определяемых тестированием – чем их больше (но не менее двух), тем выше прогноз, так как различные ОАА идентифицируют неодинаковые эпитопы бета-клеточных антигенов. Важное значение имеют также величина титра ОАА, аффинность и длительность времени наблюдения, предшествующего возникновению заболевания после первого посещения врача. К примеру, при исследованиях, проведенных на нормогликемических детях с отягощенной наследственностью при определении только одного вида (IAA, GADA или IA-2A), развитие клинических признаков СД1Т (по различным источникам) наблюдалось только в 9-22% случаев после десятилетнего наблюдения. По данным P.I. Bingley и соавт. (2016), при высоком титре одного GADA возникновение СД1Т отмечается в 86%, IAA – в 26% случаев, IA-2A – в 6% случаев. Пятилетние наблюдения у таких однопозитивных детей к ОАА также показали, что СД1Т чаще развивается у них при последующем дополнительном появлении в ПК других видов ОАА (одного или всех четырех). **При обнаружении повышенного титра двух ОАА, особенно GADA и IA-2A, риск развития СД1Т в течение 10 лет приближается к 60% (В.В. Попова, 2008; К.П. Зак и др., 2015)**. У детей, позитивных к трем ОАА, СД1Т возникал через 7-10 лет более чем в 60% случаев (M. Pietropaolo et al., 2005), а при сочетанном определении четырех аутоантител (IAA, GADA, IA-2A и ZnT8A) и, особенно, пяти ОАА (ICA, IAA, GADA, IA-2A и ZnT8A), СД1Т клинически диагностируется свыше чем в 90% случаев при длительном наблюдении (A.G. Ziegler, E. Bonifacio, 2012; M. Schlossen et al., 2014; E. Bonifacio, 2015). По данным A.G. Ziegler и соавт. (2011), при одновременной позитивности ко многим ОАА развитие заболевания СД1Т неизбежно.

Вместе с тем следует подчеркнуть, что характерной особенностью ОАА является колебания их титра в ПК в течение развития СД1Т, то есть наряду с его повышением может наблюдаться реверсия к норме, особенно отдельных видов ОАА (K. Wehik et al., 2016). На основании проведенных исследований авторы приходят к заключению, что дети, которые ранее были позитивны ко многим ОАА, после произошедшей реверсии одного из них, обладают в дальнейшем очень высоким риском возникновения СД1Т, что позволяет авторам прийти к выводу, что дети, позитивные к одному из ОАА не менее чем через 1 год после сероконверсии, благоприятны к стратификации риска развития СД1Т.

Важное значение имеет также использование определения ОАА для выявления наличия сохранившихся бета-клеток у впервые выявленных больных СД1Т в отдаленные сроки после старта заболевания. Согласно исторической модели патогенеза СД1Т, предложенной еще в 1986 году George Eisenbarth (M.A. Atkinson et al., 2014), клиническое его проявление у человека наступает только после того, когда все инсулинпродуцирующие бета-клетки окончательно потеряны. Однако недавние патолого-цитохимические исследования поколебали эту догму, так как в поджелудочной железе пациента, длительно болеющего СД1Т, были обнаружены отдельные инсулинпродуцирующие клетки. Причем у таких больных определялась небольшая продукция С-пептида и повышение титров некоторых ОАА, особенно у пациентов с дебютом заболевания старше 18 лет с продолжительностью заболевания, достигающей 50 лет (M.A. Atkinson et al., 2015; E. Bonifacio, 2015). Установление того факта, что резидуальные бета-клетки, способные к эндогенной секреции инсулина, сохраняются в течение длительного времени после старта заболевания диабетом имеет весьма важное значение для иммунологической стратегии лечения СД1Т, так как вселяет большую надежду на возможность восстановления функции резидуальных бета-клеток у пациентов с уже развившимся заболеванием (К.П. Зак, В.В. Попова, 2015).

Одной из важных областей применения ОАА в диабетологии стало также их использование и как маркеров для более точной диагностики СД1Т взрослых (LADA) и его дифференциации от СД2Т. Как известно, у взрослых пациентов с СД1Т, особенно у более молодых, часто бывает нелегко отличить его от СД2Т. Подтверждением этого явились многочисленные исследования, показавшие, что более чем у 10% пациентов, которым первоначально был установлен диагноз СД2Т, на самом деле был СД1Т (S. Fourlans et al., 2005).

В 2013 году были опубликованы результаты скрининга ОАА (GADA, IA-2A ZnT8A) у 6 156 больных с впервые выявленным диабетом в возрасте 30-70 лет, проведенные научными коллективами 7 стран Европы. Они показали, что 541 человек из них (8,8%) были GADA-позитивными и 57 (0,9%) – IA-2A-позитивными. На основании полученных данных участники консорциума приходят к заключению, что наряду с клинической картиной главным маркером СД1Т взрослых является наличие у пациентов повышенного титра GADA. Определение GADA стало обязательным в рутинной практике за рубежом в диагностике СД1Т у взрослых.

На основании изложенных выше данных литературы и результатов собственных исследований можно прийти к заключению, что, несмотря на некоторые дискуссионные вопросы, существует единое мнение ученых по поводу того, что определение сывороточного титра аутоанител к ОЛ поджелудочной железы является надежным тестом для предсказания риска возникновения СД1Т и диагностики асимптомной его фазы у «здорового» человека задолго до возникновения у него клинических симптомов заболевания. Чем большее число ОАА (ICA, IAA, GADA, IA-2A и ZnT8A) включено в скрининг, тем выше процент предсказания риска СД1Т. При позитивности всех пяти ОАА в течение длительного времени процент предсказания превышает 90%. При этом возникновение заболевания СД1Т неизбежно. Важное значение имеет вид ОАА, величина их титров, возраст пациента и генотип HLA-DR-DQ. Так как характерной особенностью ОАА являются лабильность высоты их титра в ПК, то есть их повышение или реверсия возврата к норме в течение развития СД1Т, то для точности предсказания заболевания необходимо повторное многократное их определение.

Таким образом, следует считать необходимым введение в клиническую практику обязательного скрининга выявления ОАА у детей любого возраста (начиная с младенчества) при подозрении на СД1Т, особенно у детей с генетическим отягощением в семейном анамнезе или наличием генотипа HLA-DR-DQ. Следовательно, метод определения ОАА должен стать рутинным в лабораторных медицинских учреждениях нашей страны.

Литература

1. Довідники основних показників діяльності ендокринологічної служби України.– Київ, 2001-2015 рр.
2. Зак К.П., Попова В.В. Имунная интервенция в терапии сахарного диабета (аналитический обзор) // Диабет. Ожирение. Диабетический синдром.– 2015.– № 6 (IV).– С. 31-44.
3. Зак К.П., Тронько Н.Д., Попова В.В., Бутенко А.К. Сахарный диабет. Иммунитет. Цитокины.– К.: Книга плюс, 2015.– 485 с.
4. Попова В.В. Продукція діабетасоційованих аутоантитіл до острівцевих аутоантигенів (IA-2A, GADA, IAA) у дітей і підлітків на етапах еволюції цукрового діабету 1 типу як основа клініко-імунологічного алгоритму доклінічної діагностики захворювання // Современная педиатрия.– 2015.– Т. 2, № 66.– С. 113-118.
5. Попова В.В. Уміст діабетасоційованих автоантитіл до острівцевих автоантигенів (IA-2A, GADA, IAA) і рівень різних видів цитокінів у дітей та підлітків на доклінічній і ранній клінічній стадіях розвитку цукрового діабету 1-го типу // Міжнародний ендокринологічний журнал.– 2015.– Т. 2, № 66.– С. 138-146.
6. Попова В.В., Зак К.П. Открытие аутоантител к островкам Лангерганса поджелудочной железы – выдающееся достижение в области предсказания возникновения и диагностики типа сахарного диабета в клинике (Обзор с включением собственных данных) // Лікарська справа.– 2006.– № 7.– С. 3-12.
7. Попова В.В., Зак К.П. Хемокины при сахарном диабете 1-го типа у человека.– Укр. медичний часопис.– 2008.– Т. 67, № 5.– С. 1-14.
8. Тронько Н.Д., Попова В.В., Зак К.П., Маньковский Б.Н. О научно-исследовательской проспективной программе «Иммунитет в доклинический период развития сахарного диабета 1 типа», созданной в ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» // Ендокринологія.– 2010.– Т. 15, № 2.– С. 180-191.
9. Atkinson M.A., Eisenbarth G.S., Michels A.W. Type 1 diabetes // Lancet.– 2014.– Vol. 38, N9911.– P. 69-82.
10. Atkinson M.A., von Herrath M., Powers A.C., Clare-Salzler M. Current concepts on the pathogenesis of type 1 diabetes – considerations for attempts to prevent and reverse the disease // Diabetes Care.– 2015.– Vol. 38, N6.– P. 979-988.
11. Bingley P.J., Boulware D.C., Krischer J.P.; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. The implications of autoantibodies to a single islet antigen in relatives with normal glucose tolerance: development of other autoantibodies and progression to type 1 diabetes // Diabetologia.– 2016.– Vol. 59, N3.– P. 542-549.
12. Bonifacio E. Predicting type 1 diabetes using biomarkers // Diabetes Care.– 2015.– Vol. 38, N6.– P. 989-996.
13. Bonifacio E., Ziegler A.G., Klingensmith G. et al. Effects of high-dose oral insulin on immune responses in children at high risk for type 1 diabetes: the Pre-POINT randomized clinical trial // JAMA.– 2015.– Vol. 313, N15.– P. 1541-1549.
14. Bottazzo G.F., Florin-Christensen A., Doniach D. Islet cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies // Lancet.– 1974.– Vol. 2, N7892.– P. 1279-1283.
15. Eisenbarth G.S., Jeffrey J. The natural history of type 1A diabetes // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.– 2008.– Vol. 52, N2.– P. 146-155.
16. Fourlanos S., Dotta F., Greenbaum C.J. et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent // Diabetologia.– 2005.– Vol. 48, N11.– P. 2206-2212.
17. Hawa M.I., Kolb H., Schloot N. et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype // Diabetes Care.– 2013.– Vol. 36.– P. 908-913.
18. IDF Diabetes Atlas, Seventh edition.– 2016.
19. Insel R.A., Dunne J.L., Atkinson M.A. et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association // Diabetes Care.– 2015.– Vol. 38, N10.– P. 1964-1974.
20. Krischer J.P., Lynch K.F., Schatz D.A. et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study // Diabetologia.– 2015.– Vol. 58, N5.– P. 980-987.
21. Lebastchi J., Herold K.C. Immunologic and metabolic biomarkers of β-cell destruction in the diagnosis of type 1 diabetes // Cold Spring Harb. Perspect. Med.– 2012.– Vol. 2 N6. a007708. doi: 10.1101/cshperspect.a007708.
22. Patterson C.C., Dahlquist G.G., Gyurus E. et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-2020: a multicentre prospective registration study // Lancet.– 2009.– Vol. 373, N9680.– P. 2027-2033.
23. Pietropaolo M., Yu S., Libman I.M. et al. Cytoplasmic islet cell antibodies remain valuable in defining risk or progression to type 1 diabetes in subjects with other islet autoantibodies // Pediatr. Diabetes.– 2005.– Vol. 6, N4.– P. 184-192.
24. Raab J., Haupt F., Scholz M. et al. Capillary blood islet autoantibody screening for identifying pre-type 1 diabetes in the general population: design and initial results of the Fr1da study // BMJ Open.– 2016.– Vol. 6, N5: e011144.
25. Schlosser M., Lampasona V., Williams A.J.K. et al. Combined appearance of autoantibodies against GAD, IA-2, insulin and ZnT8 in the islet autoantibody standardization program 2013 proficiency workshop // Diabetologia.– 2014.– Vol. 57, Suppl. 1.– A-334.
26. Schlosser M., Mueller P.W., Lampasona V. et al. Combined measurement of autoantibodies against GAD, IA-2, insulin and ZnT8 in the Diabetes Autoantibody Standardization Program 2009 Workshop // Diabetologia.– 2010.– Vol. 53, Suppl. 1.– P. 178.
27. Torn C., Mueller P.W., Schlosser M. et al. Diabetes antibody standardization program: evaluation of assays for autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2 // Diabetologia.– 2008.– Vol. 51.– P. 846-852.
28. Vehik K., Lynch K.F., Schatz D.A. et al. Reversion of b-cell autoimmunity changes risk of type 1 diabetes: TEDDY Study // Diabetes Care.– 2016.– Vol. 39, N9.– P. 1535-1542.
29. Wenzlau J.M., Frisch L.M., Gardner T.J. et al. Novel antigens in type 1 diabetes: the importance of ZnT8 // Current Diabetes Reports.– 2009.– Vol. 9.– P. 105-112.
30. Williams A.J., Lampasona V., Schlosser M. et al. Detection of antibodies directed to the N-terminal region of GAD is dependent on assay format and contributes to differences in the specificity of GAD autoantibody assays for type 1 diabetes // Diabetes.– 2015.– Vol. 64, N9.– P. 3239-3246.
31. Williams A.J., Lampasona V., Wyatt R. et al. Reactivity to N-terminally truncated GAD65(96-585) identifies GAD autoantibodies that are more closely associated with diabetes progression in relatives of patients with type 1 diabetes // Diabetes.– 2015.– Vol. 64, N9.– P. 3247-3252.
32. Xu P., Krischer J.P.; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Prognostic classification factors associated with development of multiple autoantibodies, dysglycemia, and type 1 diabetes – a recursive partitioning analysis // Diabetes Care.– 2016.– Vol. 39, N6.– P. 1036-1044.
33. Yu L., Dong F., Miao D. et al. Proinsulin/insulin autoantibodies measured with electrochimiluminescent assay are the earliest indicator of prediabetic islet autoimmunity // Diabetes Care.– 2013.– Vol. 36.– P. 2266-2270.
34. Ziegler A.G., Bonifacio E., and BABYDIAB–BABYDIET Study Group. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes // Diabetologia.– 2012.– Vol. 55, N7.– P. 1937-1943.
35. Ziegler A.G., Danne T., Dunger D.B. et al. Primary prevention of beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes – The Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes (GPPAD) perspectives // Mol. Metab.– 2016.– Vol. 5, N4.– P. 255-262.
36. Ziegler A.-G., Bonifacio E., Powers A. C. et al. Type 1 diabetes prevention: a goal dependent on accepting a diagnosis of an asymptomatic disease // Diabetes.– 2016.– Vol. 65, N11.– P. 3233-3239.
37. Ziegler A.-G., Pflueger M., Winkler C. et al. Accelerated progression from islet autoimmunity to diabetes is causing the escalating incidence of type 1 diabetes in young children // J. Autoimmun.– 2011.– Vol. 37, N1.– P. 3-7.
38. Ziegler A.-G., Rewers M., Simell O. et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children // JAMA.– 2013.– Vol. 309, N23.– P. 2473-2479.

M.J. Abrahamson, США

Должны ли препараты сульфонилмочевины оставаться приемлемым выбором для добавления к метформину у пациентов с сахарным диабетом 2 типа?

Большинство современных клинических руководств по фармакологическому лечению сахарного диабета (СД) 2 типа однозначно рекомендуют метформин в качестве терапии первой линии для пациентов, у которых не удается контролировать уровень гликемии с помощью модификации образа жизни. В то же время в отношении выбора сахароснижающего препарата второй линии (для добавления к метформину при недостаточной эффективности монотерапии) конкретных рекомендаций нет. Предлагается достаточно широкий перечень терапевтических опций и акцентируется необходимость индивидуализации выбора с учетом таких факторов, как безопасность, эффективность, стоимость и переносимость препаратов. В последнее время стали появляться призывы к отказу от использования препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) в качестве дополнения к метформину из-за опасений по поводу их сердечно-сосудистой безопасности и риска развития гипогликемии. Оправданными ли являются такие заявления?

Рассмотрим сначала вопрос гипогликемии. По данным G.P. Leese и соавт. (2003), частота тяжелой гипогликемии составляет примерно 1 случай на каждые 100 пациентов, получавших ПСМ. Это значительно меньше, чем при применении инсулина (1 случай на 10 человек), но больше, чем при лечении метформином (1 случай на 2000 больных). В исследовании UKPDS частота тяжелой гипогликемии в группе ПСМ составила примерно 0,5%, а в расчете на одного пациента в год – 1,4 эпизода в подгруппе глибенкламида и 1 эпизод в подгруппе хлорпропамида (в группе инсулинотерапии для сравнения – 1,8 эпизода). Более одного эпизода гипогликемии перенесли 11% пациентов, принимавших хлорпропамид, и 17,7% больных, получавших глибенкламид. В исследовании ADOPT, в котором глибенкламид сравнивали с метформином и розиглитазоном в качестве монотерапии, за 5 лет наблюдения в группе ПСМ о нетяжелой гипогликемии сообщили чуть менее 30% пациентов, о тяжелой – только 0,6%. По данным W.C. На и соавт. (2012), более высокий риск развития гипогликемии отмечается у пациентов с хроническим нарушением функции почек и у пожилых людей, а наиболее распространенными триггерами являются неудовлетворительное питание или пропущенный прием пищи. Следовательно, целесообразно избегать применения глибенкламида в указанных группах больных.

В то же время известно, что глибенкламид ассоциируется со значительно более частой и тяжелой гипогликемией по сравнению с другими ПСМ, в частности с глимепиридом и глипизидом. Метаанализ A.S. Gangji и соавт. (2007) показал, что глибенкламид повышает риск гипогликемии в целом в 1,44 раза и тяжелой гипогликемии в 4,69 раза по сравнению с другими ПСМ.

Убеждение в том, что использование ПСМ может быть связано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, уходит корнями к 1970 году, когда было сообщено о высоком риске таких осложнений при применении толбутамида в исследовании UGDP. Однако позже оказалось, что пациенты, рандомизированные в группу толбутамида, испытали больше кардиоваскулярных событий в самом начале исследования, и последующий анализ данных не поддержал первоначальные претензии.

В качестве научного обоснования повышения сердечно-сосудистого риска при приеме ПСМ предложен сам механизм действия этих препаратов – воздействие на SUR-рецепторы, что приводит к закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов и увеличению внутриклеточной концентрации кальция. Взаимодействуя с SUR1-рецепторами на β-клетках, ПСМ стимулируют секрецию инсулина. Однако АТФ-зависимые калиевые каналы имеются и в ряде других клеток, включая кардиомиоциты, нейроны и клетки гладкой мускулатуры. В теории влияние ПСМ на эти каналы в кардиомиоцитах приводит к ингибированию защитного феномена ишемического прекондиционирования, что может ухудшать исходы ишемии/инфаркта миокарда. И действительно, в работах in vitro было показано, что глибенкламид ингибирует ишемическое прекондиционирование, однако подобный нежелательный эффект не был обнаружен ни для глимепирида, ни для глипизида (T.M. Lee, T.F. Chou, 2003). Было установлено, что эти два препарата имеют более высокую селективность по отношению к рецепторам β-клеток и с существенно меньшей аффинностью связываются с АТФ-зависимыми калиевыми каналами кардиомиоцитов, чем глибенкламид.

Также важно отметить, что в контролируемых клинических исследованиях применение ПСМ не было связано с повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В UKPDS, например, в группе ПСМ было отмечено снижение частоты инфаркта миокарда на 16% по сравнению с группой традиционной терапии, хотя разница между ними не достигла статистической значимости. В течение последующего многолетнего наблюдения за участниками исследования UKPDS пациенты всех групп получали одинаковое лечение, и уже через год после окончания основного этапа исследования у них сравнялись показатели гликемии. Но, несмотря на это, спустя 10 лет снижение частоты инфаркта миокарда в группе ПСМ все еще составляло 15% и даже стало статистически достоверным. В исследовании ADOPT также не было показано увеличения частоты сердечно-сосудистых событий в группе глибенкламида. В исследовании BARI 2D не отмечено никакой разницы по уровню смертности или сердечно-сосудистых осложнений у лиц с СД 2 типа, перенесших коронарную ангиопластику и рандомизированных для лечения инсулином или ПСМ. Ретроспективное исследование J.G. Jollis и соавт. (1999), которое было посвящено оценке влияния предыдущего приема ПСМ на исходы инфаркта миокарда, не обнаружило повышения смертности в группе лиц, получавших ПСМ. В сравнительном исследовании C.L. Roumie и коллег (2012) применение метформина было связано с меньшей частотой сердечно-сосудистых осложнений, чем использование ПСМ, но это могло быть обусловлено наличием кардиопротективного эффекта у метформина, а не негативным влиянием ПСМ. Наконец, нет никаких доказательств того, что использование ПСМ ассоциируется с увеличением частоты застойной сердечной недостаточности.

В то же время ПСМ известны как высокоэффективные сахароснижающие средства. Согласно результатам недавнего метаанализа J.A. Hirst и соавт. (2013) среднее снижение HbA1c на фоне приема ПСМ в монотерапии составило 1,5% по сравнению с плацебо (по данным 9 исследований продолжительностью до 36 месяцев), а при комбинации ПСМ с метформином или тиазолидиндионами – 1,6% (по данным 4 крупных исследований). В исследовании ADOPT применение ПСМ привело через 6 мес к большему снижению уровня HbA1c, чем терапия метформином и розиглитазоном. А поскольку имеются убедительные доказательства целесообразности ранней агрессивной терапии впервые выявленного СД 2 типа (из-за феномена метаболической памяти), ПСМ можно считать более предпочтительным вариантом на данной стадии заболевания, чем другие сахароснижающие средства.

Если при выборе препарата второй линии имеет значение стоимость лечения, предпочтительным классом также будут ПСМ. Они являются наиболее экономически эффективным вариантом для добавления к метформину, причем с учетом не только стоимости препарата, но также улучшения гликемического контроля и низкого абсолютного риска тяжелых гипогликемических эпизодов, требующих медицинского вмешательства (S. Klarenbach et al., 2011).

Использование ПСМ ассоциируется с увеличением веса, которое признано нежелательным эффектом лечения. Принято считать, что при ведении пациентов с СД 2 типа следует поощрять снижение массы тела, в первую очередь за счет изменения образа жизни. Однако нет никаких доказательств того, что увеличение веса, связанное с использованием некоторых сахароснижающих препаратов (в первую очередь, инсулина, тиазолидиндионов и ПСМ), ухудшает исходы заболевания по сравнению с лечением препаратами, нейтральными в отношении массы тела или даже способствующими ее снижению, при эквивалентном снижении HbA1c.

Немаловажно, что за исключением умеренного повышения риска гипогликемии (в основном легкой) и прибавки веса ПСМ в целом характеризуются высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью. К сожалению, ни один препарат, используемый для лечения СД, не лишен побочных эффектов. Так, использование тиазолидиндионов связано с увеличением веса, повышением риска застойной сердечной недостаточности, переломов трубчатых костей у женщин, а также, возможно, рака мочевого пузыря. Ингибиторы ДПП-4 могут увеличивать риск панкреатита и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Аналоги ГПП-1 могут вызывать ощутимые желудочно-кишечные побочные эффекты и повышать риск панкреатита. При использовании ингибиторов SGLT2 возрастает риск развития инфекций мочеполовой системы, полиурии и ортостатической гипотензии. Применение инсулина связано с увеличением веса и более высоким риском гипогликемии, чем в случае приема ПСМ. Поэтому в каждом конкретном клиническом случае следует тщательно взвешивать пользу и риски для выбора оптимального препарата второй линии в добавление к метформину.

Суммируя представленную выше информацию, стоит отметить, что ПСМ применяются в клинической практике в течение примерно 60 лет и показали себя как высокоэффективные сахароснижающие средства. Их использование связано с повышенным риском развития гипогликемии, особенно в некоторых группах больных, например, с нарушением функции почек и у пожилых лиц. Однако следует помнить, что глибенкламид характеризуется значительно более высоким риском тяжелой гипогликемии, чем глимепирид или глипизид. Согласно результатам клинических исследований ПСМ не связаны с повышением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а в исследованиях in vitro не удалось продемонстрировать ингибирование ишемического прекондиционирования при применении глимепирида или глипизида. Целесообразно избегать использования глибенкламида в качестве дополнения к метформину, поскольку другие имеющиеся сегодня на рынке ПСМ, такие как глимепирид и глипизид, имеют более благоприятный профиль безопасности. В то же время нецелесообразно полностью избегать применения ПСМ как класса лекарственных препаратов в качестве дополнения к метформину, поскольку есть много пациентов с СД 2 типа, у которых с их помощью можно улучшить контроль гликемии с минимальным риском побочных эффектов. Вполне очевидно, что не каждый пациент с СД 2 типа является идеальным кандидатом для лечения ПСМ; в частности, другие варианты стоит рассмотреть у пожилых лиц с повышенным риском неблагоприятных последствий гипогликемии. Адекватный отбор пациентов является залогом безопасного применения ПСМ. Дополнительное снижение риска нежелательных явлений при приеме ПСМ обеспечивается началом их приема с низкой дозы с последующим титрованием до субмаксимальной, которая в большинстве случаев столь же эффективна, как максимальная. ПСМ позволяют большему количеству пациентов быстро достичь контроля гликемии в ранние сроки после постановки диагноза СД 2 типа и тем самым минимизировать отдаленные неблагоприятные последствия этого заболевания.

В недавнем консенсусе экспертов Diabetes Care был сделан следующий вывод: «Идеальный сахароснижающий препарат должен быть простым в применении, недорогим, характеризоваться низким риском симптоматических побочных эффектов, которые могут снижать приверженность к терапии, иметь доказанную эффективность и безопасность. Можно утверждать, что современные ПСМ в значительной степени отвечают этим критериям, хотя и оставляют некоторые клинические потребности неудовлетворенными» (W.T. Cefalu et al., 2014).

Итак, должны ли препараты сульфонилмочевины оставаться приемлемым выбором для добавления к метформину у пациентов с СД 2 типа? Да, они по-прежнему хорошо помогают нам в контроле этого заболевания!

Перевод с английского ***Натальи Мищенко***

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

M.J. Abrahamson. Should Sulfonylureas Remain an Acceptable First-Line Add-on to Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes? Yes, They Continue to Serve Us Well!
Diabetes Care 2015; 38: 166-169.

Н.Б. Зелінська
заслужений лікар України, д.мед.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча ендокринологія», завідувач відділу дитячої ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Дитяча ендокринологічна служба України сьогодні

Кадри та штати дитячої ендокринологічної служби

Спеціалізовану ендокринологічну медичну допомогу дітям в системі Міністерства охорони здоров'я України (без урахування АР Крим, м. Севастополь та непідконтрольних Україні територій Донецької та Луганської областей) сьогодні надають 199 фахівців з дитячої ендокринології, що становить 0,03 на 1 тис. дитячого населення віком 0-17 років включно.

Найнижчою (0,01 на 1 тис. дитячого населення) забезпеченість дитячими ендокринологами продовжує залишатися в Харківській області (4 лікаря), а також у Волинській (3 дитячих ендокринологи), Закарпатській (4 фахівця), Миколаївській (2 дитячих ендокринологи), Донецькій (4 лікаря), що негативно впливає на своєчасність діагностування ендокринної патології та доступність надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринними розладами, кількість яких в світі і в Україні невпинно зростає. Найвищий рівень забезпеченості дитячими ендокринологами залишається у м. Києві (0,08), що пояснюється функціонуванням на території міста лікувальних закладів, що підпорядковані не лише міському Департаменту охорони здоров'я, але й інших медичних установ (Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканини МОЗ України, Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, Наукового центру радіаційної медицини НАМН України), а також у Київській, Запорізькій і Чернівецькій областях (0,04 на 1 тис. дитячого населення).

На території України певна кількість дитячих ендокринологів працюють в лікувальних закладах підпорядкування НАМН України і надають допомогу дітям з ендокринною патологією у поліклінічних та стаціонарних відділеннях цих закладів (крім згаданих вище установ м. Києва це Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України, м. Харків). Крім того, лікувальну роботу з дитячої ендокринології також проводять працівники кафедр ендокринології Академій післядипломної освіти у м. Києві, м. Харкові та кафедр ендокринології (або педіатрії) медичних університетів України.

Серед загальної кількості дитячих ендокринологів кваліфікаційну категорію мають 152 лікарі (76,4%), з яких вищу категорію мають 88 лікарів, першу – 42, другу – 22 фахівця, і за останні 5 років кількість атестованих лікарів невпинно зростає (рис. 1).

Найбільша питома вага лікарів, які мають категорію (100%),– в Чернігівській (7 лікарів), Житомирській (6 лікарів), Херсонській (5 лікарів), Донецькій і Кіровоградській (по 4 лікаря), Волинській (3 лікаря), Миколаївській (2 лікаря) областях.

Найменша кількість атестованих дитячих ендокринологів – в м. Києві – 68,4% (26 атестованих з 38 фахівців). В Київській області не атестованими залишаються 6 лікарів (50%), по 4 фахівця в Одеській (69,2%) і Вінницькій областях (42,9%), у Запорізькій області – 3 фахівця (72,7%), по 2 фахівця у Дніпропетровській (83,3%), Львівській (86,7%), Полтавській (66,7%), Хмельницькій (50%) та Чернівецькій областях (71,4%), по 1 фахівцю у Закарпатській (75%), Івано-Франківській (89%), Луганській (50%), Рівненській (87,5%), Сумській (83,3%), Тернопільській (83,3%), Харківській і Черкаській (по 75%) областях.

Протягом останніх п'яти років спостерігається позитивна тенденція до збільшення кількості дитячих ендокринологів, які мають вищу кваліфікаційну категорію (рис. 2).

В цілому в закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України, укомплектованість штатних посад дитячих ендокринологів зайнятими посадами у 2015 році становила 86,85%, основними правниками на зайнятих посадах – 74,70%. На кінець 2015 року у цих закладах різниця між штатними посадами та основними працівниками у лікувально-профілактичних закладах дещо зменшилась і досягла 63 посади проти 75,35 у 2014 році, 75,61 посади – у 2013 році, 76,25 – у 2012 році, 80,5 посад – у 2011 році, 87,75 – у 2010 році, 82,75 посади у 2009 році.

Найбільшою різниця між штатними посадами та основними працівниками у 2013 році продовжує залишатись у Дніпропетровській області (8,75 посади), у м. Києві (8,25 посади) та Київській області (6,75 посади) (рис. 3).

Найвищою укомплектованість штатних посад дитячих ендокринологів зайнятими посадами залишається в обласних дитячих лікарнях (94,89%) і в поліклініках (85,06%), де сконцентровано більшість фахівців, найнижчою – в центральних районних лікарнях (69,34%). З одного боку, це сприяє можливості кваліфікованого підходу до діагностики та лікування ендокринних порушень в дітей, з іншого – недостатня кількість дитячих ендокринологів на рівні вторинної медичної допомоги знижує своєчасність і якість діагностування ендокринних хвороб.

Поширеність і захворюваність на хвороби ендокринної системи серед дитячого населення України

Патологія ендокринної системи в загальній структурі усіх хвороб, що зареєстровані в дитячого населення України, займає 4,20%.

Поширеність хвороб ендокринної системи, розладів харчування у дітей віком 0-17 років включно у 2015 році становила 73,1 на 1 тис. відповідного населення. Цей показник має негативну тенденцію до постійного зменшення впродовж останніх років (рис. 4), незважаючи на загальну світову тенденцію до зростання цієї патології в дітей різного віку. Такий стан в Україні є свідченням не лише погіршення діагностування, але й недостатньої реєстрації патології лікарями первинної і вторинної ланок, що відбувається на тлі скорочення загальної кількості дитячого населення України (рис. 5).

Найвищий рівень поширеності хвороб ендокринної системи, розладів харчування у 2015 році зареєстрований у дітей Рівненської (184,05 на 1 тис. відповідного населення), Київської (158,88), Волинської (155,41) областей. Одночасно найнижчий показник був зафіксований в Одеській (28,72), Луганській (31,50), Запорізькій (31,81), Херсонській (35,98), Полтавській (36,08), Миколаївській (37,47) і Донецькій (37,93) областях (рис. 6).

Захворюваність на ендокринну патологію серед дітей віком 0-17 років має аналогічну тенденцію до зменшення показника протягом останніх 6 років (рис. 4). Цей показник у 2015 році найвищим був серед дитячого населення Тернопільської і Рівненської областей, найнижчим – Донецької, Одеської та Запорізької областей (рис. 7).

Протягом останніх 6 років поширеність хвороб ендокринної системи і розладів харчування мала певні відмінності серед дитячого населення різних вікових категорій. Так, відмічено зростання показника серед дітей підліткового віку (15-17 років), з одночасним його зниженням серед дітей віком 0-14 років (рис. 8). Проте первинне діагностування ендокринної патології (показник захворюваності) мало негативну динаміку в обох вікових групах (рис. 9).

В структурі усіх зареєстрованих хвороб ендокринної системи перше місце стабільно належить дифузному зобу I ступеня (52,03%), друге – ожирінню (18,47%), на третьому місці стоїть дифузний зоб II ступеня (3,62%), меншу частку становлять інші хвороби щитоподібної залози (тиреоїдит – 1,22%, гіпотиреоз – 0,68%, вузловий зоб – 0,40%, тиреотоксикоз – 0,06%, післяопераційний гіпотиреоз – 0,03%), а також цукровий діабет (1,51%) та нецукровий діабет (0,03%) (рис. 10).

Структура ендокринних хвороб серед дітей окремих вікових груп є подібною: перше місце займає дифузний зоб I ступеня, на другому місці стоїть ожиріння, третє місце належить дифузному зобу II ступеня, четверте місце посідає цукровий діабет.

У структурі хвороб ендокринної системи, що зареєстровані вперше в житті (захворюваності), перше місце належить дифузному зобу I ступеня (38,20%), друге – ожирінню (17,30%) і на третьому місці стоїть дифузний зоб II-III ступенів (2,64%). Інші хвороби

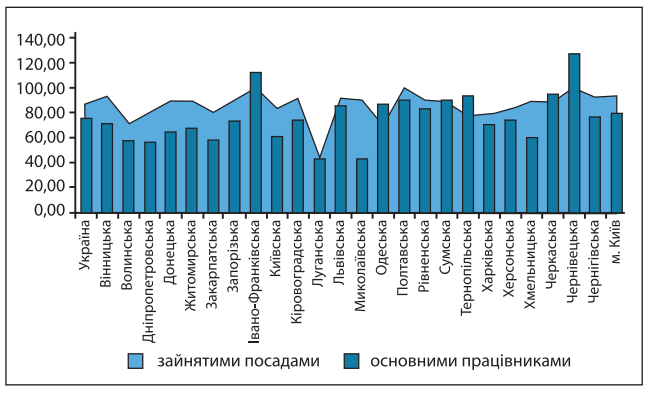


Рис. 3. Укомплектованість штатних посад зайнятими посадами та основними правниками на зайнятих посадах на окремих адміністративних територіях у 2015 рр. (%)

Рис. 1. Питома вага атестованих дитячих ендокринологів (%) у 2010-2015 рр.

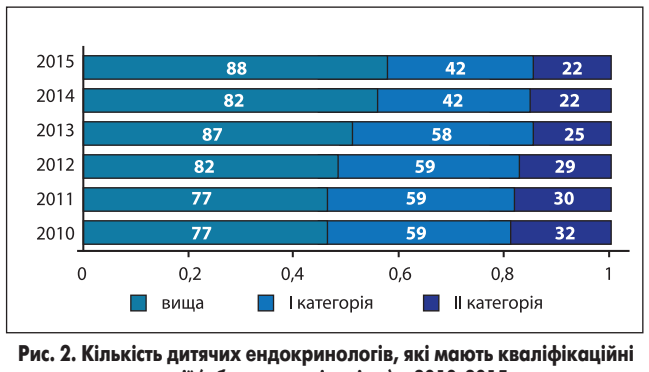


Рис. 2. Кількість дитячих ендокринологів, які мають кваліфікаційні категорії (абсолютна кількість) у 2010-2015 рр.

Рис. 4. Поширеність хвороб ендокринної системи у дітей віком 0-17 років включно у 2010-2015 рр. (на 1 тис. дитячого населення)

реєструються з частотою менше одного відсотка, зокрема, патологія щитоподібної залози (тиреоїдит – 1,20%, гіпотиреоз – 0,72%, вузловий зоб – 0,50%, тиреотоксикоз – 0,07%, післяопераційний гіпотиреоз – 0,04%), цукровий діабет (0,97%) та нецукровий діабет (0,02).

Серед дитячого населення допідліткового віку поширеність хвороб ендокринної системи вища в дітей 7-14 років, ніж в дітей віком 0-14 років (рис. 11).

Поширеність хвороб ендокринної системи за місцем проживання дітей 0-17 років включно має значні відмінності. Так, показник у сільських жителів України значно перевищує відповідний рівень поширеності хвороб у міських жителів. І такий стан спостерігається впродовж останніх 6 років (рис. 12).

В міських дітей частіше реєструють такі нозологічні форми, як гіпотиреоз, вузловий зоб, тиреотоксикоз, тиреоїдит, цукровий діабет, нецукровий діабет та післяопераційний гіпотиреоз (табл. 1).

Захворюваність на ендокринні хвороби дещо вища серед дитячого населення сільської місцевості; в цих дітей частіше вперше реєструють дифузний зоб і ожиріння, проте значно гірше виявляють такі хвороби, як набутий та вроджений гіпотиреоз, вузловий зоб, тиреоїдит (табл. 2). Це свідчить про недостатню якість профілактичних оглядів дитячого населення сільської місцевості і низьку доступність доспеціалізованої ендокринологічної допомоги.

Незважаючи на те що цукровий діабет займає лише 1,5% в структурі ендокринних хвороб в дітей, ця патологія є найбільш значущою, оскільки потребує значної уваги у медичному супроводі, зважаючи на значну частку дітей із тяжким перебігом хвороби і високу частоту гострих і хронічних ускладнень.

Поширеність цукрового діабету серед дитячого населення України невпинно зростає і у 2015 р. становила 11,06 на 10 тис. дитячого населення (рис. 13); в 2015 р. хворобу було зареєстровано у 8424 дітей віком 0-17 років включно.

Найбільш повільними темпами поширеність цукрового діабету зростає серед дітей підліткового віку і найбільш швидкими – серед дітей наймолодшого віку (рис. 14). Аналіз поширеності хвороби серед дитячого населення України різних вікових груп за останні 13 років (з 2002 до 2015 року) показав, що показник загалом серед дітей 0-17 років включно зріс на 42,4%, найменше – серед дітей підліткового віку – в 1,5 рази, але найбільш високими темпами поширюється хвороба серед дітей віком до 6 років: від 1,68 до 3,95 на 10 тис. дитячого населення цього віку.

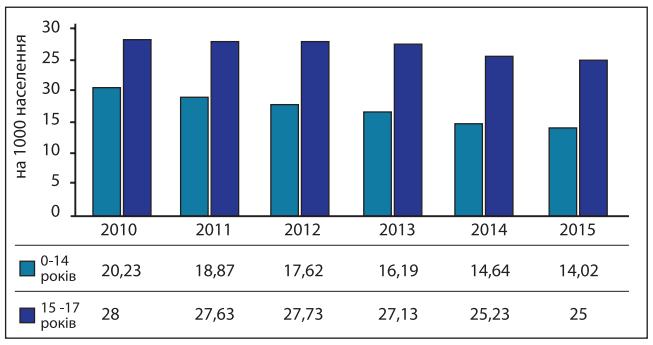


Рис. 9. Захворюваність хворобами ендокринної системи в дітей окремих вікових груп у 2010-2015 рр. (на 1 тис. дитячого населення відповідного віку)

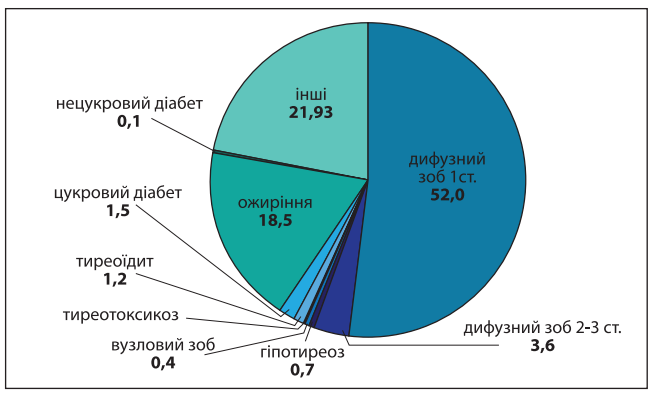


Рис. 10. Структура поширеності хвороб ендокринної системи в дітей віком 0-17 років у 2015 р. (%)

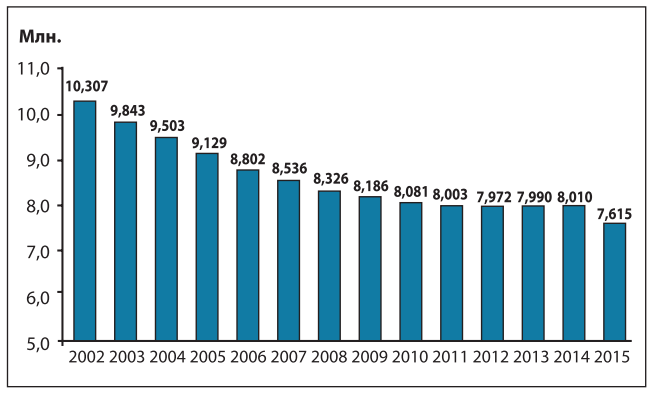


Рис. 5. Чисельність дитячого населення України у 2002-2015 рр. (абсолютна кількість)

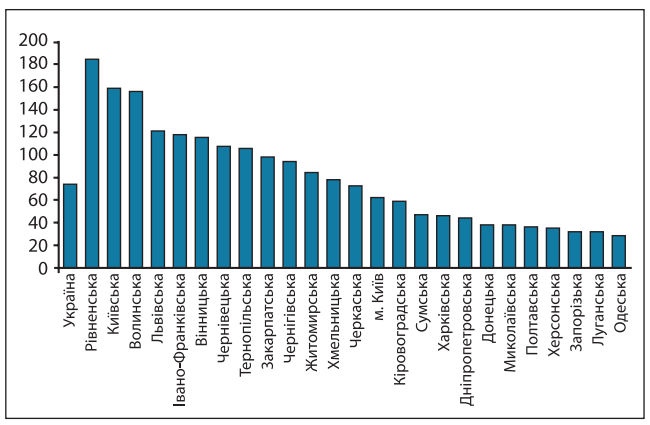


Рис. 6. Поширеність хвороб ендокринної системи у дітей віком 0-17 років включно в різних регіонах України у 2015 році (на 1 тис. дитячого населення)

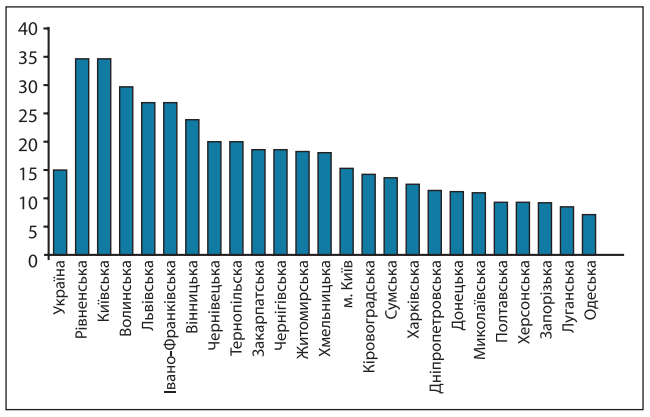


Рис. 7. Захворюваність на хвороби ендокринної системи в дітей віком 0-17 років включно в різних регіонах України у 2015 році (на 1 тис. дитячого населення)

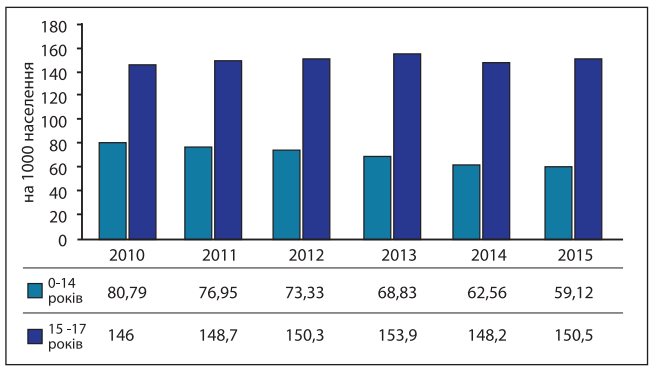


Рис. 8. Поширеність хвороб ендокринної системи в дітей окремих вікових груп у 2010-2015 рр. (на 1 тис. дитячого населення відповідного віку)

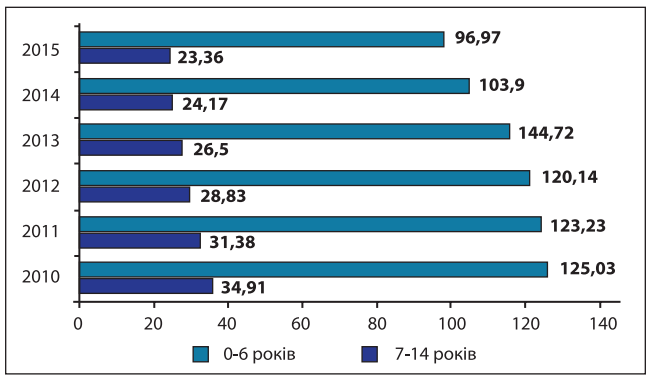


Рис. 11. Динаміка поширеності хвороб ендокринної системи серед дітей допідліткового віку протягом 2010-2015 рр. (на 1 тис. дитячого населення відповідного віку)

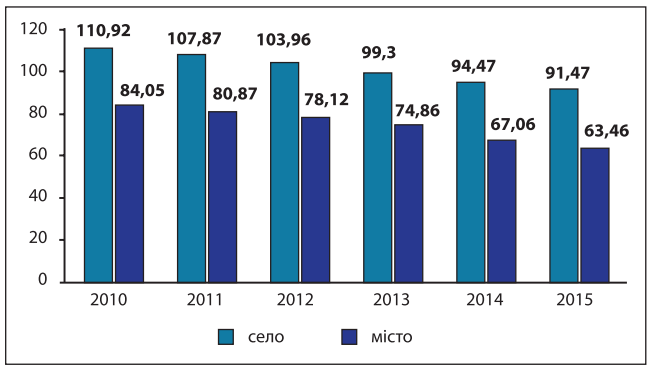


Рис. 12. Поширеність хвороб ендокринної системи серед дітей, які мешкають у сільській і міській місцевості у 2010-2015 рр. (на 1 тис. дитячого населення)

Табл. 1. **Поширеність хвороб ендокринної системи серед дітей 0-17 років включно за місцем проживання в 2015 р. (на 1 тис. дитячого населення)**

Хвороби	Село	Місто
Усі хвороби ендокринної системи	91,47	63,46
Дифузний зоб I ступеня	54,48	29,40
Дифузний зоб II ступеня	3,40	2,25
Набутий та вроджений гіпотиреоз	0,35	0,58
Вузловий зоб	0,23	0,33
Тиреотоксикоз	0,03	0,05
Тиреоїдит	0,46	1,11
Цукровий діабет	0,87	1,23
Нецукровий діабет	0,03	0,04
Ожиріння	15,88	12,25
Післяопераційний гіпотиреоз	0,01	0,02

Табл. 2. **Захворюваність на хвороби ендокринної системи серед дітей 0-17 років включно за місцем проживання у 2015 р. (на 1 тис. дитячого населення)**

Хвороби	Село	Місто
Усі хвороби ендокринної системи	18,03	14,48
Дифузний зоб I ступеня	8,42	4,73
Дифузний зоб II ступеня	0,53	0,35
Набутий та вроджений гіпотиреоз	0,06	0,14
Вузловий зоб	0,05	0,09
Тиреотоксикоз	0,01	0,01
Тиреоїдит	0,09	0,24
Цукровий діабет	0,13	0,17
Нецукровий діабет	<0,01	<0,01
Ожиріння	3,11	2,51
Післяопераційний гіпотиреоз	<0,01	0,01

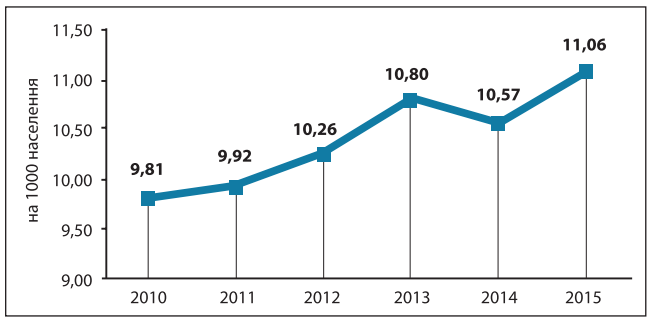


Рис. 13. Поширеність цукрового діабету серед дітей 0-17 років включно (на 10 тис. дитячого населення)

Примітка. Інформація починаючи з 2014 року (з урахуванням фактора міграції населення з тимчасово окупованих територій Донецької та Луганської областей)

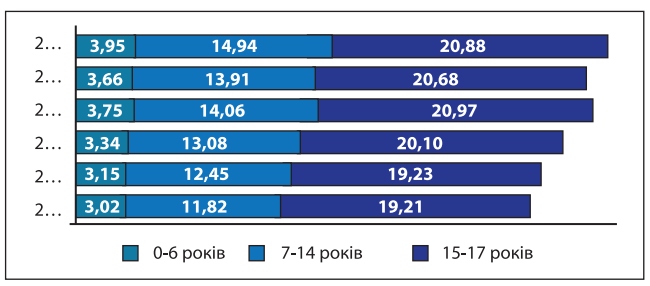


Рис. 14. Поширеність цукрового діабету серед дітей окремих вікових груп в Україні у 2010-2015 рр. (на 10 тис. дитячого населення)

Примітка. Інформація починаючи з 2014 року (з урахуванням фактора міграції населення з тимчасово окупованих територій Донецької та Луганської областей)

Продовження на стор. 24.

Н.Б. Зелінська, заслужений лікар України, д.мед.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча ендокринологія», завідувач відділу дитячої ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Дитяча ендокринологічна служба України сьогодні

Продовження. Початок на стор. 22.

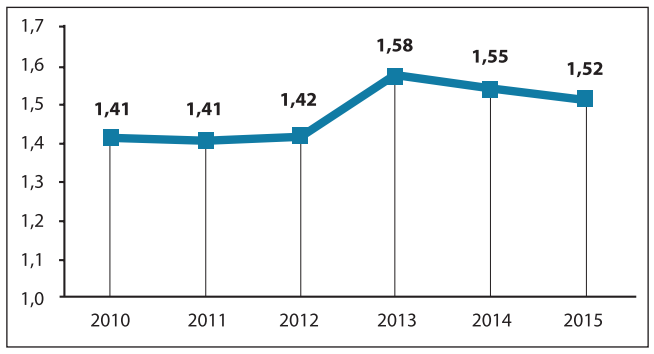


Рис. 15. Захворюваність на цукровий діабет в Україні у 2010-2015 рр. серед дітей 0-17 років включно (на 10 тис. дитячого населення)

Примітка. Інформація починаючи з 2014 року (з урахуванням фактора міграції населення з тимчасово окупованих територій Донецької та Луганської областей)

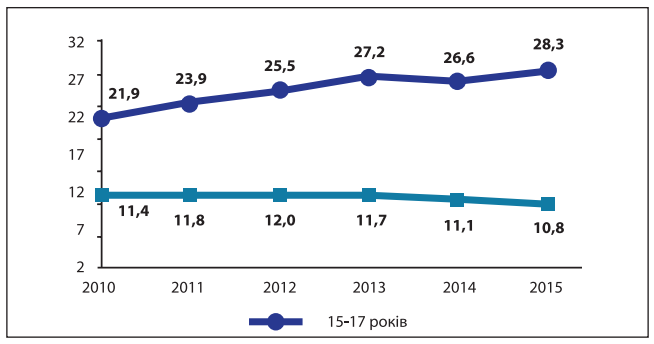


Рис. 16. Динаміка поширеності ожиріння серед дітей окремих вікових груп у 2010-2015 рр. (на 1 тис. дитячого населення)

В 2015 році вперше цукровий діабет було зареєстровано в 1154 дітей віком до 17 років включно, і за останні 6 років показник захворюваності коливається від 1,41 до 1,58 на 10 тис. дитячого населення (рис. 15). За період 2010-2015 рр. захворюваність серед дітей віком 0-6 років зросла від 1,05 до 1,18 на 10 тис. населення відповідного віку, майже не змінилась серед дітей 7-14 років – від 1,84 до 1,99 і навіть дещо зменшилась серед дітей підліткового віку – з 1,27 до 1,18 (хоча у 2014 році зафіксовано пік захворюваності до 1,42) на 10 тис. населення відповідного віку.

До останнього часу практично всі випадки вперше діагностованого цукрового діабету у дітей зі специфічними симптомами, за наявності гіперглікемії, зниженого рівня С-пептиду в крові відносили до цукрового діабету 1 типу з наступним призначенням інсулінотерапії. Але наразі не всі випадки цукрового діабету можна віднести до цього аутоімунного типу. З розвитком молекулярної генетики з'явилася реальна можливість вивчення генетичних мутацій, що дозволяє в деяких випадках значно покращити перебіг захворювання шляхом відміни традиційної інсулінотерапії з призначенням пероральних цукрознижувальних препаратів. Йдеться, зокрема, про моногенний цукровий діабет, а саме неонатальний цукровий діабет і MODY (діабет дорослого типу у молодих), частота якого, за даними різних авторів, коливається від 2,5 до 10% серед усіх випадків діабету в дітей, а отже, можна прогнозувати, що кількість дітей з моногенним цукровим діабетом в Україні може становити до 800 осіб, тобто деякі з яких наразі необґрунтовано отримують інсулінотерапію.

Відповідно до Українського реєстру дітей, хворих на цукровий діабет, кількість дітей з цукровим діабетом 2 типу становила 34 особи. До 2012 року в зв'язку із неможливістю проведення генетичного обстеження в Україні інформація щодо поширеності моногенного цукрового діабету серед дітей була відсутня.

З 2012 року фахівцями відділу дитячої ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії МОЗ України розпочато проведення генетичного дослідження в дітей з неонатальним діабетом (для визначення його варіанту – транзиторний чи стійкий), а також для діагностування MODY, що виконується в провідній діабетологічній клініці Великої Британії. Метою цього дослідження є генетичне обґрунтування вибору оптимальної терапії відповідно до міжнародних стандартів (з можливістю застосування таблетованих цукрознижувальних препаратів та скасування інсулінотерапії). Згідно з консенсусом ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, 2014) пероральна цукрознижувальна терапія у таких дітей вірогідно покращує компенсацію вуглеводного обміну.

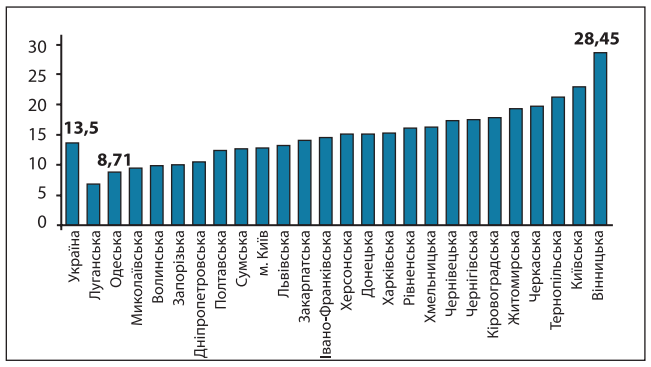


Рис. 17. Поширеність ожиріння серед дітей віком 0-17 років включно в різних регіонах України в 2015 р. (на 1 тис. дитячого населення)

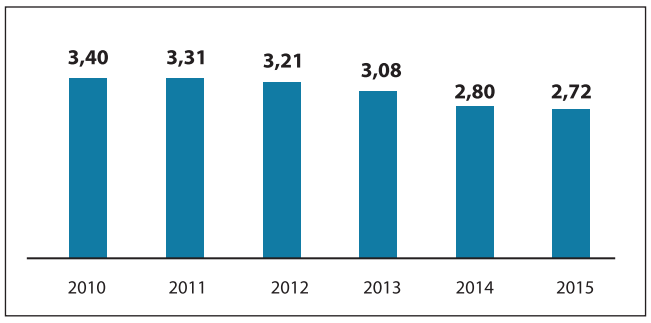


Рис. 18. Динаміка захворюваності на ожиріння серед дітей віком 0-17 років включно в Україні у 2010-2015 рр. (на 1 тис. дитячого населення)

Серйозною проблемою залишається незадовільна верифікація діагнозів ендокринних хвороб без дотримання протоколів з дитячої ендокринології, затверджених наказами МОЗ України, та використання сучасних діагностичних можливостей. Це стосується також процесу навчання студентів у медичних університетах та лікарів на кафедрах післядипломної освіти.

Незадовільною є вчасна діагностика патології росту та статевого розвитку майже у всіх регіонах України, що пов'язано з недостатньою увагою лікарів первинної ланки до цієї проблеми: не проводяться регулярні щорічні антропометричні виміри дітей, не аналізується динаміка їх росту, статевого розвитку. Про це свідчать результати аналізу амбулаторних карт дітей з усіх регіонів, що проводився нами впродовж року, а також виписок з історій хвороби дітей, які проходили лікування в стаціонарних педіатричних відділеннях різного профілю, в яких відсутня інформація щодо зросту і маси тіла дітей. Це призводить до пізньої діагностики патології росту (в першу чергу гіпофізарного нанізму, синдрому Тернера), а також розладів статевого розвитку – передчасного чи затриманого в хлопчиків і в дівчат (у тому числі внаслідок вродженої дисфункції кори надниркових залоз). В свою чергу, це обумовлює несвоєчасне лікування патології і його недостатню ефективність.

Проте слід зазначити певні позитивні тенденції до поліпшення діагностування хвороб, що супроводжуються затримкою зросту, в першу чергу завдяки існуванню програми державного фінансування лікування дітей з певними хворобами, що супроводжуються низькорослістю, препаратами гормона росту.

Надзвичайно складним для діагностування причини і вибору ефективної терапії залишається синдром неонатальної гіпоглікемії. Сьогодні завдяки міжнародній співпраці відділу дитячої ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії МОЗ України з провідними лабораторіями Європи проводиться безкоштовне генетичне обстеження дітей з вродженим гіперінсулінізмом, яке дозволяє обґрунтувати і обрати відповідну терапію – медикаментозну чи у разі необхідності – провести органозберігаюче хірургічне лікування в міжнародному центрі гіперінсулінізму в Данії з досягненням повного одужання пацієнтів з фокальною формою гіперінсулінізму.

Також сьогодні завдяки співпраці з провідними клініками і лабораторіями Європи доступна гормональна діагностика складних форм гіперандрогенії, безкоштовна генетична діагностика пухлин надниркових залоз, пангіпопітуїтаризму (дослідження гена PROP-1). Так, з метою діагностики складних форм гіперандрогенії відділ дитячої ендокринології співпрацює зі стероїдною лабораторією м. Гісен (Німеччина).

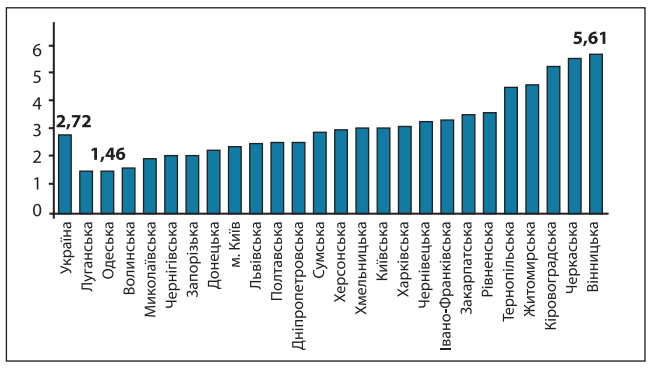


Рис. 19. Захворюваність на ожиріння серед дітей віком 0-17 років включно в різних регіонах України в 2015 р. (на 1 тис. дитячого населення)

Також в рамках співпраці з генетичною лабораторією університету Карла (Чехія) проводиться генетичне дослідження гена PROP-1 дітям з пангіпопітуїтаризмом.

Сьогодні в Україні спостерігається низький рівень діагностування і реєстрації серед дитячого населення ожиріння – патології, яка на сьогодні в світі вважається надзвичайно серйозною проблемою охорони здоров'я дітей. Так, поширеність ожиріння в Україні в 2015 році становила 13,50 на 1 тис. дитячого населення 0-17 років включно (або 1,3%), з негативною динамікою за останні 2 роки. Цей показник значно нижчий, ніж в більшості країн Європи, де частота ожиріння серед дітей коливається в межах 10-15%, більше – серед підлітків. Вища частота патології спостерігається серед підлітків, з помірною тенденцією до щорічного зростання показника в цій віковій групі на тлі поступового зниження поширеності ожиріння серед дітей допідліткового віку (рис. 16).

В Україні найбільша частота ожиріння зареєстрована в 2015 році серед дітей у Вінницькій (показник поширеності становив 28,45 на 1 тис. дітей відповідного віку), Київській (22,61) та Тернопільській (21,04) областях, найменша поширеність ожиріння – в Луганській (6,47), Одеській (8,71), Миколаївській (9,35), Волинській (9,75), Запорізькій (9,86) областях (рис. 17).

Захворюваність на ожиріння серед дітей України віком 0-17 років включно в 2015 році становила 2,72 на 1 тис. дитячого населення (всього вперше було зареєстровано хворобу в 20 689 дітей), з негативною тенденцією первинного діагностування патології впродовж останніх 6 років (рис. 18), здебільшого – в дітей допідліткового віку (від 3,12 до 2,39 на 1 тис. населення 0-14 років).

Більш активно виявляли в 2015 році ожиріння в дітей у Вінницькій, Черкаській і Кіровоградській областях, найнижчі показники захворюваності на ожиріння у 2015 році зафіксовані у Луганській, Волинській, Одеській та Миколаївській областях (рис. 19).

Диспансерне спостереження дітей з ендокринними хворобами

Рівень та повнота охоплення хворих з патологіями ендокринної системи диспансерним наглядом є одним з важливих показників, які характеризують медичну допомогу дітям. У 2015 році в Україні рівень диспансеризації дітей з ендокринною патологією становив 52,62 на 1 тис. дитячого населення 0-17 років включно, з негативною динамікою за останні 6 років (66,32 – у 2010 р.).

Порядок диспансерного спостереження за дітьми з хворобами ендокринної системи зазначено в клінічних протоколах з дитячої ендокринології за основними нозологіями, затвердженими відповідними наказами МОЗ України. На жаль, кратність і об'єм диспансерних обстежень залишаються такими, що не відповідають обов'язковим. Найкращий рівень диспансеризації – серед дітей з цукровим діабетом, що пояснюється необхідністю відвідання лікаря для отримання рекомендацій з інсулінотерапії, отримання рецептів на інсулін та засобів самоконтролю глюкози в крові. Проте в більшості регіонів відмічається недостатня частота визначення глікованого гемоглобіну – критерію адекватності лікування, а також мікроальбумінурії – важливого критерію діагностики діабетичної нефропатії.

Зважаючи на зростання випадків злоякісних новоутворень щитоподібної залози в дітей, у тому числі під маскою мікроаденом, неприпустимим є проведення пункційної біопсії вузлів щитоподібної залози в умовах лікувальних закладів на рівні обласних (міських) дитячих установ, що не мають достатнього досвіду їх патоморфологічної вірифікації, тим більше – оперативного лікування дітей з вузловим зобом. Так, якщо протягом 2015 року всього було проведено 79 операцій на щитоподібній залозі, то з них у неспеціалізованих клініках – 13 (найбільше – 6 операцій у Львівській області, 2 – у Хмельницькій і по 1 випадку – у Дніпропетровській, Івано-Франківській, Полтавській, Харківській, Чернівецькій областях).

Інвалідність дітей з ендокринними хворобами

Рівень загальної інвалідності поступово зростає, і найвищий її рівень у 2015 році був зареєстрований серед дітей віком 15-17 років (2,45 на 1 тис. відповідного населення), дещо нижчий – серед дітей віком 7-14 років (2,30), 3-6 років (1,16) і дітей до 3 років (0,49). Рівень первинної інвалідності серед дітей віком до 17 років включно у 2015 році виріс порівняно з 2010 роком і становив відповідно 0,22 проти 0,19 на 1 тис. відповідного населення.

Найвищий рівень первинної інвалідності дітей до 17 років включно внаслідок хвороб ендокринної системи зареєстрований у Харківській (0,39) та Полтавській (0,34) областях, Київській області та у м. Київ (відповідно 0,32 і 0,33). Найнижчий рівень первинної інвалідності – у Волинській (0,16), Сумській (0,17), Закарпатській, Миколаївській, Херсонській, Чернівецькій (по 0,18), Одеській (0,19) областях.

Стаціонарна допомога дітям з ендокринними хворобами

Загальна кількість дитячих ендокринологічних ліжок у системі Міністерства охорони здоров'я України у 2015 році становила 509 ліжок, з поступовою тенденцією до їх скорочення (у 2010 році було розгорнуто 625 ліжок), і показник забезпеченості цими ліжками дитячого населення сягав 0,67 на 10 тис. дітей віком 0-17 років включно, з поступовим зменшенням показника протягом останніх 5 років, що є позитивною тенденцією, враховуючи використання альтернативних стаціонар-замісних технологій, покращення можливостей амбулаторного обстеження і корекції лікування дітей з ендокринними розладами. Найнижчу забезпеченість дитячими ендокринологічними ліжками у 2015 році зареєстровано у Вінницькій (0,34 на 10 тис. дитячого населення) та Закарпатській (0,38) областях. У Донецькій області у 2015 році дитячі ендокринологічні ліжка не було зареєстровано.

Найбільша кількість дитячих ендокринологічних ліжок входить у ліжковий фонд обласних дитячих лікарень – 361 ліжко (70,92%), у 6 дитячих міських лікарнях розгорнуто 108 ліжок (21,22%), в ендокринологічних диспансерах знаходиться 30 ліжок (5,89%) і в 1 міській лікарні для дорослих (м. Дніпро) розміщено 10 ліжок (1,96%). Протягом останніх 6 років чисельність ліжок у дитячих обласних лікарнях коливалась від зменшення до 351 – до зростання до 399 ліжок.

Середнє число днів зайнятості дитячих ендокринологічних ліжок в 2015 році в Україні скоротилось до 306,82 порівняно із 310,1 – у 2014 році і 315,6 дня у 2010 році. Найвищий рівень зайнятості дитячих ендокринологічних ліжок був у Кіровоградській (402,20) області. Найменшу кількість днів були зайняті ендокринологічні ліжка у Волинській (192,20) і Донецькій (74,00) областях.

Середнє перебування хворого на дитячому ендокринологічному ліжку скоротилось від 12,00 днів в 2010 році до 10,54 – у 2015 році завдяки поліпшенню догоспітального обстеження і впровадженню сучасних можливостей лабораторної і візуалізаційної діагностики ендокринних хвороб. Найвищим середній ліжко-день був у м. Києві (12,83), у Дніпропетровській (12,57), Львівській (12,36), Запорізькій (12,24), Рівненській (12,15) областях; найнижчим – у Миколаївській (7,00), Волинській (8,08), Харківській (8,74) та Полтавській (8,91) областях.

Обіг ліжка, який дає уявлення про середнє число хворих, які можуть пройти лікування протягом року на одному ліжку, в 2015 році поліпшився і зріс до 29,11 проти 26,30 – в 2010 році. Найвищим обіг ліжка був у Миколаївській (44,10), Кіровоградській (42,60) та Черкаській (40,33) областях; найменшим обіг ліжка виявився у Донецькій (8,00) області, а також у Львівській (18,56) та Рівненській (18,8) областях.

Протягом 2015 року відбувались непоодинокі випадки госпіталізації дітей з ендокринною патологією, яка не потребує стаціонарної допомоги, а обстеження та лікування може проводитись в амбулаторних умовах – відповідно до затверджених МОЗ України протоколів з дитячої ендокринології (накази МОЗ України від 27.04.2006 за № 254 та від 03.02.2009 за № 55, в яких зазначено показання до госпіталізації дітей з різною ендокринною патологією). Це стосується перш за все дифузного зобу, аутоімунного тиреоїдиту тощо.

Крім того, необґрунтовано тривалим було у 2015 році лікування дітей з дифузним зобом II ступеня у Львівській (19,50), Запорізькій (14,00), Сумській (12,33) областях і в м. Києві (12,31).

Летальність хворих на ендокринну патологію та хвороби обміну речовин у стаціонарних відділеннях за 2015 рік становила 0,16 на 100 хворих, які вибули зі стаціонару, проти 0,24 у 2010 році.

Летальність від цукрового діабету серед госпіталізованих дітей віком 0-17 років у 2015 році була 0,03 проти 0,08 на 100 госпіталізованих у 2010 році.

Померло внаслідок цукрового діабету по 1 дитині: у Дніпропетровській, Львівській, Харківській областях. Причиною смерті дітей був діабетичний кетоацидоз, який ускладнився набряком мозку. Основними причинами, які призводили до розвитку діабетичного кетоацидозу, були відсутність своєчасного адекватного лікування (у дітей з соціально неблагополучних сімей, в тому числі внаслідок відмови батьків від лікування інсуліном, самовільне і необґрунтоване зменшення дози інсуліну, пізнє звертання за медичною допомогою тощо), приєднання тяжкого інтеркурентного захворювання.

Дитячі ендокринологи в своїй роботі користуються 29 протоколами з основних ендокринних хвороб у дітей, що затверджені наказами МОЗ (від 27.04.2006 № 254 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» зі змінами від 07.10.2013 № 864, від 03.02.2009 № 55 «Про затвердження протоколів лікування дітей з ендокринними захворюваннями»). На жаль, останній протокол щодо цукрового діабету 1 типу в дітей, що розроблений великою мультидисциплінарною групою провідних фахівців з дитячої ендокринології, нефрології, офтальмології, реаніматології, психології, невідкладної та екстреної медичної допомоги і узгоджений рецензентами, до сих пір не затверджений наказом МОЗ.

Література

1. Н.Б. Зелінська. Аналіз статистичних показників дитячої ендокринологічної служби України у 2015 році / Н.Б. Зелінська, Н.Г. Руденко // Український журнал дитячої ендокринології. – 2016. – № 2. – С. 7-17.
2. Статистичний довідник дитячого ендокринолога за 2010 рік (Головний ред. Аніщенко О.В.). – Київ, 2011. – 102 с.
3. Статистичний довідник дитячого ендокринолога за 2011 рік (Головний ред. Богатирьова Р.В.). – Київ, 2012. – 96 с.
4. Статистичний довідник дитячого ендокринолога за 2012 рік (Головний ред. Богатирьова Р.В.). – Київ, 2013. – 98 с.
5. Статистичний довідник дитячого ендокринолога за 2013 рік (Головні ред. Терещенко А.В., Голубчиков М.В., розробники Зелінська Н.Б., Руденко Н.Г.). – Київ, 2014. – 100 с.
6. Статистично-аналітичний довідник дитячого ендокринолога за 2014 рік (Головні ред. Терещенко А.В., Голубчиков М.В., розробники Зелінська Н.Б., Руденко Н.Г.). – Київ, 2015. – 102 с.
7. Статистично-аналітичний довідник дитячого ендокринолога за 2015 рік (Головний ред. Голубчиков М.В., розробники Зелінська Н.Б., Руденко Н.Г., Руденко О.В.). – Київ, 2016. – 96 с.

3у

ДАЙДЖЕСТ

Мочевина улучшает барьерную функцию и противомикробную защиту кожи посредством регуляции экспрессии генов эпидермиса

Мочевина является эндогенным метаболитом, известным своими свойствами улучшать гидратацию рогового слоя кожи. Кроме того, есть данные, что при топическом нанесении мочевина улучшает барьерную функцию кожи и усиливает ее сопротивляемость бактериальной инфекции. Такие свойства мочевины свидетельствуют о том, что она является не просто пассивным метаболитом, а низкомолекулярным регулятором структуры и функции эпидермиса. Целью данного исследования было изучение конкретных биохимических механизмов, за счет которых мочевина оказывает перечисленные эффекты.

Методы. В двойное слепое плацебо-контролированное исследование включили 21 добровольца в возрасте от 21 до 59 лет. Участники не являлись курильщиками и не имели кожных заболеваний в анамнезе.

Результаты. На генетическом уровне барьерная функция кожи активно зависит от нескольких параллельных процессов – дифференциации кератиноцитов (Elias, 2007), синтеза липидов, которые образуют внеклеточный бислой (Elias, 2005), а также генерации плотных соединений белков (Furuse и др., 2002). Дифференциация кератиноцитов регулируется рядом генов (Eckert и Welter, 1996), в том числе инволюкрина, филаггрина, лорикрина и трансглютаминазы-1 (Chen и др., 1995). Иммуногистохимический анализ показал, что экспрессия трансглютаминазы-1, лорикрина, инволюкрина, филаггрина, антимикробных пептидов кателихина LL-37 и β-дефенсина-2, также как и содержание липидов увеличивалось после применения 10% мочевины в сравнении с контрольной группой. У одного из исследуемых было зарегистрировано многократное их увеличение – так, содержание лорикрина возросло в 7,2 раза, а уровня мРНК – в 9,1 раза. Перемещение мочевины в кератиноциты осуществлялось с помощью транспортеров мочевины (UT-A1 и UT-A2), а также с помощью аквапоринов 3, 7 и 9.

Выводы. Данное исследование позволяет объяснить механизм новых неожиданных эффектов топического применения мочевины. Фактически это вещество является высокоактивным низкомолекулярным регулятором экспрессии генов, воздействующих на дифференциацию кератиноцитов, синтез липидов и противомикробных пептидов. Совокупность этих эффектов и позволяет мочевине улучшать барьерную функцию и повышать противомикробную защиту эпидермиса. Поскольку мочевина широко применяется в клинической практике и имеет очень низкий профиль токсичности, такие результаты должны повысить интерес к этому лекарственному средству как стимулятору механизмов противомикробной защиты кожи.

Grether-Beck S. et al. Urea uptake enhances barrier function and antimicrobial defense in humans by regulating epidermal gene expression. Invest Dermatol. 2012 June; 132 (6): 1561-1572.

ФАВОРИ УСПІХУ 2011 · ФАВОРИ УСПІХУ 2013 · ФАВОРИТ УСПІХУ 2014

НЕЙРОВІТАН®

Вітаміни спеціально для нервів

- Ефективна терапія та профілактика неврологічних розладів при цукровому діабеті та дисфункції щитоподібної залози[1]
- Еволюційно обґрунтований шлях надходження вітамінів в організм пацієнта на відміну від ін'єкційного введення[2]

Для Вашого пацієнта з полінейропатією

\+ \+ \+ =

4 таблетки на добу протягом 4 тижнів 2 рази на рік

1 - Кравчун Н.А., Земляницина О.В., Козаков А.В. Применение препарата Нейровитан для лечения полинейропатий при эндокринних заболеваниях. Методические рекомендации. – Киев – Харьков, 2004.

2 - Віничук С.М., Уніч П.П., Ілляш Т.І., Рогоза С.В. Вертеброгенні больові синдроми попереково-крижового відділу хребта та їх лікування з використанням вітамінів групи В // Новости медицины и фармации. — 2008. — №16. — С. 18–20.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Нейровітан.

Склад: 1 таблетка містить октотіаміну 25 мг, рибофлавіну 2,5 мг, піридоксину гідро хлориду 40 мг, ціанокобаламіну 0,25 мг. Фармакотерапевтична група. Комплекси вітамінів групи В без добавок. Код АТС А11Е А. Показання для застосування. Лікування захворювань нервової системи: неврити, поліневрити, діабетичні неврити, невралгія, ішіалгія, міжреберна невралгія, невралгія трійчастого нерва, парестезія, периферичні нейропаралічі, параліч лицьового нерва, люмбаго, артралгія та міалгія. Спосіб застосування та дози. Застосовують внутрішньо дорослим і дітям старше 3 років. Дорослим та дітям старше 14 років призначають від 1 до 4 таблеток на добу. Дітям віком 3 - 7 років призначають 1 таблетку на добу, віком 8 - 14 років - від 1 до 3 таблеток на добу. Вагітним призначають 1 таблетку на добу. В післяпологовий період, період годування груддю - від 1 до 2 таблеток на добу. Курс лікування – 2 - 4 тижні. Побічні ефекти. Дуже рідко. Загальні розлади: слабкість, підвищення температури, підвищена пітливість. Кардіальні порушення: тахікардія. Судинні розлади: артеріальна гіпотензія/гіпертензія, відчуття жару. З боку імунної системи: алергічні реакції, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, анафілаксія, шкірні прояви, у тому числі свербіж, висип, кропив'янка, гіперемія, печіння. Шлунково-кишкові розлади: диспептичні розлади (біль в епігастральній ділянці, підвищення кислотності шлункового соку, печія, нудота, блювання, відрижка, відчуття переповнення шлунка, здуття, метеоризм, діарея), сухість у роті. Порушення з боку органів зору: відчуття свербежу і печіння в очах. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Вітамін В1 протипоказано застосовувати при алергічних захворюваннях. Вітамін В6 протипоказано застосовувати при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку). Вітамін В12 протипоказано застосовувати при еритремії, еритроцитозі, тромбоемболії.

Р.п.: №UA/7433/01/01 від 18.01.2013.

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Выбор препаратов для лечения диабетической нейропатии: форма имеет значение

Современные алгоритмы лечения диабетической нейропатии подразумевают воздействие на основной пусковой фактор развития патологического процесса – увеличение содержания глюкозы в сыворотке крови, подчеркивая необходимость хорошего гликемического контроля. Однако также известно, что не всегда удается добиться предотвращения развития и прогрессирования осложнений сахарного диабета. Поэтому важное место в схемах фармакологической коррекции этих состояний занимают патогенетические средства, позволяющие затормозить патофизиологические процессы, ранее запущенные гипергликемией. Особое место среди таких препаратов занимают антиоксиданты и препараты метаболической терапии – α-липоевая кислота, нейротропные витамины и их современные производные.

Нормогликемия: и лечение, и профилактика

Juan Jose Marin-Penalver и соавт. (2016) в обновленной информации о лечении сахарного диабета 2 типа (СД2) сообщают, что Американская диабетическая ассоциация (ADA) и Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) недавно заявили о своей позиции относительно подходов к лечению пациентов с СД2, дающей общее представление о том, как различные условия и сопутствующие заболевания могут влиять на выбор сахароснижающих препаратов. Как и в прежних рекомендациях, ADA/EASD советуют начинать лечение, сосредоточившись на изменении образа жизни. Хотя изменения в образе жизни и были полезными, но для многих пациентов оказалось сложным сохранять их на долгий срок. В целом лекарственная терапия должна включать в себя не только стартовые гипогликемические средства, но и другие стратегии интенсификации поддержания гликемического контроля в течение долгого времени, что часто требует применения нескольких препаратов с различными механизмами действия. Врачи должны быть знакомы с разными типами существующих препаратов для лечения СД и выбрать из них наиболее эффективные, безопасные и с наилучшей переносимостью пациентами. Авторы анализируют список препаратов, представленных различными семействами пероральных и инъекционных средств, доступных для лечения СД2. К ним относятся производные сульфонилмочевины, меглитиниды, инсулин, тиазолидиндионы и ингибиторы альфа-глюкозидазы, а с недавнего времени добавлены агонисты рецепторов глюкагон-подобного пептида-1, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

Несмотря на то что сахарный диабет и его осложнения являются предметом пристального внимания ученых всего мира, конкретные механизмы, способствующие развитию диабетической нейропатии, на сегодняшний день не определены окончательно. Принято считать, что патогенез диабетической нейропатии является многофакторным, основанным на сложных взаимодействиях между степенью контроля гликемии, продолжительностью диабета, связанных с возрастом повреждениях нейронов, а также других факторов. Гипергликемия индуцирует увеличение выработки свободных радикалов в митохондриях, которые в совокупности с неадекватной антиоксидантной защитой отвечают за активацию дополнительных повреждающих путей, что в конечном счете приводит к повреждению эндотелиальных и нервных клеток.

Хотя достижение близкого к нормальному уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) уменьшает риск развития макро- и микрососудистых осложнений, у значительного числа больных добиться этого непросто. По данным F.J. del Canizo-Gomez и соавт. (2004), только около 50% пациентов с СД достигают заявленной цели. При выборе индивидуального целевого уровня HbA_{1c} необходимо учитывать риск развития тяжелых гипогликемий. Результаты метаанализа рандомизированного контролируемого исследования, в которое были включены 13 исследований и 34 533 пациента (R. Boussageon et al., 2011), оценивавшего влияние интенсивной сахароснижающей терапии на сердечно-сосудистые заболевания и микрососудистые осложнения у взрослых с СД2, в частности, показали, что соотношение преимуществ и риска этого подхода к лечению и профилактике макро- и микрососудистых событий остается неопределенным.

Выигрышная комбинация

Отсутствие удовлетворительных результатов этиологического подхода вынуждает клиницистов обратить внимание на патогенетическое лечение диабетической нейропатии. Поскольку в патогенезе микрососудистых осложнений СД важную роль играет дефицит витаминов группы В и окислительный стресс, ряд исследований продемонстрировали потенциальные выгоды терапии с помощью нейротропных витаминов и их современных производных, а также α-липоевой кислоты (АЛК) – как в качестве монотерапии, так и в комбинациях.

Q. Xu и соавт. (2013) в метаанализе, объединившем 17 исследований, изучали эффективность и безопасность применения метилкобаламина (одной из форм витамина B_{12}) в монотерапии и в сочетании с АЛК у пациентов с диабетической периферической нейропатией (ДПН). Пациенты, включенные в выборку, ежедневно получали АЛК 300-600 мг внутривенно в сочетании с метилкобаламином (500-1000 мг внутривенно или внутримышечно) либо только метилкобаламин.

Согласно результатам исследования комбинированная терапия метилкобаламином и АЛК в течение 2-4 нед превосходит по эффективности монотерапию (ОР=1,47; 95% ДИ 1,37-1,58). Превосходство комбинации B_{12} и АЛК показано как с лучшими результатами в отношении симптомов невропатии, так и для таких показателей, как скорость нервной проводимости по двигательным и сенсорным волокнам. Не было зафиксировано ни одного случая серьезных побочных эффектов, связанных с лечением. Таким образом, результаты этого метаанализа подтвердили высокую эффективность и безопасность комбинированной терапии ДПН с применением метилкобаламина и АЛК.

Несмотря на то что большинство витаминов группы В оказывают сходные нейротрофические и нейромодулирующие эффекты, каждый из них является незаменимым компонентом лечения. В частности, рибофлавин (витамин B_2) входит в состав многочисленных окислительно-восстановительных ферментов, участвует в тканевом дыхании и синтезе АТФ, процессах энергообеспечения клетки, обладает антиоксидантными свойствами. Дефицит цианокобаламина (витамин B_{12}) часто остается нераспознанным, поскольку клинические проявления очень вариабельны и неспецифичны, длительное время не вызывают беспокойства. Однако тяжелый B_{12}-дефицит может приводить к развитию периферической и центральной нейропатии, проявляющейся онемением, парестезией, болью в конечностях, атаксией, ухудшением памяти, деменцией, депрессией, вегетативными нарушениями и другими патологическими изменениями.

Пиридоксин (витамин B_6) участвует в метаболизме аминокислот, жиров и углеводов, а также в синтезе физиологических регуляторов серотонина и гистамина. Участвует в расщеплении холестерина, синтезе и питании миелиновой оболочки периферического нерва и аксона.

Тиамин (витамин B_1) в виде активного метаболита – тиаминпирофосфата – выступает в качестве кофермента для транскетолазы и для пируватдегидрогеназного и α-кетоглутаратдегидрогеназного комплексов. Эти ферменты играют важную роль во внутриклеточном метаболизме глюкозы. Также B_1 принимает участие в механизмах белкового синтеза, процессах регенерации поврежденной нервной ткани. Кроме того, тиамин способен влиять на высвобождение ацетилхолина из нервных клеток и проявление антихолинэстеразной активности, участвуя таким образом в усилении аксональной проводимости.

Однако водорастворимые соли тиамина характеризуются низкой биодоступностью и плохой проницаемостью через слизистую оболочку кишечника, поэтому для использования в терапевтических целях целесообразно применение жирорастворимых производных витамина B_1. Липофильные дериваты тиамина значительно лучше проникают через двойной слой липидов клеточных мембран и имеют гораздо более высокую биодоступность, чем тиамина гидрохлорид или мононитрат.

Октотиамин (комплекс, состоящий из АЛК и тиамина дисульфида) обладает более высокой биодоступностью и длительностью действия по сравнению с водорастворимыми солями тиамина; принимает активное участие в обмене жиров и углеводов, необходим для синтеза нуклеиновых кислот: в передаче нервного импульса, потенцируя действие ацетилхолина; играет важную роль в регуляции функций нервной системы; усиливает тканевое дыхание, улучшает поступление кислорода к клеткам кожи.

В ходе открытого многоцентрового рандомизированного исследования Hector Garcia-Alcala и соавт. (2015; n=45) изучали эффективность и безопасность лечения пациентов с СД2 и диабетической полинейропатией с помощью АЛК на протяжении 20 нед. Первоначально пациенты получали АЛК (600 мг 3 раза в день) в течение 4-х недель (этап 1). Впоследствии пациенты, у которых был достигнут лечебный эффект, были рандомизированы для получения АЛК (600 мг ежедневно; n=16) или вывода АЛК (n=17) в течение 16 нед (этап 2). Во время этапа 1 оценка симптомов по шкале TSS (Total Symptom Score) снизилась с 8,9±1,8 балла до 3,46±2,0 балла. Во время этапа 2 TSS улучшилась с 3,7±1,9 балла до 2,5±2,5 балла в группе, получавшей АЛК ($p<0,05$), так и осталась неизменной в группе вывода АЛК.

Применение экстренной аналгезии было выше в группе вывода АЛК, чем в группе, получавшей АЛК ($p<0,05$). Необходимо отметить, что у пациентов с СД2 с симптоматической полиневропатией, у которых был достигнут лечебный эффект в ответ на первоначальную 4-недельную максимальную дозу (600 мг 3 раза в день) введения АЛК, при последующем лечении АЛК (600 мг 1 раз в сутки) в течение 16 нед отмечалось улучшение симптомов невропатии, в то время как группа вывода АЛК коррелировала с более высоким использованием экстренных аналгетиков.

Октотиамин входит в состав комбинированного препарата Нейровитан, который завоевал заслуженную популярность у неврологов. Нейровитан содержит сбалансированный комплекс витаминов группы В для перорального приема, одна таблетка которого содержит 25 мг октотиамина (соединение витамина B_1 и АЛК), 2,5 мг витамина B_2 (рибофлавина), 40 мг B_6 (пиридоксина) и 250 мкг B_{12} (цианокобаламина).

Пер ос или пер инъекционис

С целью сравнения клинической эффективности инъекционных и таблетированных форм витаминов группы В было проведено специальное исследование (Н.В. Литвиненко, 2010), в котором участвовали 39 больных с подострой воспалительной демиелинизирующей сенсомоторной полинейропатией давностью от 3 до 6 нед. 20 пациентов принимали препарат Нейровитан по 1 таблетке 4 раза в сутки в течение 20 дней. 19 больных получали инъекции комплексного витаминного препарата, содержащего в 2 мл раствора 100 мг тиамина, 100 мг пиридоксина и 1000 мкг цианокобаламина (по схеме 2 мл внутримышечно через день курсом 6-10 инъекций). Схема лечения нейропатии включала сосудистые, антихолинэстеразные и метаболические препараты. Результаты терапии оценивали по клинической динамике и методом электронейромиографии. Было установлено отсутствие достоверных различий в эффективности инъекционной и таблетированной (Нейровитан) форм витаминов группы В в лечении воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. Очевидно, что при сравнимой эффективности преимущества остаются на стороне таблетированного препарата Нейровитан, который обеспечивает удобство приема, повышая приверженность больных к лечению.

Еще одно важное преимущество Нейровитана обусловлено уникальной технологией производства: витамины B_1 B_2, B_6 и B_{12} в каждой таблетке находятся в микрогранулах, что исключает их нежелательное взаимодействие и улучшает всасывание в пищеварительном тракте.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила ***Наталья Ларионова***

М.С. Черенько, к.мед.н., вчений секретар, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

Сучасний стан проблеми діагностики та лікування орбітопатії Грейвса

Орбітопатія Грейвса (ОГ) – основний екстратиреоїдний прояв хвороби Грейвса, що являє собою аутоімунне ураження тканин орбіти (ретробульбарної клітковини, м'язів та власне ока). Ведення пацієнтів із ОГ є субоптимальним, адже лікування, що існує, не впливає на патогенетичні механізми розвитку цього захворювання. Лікування має обов'язково базуватися на ретельному визначенні активності та тяжкості процесу, а також на його впливі на якість життя пацієнта.

М.С. Черенько

Місцеві заходи (штучні сльози, мазі, темні окуляри) та контроль за факторами ризику (паління та тиреоїдний статус) мають стосуватися кожного пацієнта. За легких проявів ОГ зазвичай достатньо активного спостереження, хоча 6-місячний курс препаратів селену ефективний у покращенні помірних симптомів та запобіганні прогресування хвороби у більш тяжкі форми. Терапією першого ряду для середньо-тяжких і активних форм ОГ є високодозова внутрішньовенна пульс-терапія глюкокортикоїдами, а їх кумулятивна доза у перерахунку на метилпреднізолон становить 4,5-5 г та може бути збільшена до 8 г у тяжких випадках.

У 2008 році був уперше опублікований консенсус, що стосувався цієї патології. Він був створений Європейською групою з вивчення орбітопатії Грейвса (EUGOGO) під егідою Європейської тиреоїдної асоціації (ETA). За останні декілька років було проведено декілька рандомізованих клінічних досліджень та накопичений достатній досвід для створення нової версії настанов щодо діагностики і лікування ОГ.

За даними популяційного дослідження зі Швеції, частота ОГ становить 42,2 на мільйон на рік (у 20,1% випадків гіпертиреозу). Це корелює з цифрами, отриманими у Данії, де частота середньо-тяжких і тяжких форм становила 16,1 на мільйон на рік. Частіше хворіють жінки (4-5:1) середнього віку (40-60 років). За більшістю досліджень середньо-тяжкі і тяжкі форми виникають у 5-6% випадків хвороби Грейвса. Доведено, що основна кількість випадків легкої ОГ спонтанно зникне під час 18-місячної терапії антитиреоїдними препаратами. З часів публікації останнього консенсусу до спеціалізованих центрів у Європі звертаються пацієнти з менш активною і менш тяжкою орбітопатією, що може пояснюватися більш адекватним веденням пацієнтів з цією патологією. Зазначені настанови містять 17 пунктів із детальним обґрунтуванням, що базується на принципах доказової медицини.

Важливим акцентом цих настанов стало прискіпливе відношення до якості життя пацієнта, адже за багатьма публікаціями ОГ прирівнюється до цукрового діабету або навіть певних форм раку за силою впливу на психічний стан пацієнта. Підбір оптимального лікувального плану значно покращує якість життя цієї групи хворих. Спеціальні адаптовані опитувальники з якості життя доступні онлайн на сайті EUGOGO декількома мовами. У таблиці 1 наведено переклад українською мовою. Перший блок питань (8 питань) стосується оцінювання зорових функцій, другий блок (8 питань) – оцінювання психологічних проблем, пов'язаних із змінами зовнішності. Кожна відповідь оцінюється бально, де 3 бали – відсутність обмеження, а 1 бал – значні обмеження. Кожен блок має проміжну оцінку від 8 до 24. Остаточний бал розраховують за формулою: (проміжний бал – 8)/16×100. Він може варіювати від 0 до 100, чим він вищий, тим кращий стан пацієнта.

1. Анкети щодо оцінки мають використовуватися у кожного пацієнта і впливати на вибір терапевтичної тактики.

Вибір оптимального лікування залежить від активності та тяжкості процесу, які стандартизовані та легко оцінюються за відповідними шкалами (табл. 2, 3, 4), що не змінювалися з часів попереднього консенсусу.

2. Активність і тяжкість орбітопатії Грейвса мають визначатися за стандартизованими схемами та класифікуватися як активна/неактивна і легка/середньо-тяжка/дуже тяжка форма.

Усі випадки ОГ (окрім найлегших, які покращуються на тлі нормалізації тиреоїдного статусу і застосування топічних лубрикантів) мають направлятися до спеціалізованих центрів для обрання найкращої лікувальної тактики. За останніми популяційними дослідженнями до спеціалізованих центрів поступають пацієнти із менш тяжкою та менш активною ОГ, ніж раніше. Це свідчить про кращу обізнаність лікарів про це захворювання, проте більшість пацієнтів (56%) все одно незадоволені лікуванням, яке вони отримували з приводу своєї хвороби. Хоча ця цифра для спеціалізованих центрів Великої Британії сягає 67% порівняно із 52% для неспеціалізованих установ ($p<0,05$).

3. Усі пацієнти із орбітопатією, окрім найлегших форм, мають направлятися в центри ендокринної орбітопатії для комплексної оцінки офтальмологом і ендокринологом.

Взаємозв'язок ОГ і тютюнопаління давно доведений і вивчений у багатьох дослідженнях. Наразі підтверджені наступні факти: ОГ має більш тяжкий перебіг у курців; після лікування радіоактивним йодом виникнення чи прогресія орбітопатії частіше спостерігається у тих, хто палить; паління відстрочує і погіршує віддалені результати від імуносупресивної терапії; відмова від паління асоціювалася з кращим перебігом хвороби і меншими залишковими явищами.

4. Усі пацієнти з хворобою Грейвса (дифузним токсичним зобом), незалежно від наявності орбітопатії, мають відмовитися від паління.

Досягнення та стабільне підтримання еутиреозу має вирішальне значення за наявності ОГ, адже і гіпер-, і гіпотиреоз негативно впливають на прогресування орбітопатії. Антитиреоїдні препарати або тиреоїдектомія самі по собі не впливають на перебіг ОГ. Лікування радіоактивним йодом має невеликий, проте однозначно негативний вплив на розвиток і прогресування ОГ, особливо серед курців із тяжким тиреотоксикозом і високими рівнями антитіл до рецепторів тиреотропного гормона. Цьому можна запобігти профілактичним прийомом преднізолону у стартовій дозі 0,3-0,5 мг/кг на день курсом 3 місяці. Також в одному дослідженні було доведено ідентичну ефективність прийому менших доз меншим курсом (0,2 мг/кг курсом 6 тижнів). А отже, пацієнтам із групи низького ризику можуть

Табл. 1. **Анкета з оцінки якості життя**

	Оцінювання зорової функції	Так, значні обмеження	Так, незначні обмеження	Нема обмежень
1	Катання на велосипеді (не вмію ☐)	☐	☐	☐
2	Керування автомобілем (не вмію ☐)	☐	☐	☐
3	Прогулянки навколо дома	☐	☐	☐
4	Прогулянки містом	☐	☐	☐
5	Читання	☐	☐	☐
6	Перегляд телевізору	☐	☐	☐
7	Хобі та дозвілля	☐	☐	☐
8	Будь-які обмеження, пов'язані із орбітопатією, протягом останнього тижня	☐	☐	☐
	Оцінювання змін зовнішності	**Так, значною мірою**	**Так, незначною мірою**	**Зовсім ні**
9	Чи відчуваєте ви, що ваша зовнішність змінилася внаслідок орбітопатії?	☐	☐	☐
10	Чи звертають на вас увагу на вулиці у зв'язку із орбітопатією?	☐	☐	☐
11	Чи є у вас відчуття, що ви відштовхуєте людей у зв'язку із орбітопатією?	☐	☐	☐
12	Чи відчуваєте ви невпевненість у собі у зв'язку із орбітопатією?	☐	☐	☐
13	Чи відчуваєте ви себе соціально ізольованим у зв'язку із орбітопатією?	☐	☐	☐
14	Чи відчуваєте ви, що орбітопатія заважає вам здобувати друзів?	☐	☐	☐
15	Чи відчуваєте ви, що після початку орбітопатії ви рідше фотографуєтесь?	☐	☐	☐
16	Чи намагаєтесь ви приховати зміни зовнішності, пов'язані з орбітопатією?	☐	☐	☐

Табл. 2. **Шкала клінічної активності орбітопатії Грейвса (CLINICAL ACTIVITY SCORE)**

Характеристика	Бал
Спонтанний ретробульбарний біль	1
Біль при погляді догори чи вниз	1
Почервоніння повік	1
Почервоніння кон'юнктиви	1
Набряки повік	1
Набряк карункулу	1
Набряк кон'юнктиви (хемоз)	1

Примітка. Орбітопатія вважається активною за наявності принаймні 3 позитивних ознак.

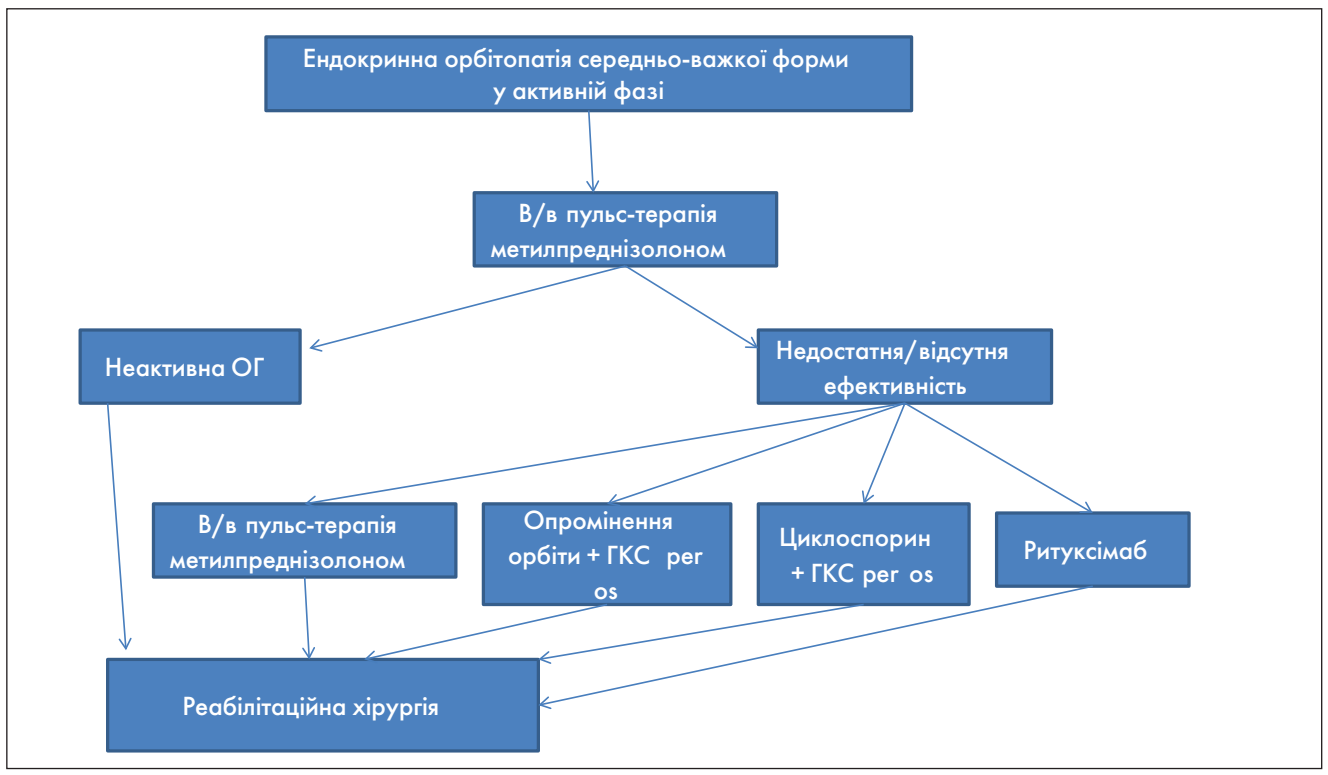


Рис. 1. Тактика лікування ендокринної орбітопатії середньо-важкої форми у активній фазі

застосовуватися менші дози. За умови профілактичного прийому преднізолону під час лікування радіоактивним йодом всі 3 методи лікування тиреотоксикозу мають однакову ефективність і вплив на перебіг ОГ, а вибір методу залежить від індивідуальних обставин і вибору пацієнта.

5. В усіх пацієнтів із ОГ еутиреоз має досягатися швидко і підтримуватися стабільно.

6. Усім пацієнтам із групи ризику розвитку або прогресування ОГ, що проходять лікування радіоактивним йодом, має призначатися профілактичний курс преднізолону у дозі 0,3-0,5 мг/кг.

Синдром «сухого ока» є поширеним явищем серед пацієнтів із хворобою Грейвса навіть за відсутності клінічно вираженої орбітопатії. За наявності ОГ збільшена ширина очної щілини, екзофтальм, рідке кліпання, відставання повік, лагофтальм і порушений феномен Белла, а також зменшення секреції сльози спричиняють висихання поверхні ока. Підвищення осмомолярності сльозної рідини є основною причиною розвитку синдрому «сухого ока» і значного погіршення якості життя пацієнтів. В усіх випадках базовою терапією є препарати штучної сльози без консервантів, такі як гіалуронат натрію, що мають застосовуватися декілька разів на день з ранніх етапів хвороби. Осмопротективні речовини забезпечують додатковий захист епітелію ока і полегшення симптоматики.

7. Усім пацієнтам з синдромом «сухого ока» мають призначатися топічні лубриканти — препарати штучної сльози з осмопротективними властивостями на весь період захворювання, які за необхідності доповнюються спеціальними гелями та мазями (особливо вночі).

Для більшості пацієнтів із орбітопатією легкої форми достатньо активного спостереження, що супроводжується контролем за факторами ризику прогресування хвороби та застосуванням локальних методів лікування. У деяких випадках вплив на якість життя стану пацієнта є настільки вираженим, що обумовлює призначення імуносупресивної терапії. Ефект від лікування препаратами селену на перебіг легкої ОГ вивчався у великому мультицентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні. Пацієнтам вибірково призначався селен у дозі 200 мкг на добу (двічі на день) або плацебо. Первинними точками оцінювання були якість життя хворих та їх очні симптоми. Через 6 місяців обидва показники значно покращилися у групі селену (61 проти 36% у групі плацебо, $p<0,001$), ця різниця спостерігалася впродовж наступних 6 місяців, коли пацієнти вже не приймали препарат. На додаток, прогресування ОГ до більш тяжких форм було значно нижчим у групі селену (7 проти 26% у групі плацебо, $p<0,001$). Побічні явища не спостерігалися. Пацієнти, що брали участь у дослідженні, походять з регіонів із дуже низьким вмістом селену і поки що не зрозуміло, чи лікування буде настільки ж ефективним у недефіцитних регіонах. Для тривало існуючої, неактивної легкої ОГ нема підтвердження ефективності селену, тому у цій групі пацієнтів має застосовуватися реабілітаційна хірургія.

8. Для пацієнтів із орбітопатією легкої форми мають застосовуватися методи локальної терапії та міри контролю за факторами прогресування (тиреоїдна функція, паління). Якщо якість життя значно порушена (згідно з анкетою), то може застосовуватися імуносупресивна терапія для активних форм і реабілітаційна хірургія для неактивних форм.

Рис. 2. Пацієнт з ОГ середньої важкості у неактивній фазі

Рис. 3. Пацієнтка з ОГ середньої важкості у активній фазі

Табл. 3. **Класифікація ступенів тяжкості орбітопатії Грейвса**

Ступінь	Характеристика
Дуже тяжка	Ураження оптичного нерва та/або розрив рогівки
Середньо-тяжка	• ретракція повік ≥2 мм • виражене обмеження рухливості очних м'язів, постійне або непостійне двоїння • проптоз ≥3 мм від верхньої межі норми (16-19 мм) • помірно виражене ураження м'яких тканин орбіти Зазвичай присутні принаймні 2 з цих ознак, які відображують значний вплив на якість життя та обумовлюють призначення імуносупресивної терапії в активній фазі або хірургічного втручання в неактивній фазі.
Легка форма	• обмеження рухливості очних м'язів тільки у крайніх положеннях • ретракція повік <2 мм • проптоз <3 мм від верхньої межі норми • незначне ураження м'яких тканин орбіти

Табл. 4. **«NOSPECS» класифікація орбітопатії Грейвса**

Клас	Характеристика
0	**N**o signs or symptoms / Немає змін з боку очей
1	**O**nly signs, no symptoms / Тільки ознаки, без симптомів (ретракція повік)
2	**S**oft tissue involvement / Ураження м'яких тканин орбіти (набряк, почервоніння)
3	**P**roptosis / Екзофтальм
4	**E**xtraocular muscle involvement / Ураження очних м'язів (обмеження рухливості, двоїння)
5	**C**orneal involvement / Ураження роговиці
6	**S**ight loss/optic nerve involvement / Втрата зору чи ураження оптичного нерва

9. Для пацієнтів із орбітопатією легкої форми має застосовуватися 6-місячний курс препаратів селену, адже доведена його ефективність щодо покращення очних симптомів і якості життя пацієнтів, а також попередження прогресування ОГ до більш тяжких форм.

Для пацієнтів із орбітопатією середньої тяжкості в активній фазі терапією першого ряду є внутрішньовенна високодозова глюкокортикоїдна терапія: 0,5 г метилпреднізолону 1 раз на тиждень 6 тижнів, а потім 6 тижнів по 0,25 г. Ця схема мала більшу ефективність порівняно із схемою, за якою ця ж сумарна доза вводилася за 4 тижні (77 проти 41% відповідно, $p=0,0025$). Згідно з іншими дослідженнями введення одноразово дози більше за 0,5 г або сумарної дози більше 8 г асоціюється із удвічі більшою частотою побічних ефектів (серцево-судинні, цереброваскулярні та гепатотоксичні). У свіжому огляді 14 досліджень, що включало 1045 пацієнтів із ОГ, захворюваність і смертність під час внутрішньовенної пульс-терапії метилпреднізолоном становила 6 і 0,6% відповідно. Рекомендовано проведення оцінки рівня печінкових ферментів,

Продовження на стор. 30.

М.С. Черенько, к.мед.н., вчений секретар, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

Сучасний стан проблеми діагностики та лікування орбітопатії Грейвса

Продовження. Початок на стор. 28.

обстеження на вірусні гепатити, визначення рівня глюкози крові, а також ультразвукове дослідження печінки перед призначенням пульс-терапії. Пацієнтам зі «свіжим» вірусним гепатитом, вираженим порушенням печінкової функції, тяжкою серцево-судинною патологією та психічними захворюваннями, неадекватно контрольованою артеріальною гіпертензією або декомпенсованим цукровим діабетом таке лікування протипоказане. Печінкові ферменти, рівні глюкози та артеріального тиску мають моніторуватися принаймні щомісяця упродовж курсу лікування глюкокортикоїдами. Бажано застосовувати інгібітори протонної помпи для попередження виникнення пептичної виразки, а також профілактичні заходи щодо прогресування остеопорозу у групі ризику.

10. Для пацієнтів із орбітопатією середньої тяжкості в активній фазі терапією першого ряду є внутрішньовенна високодозова глюкокортикоїдна терапія, яка має проводитися у спеціалізованих установах, де можуть надати необхідну допомогу у разі виникнення побічних ефектів.

11. Сумарна доза інфузійних стероїдів не має перевищувати 8,0 грамів, а хворим з вірусним гепатитом, вираженим порушенням печінкової функції, тяжкою серцево-судинною патологією та психічними захворюваннями таке лікування протипоказане. Стан пацієнтів з цукровим діабетом і артеріальною гіпертензією має бути добре компенсованим перед початком лікування.

12. Для пацієнтів із орбітопатією середньої тяжкості в активній фазі оптимальним вважається лікування середніми дозами – 0,5 г метилпреднізолону щотижня 6 тижнів, а потім 6 тижнів по 0,25 г (сумарно 4,5 г). Для більш тяжких форм показані вищі дози – 0,75 г 6 тижнів, а потім 0,5 г 6 тижнів (сумарно 7,5 г).

13. Кожен пацієнт, що проходить пульс-терапію метилпреднізолоном, має прискіпливо оцінюватися спеціалістом щодо ефективності лікування та наявності побічних ефектів. У разі переважання негативних симптомів пульс-терапія може бути припинена, а лікування спрямоване на вибір іншого методу.

Терапія першого ряду призводить до покращення клінічної ситуації у більшості пацієнтів, проте у випадках її низької ефективності мають застосовуватися інші методи, доказова база яких, на жаль, є не такою однозначною. Ситуація ускладнюється, якщо хворі не налаштовані на повторний курс глюкокортикоїдів або перша терапія мала виражені побічні прояви.

14. Для пацієнтів із орбітопатією середньої тяжкості в активній фазі призначення терапії другого ряду має вирішуватися консиліумно.

Для пацієнтів з активною ОГ після першого курсу глюкокортикоїдів можливими є декілька шляхів:

А. **Повторний курс пульс-терапії** метилпреднізолоном, якщо пацієнт нормально її переносить, а сумарна доза не перевищить 8 г.

Б. **Опромінення орбіти**: радіотерапія показала високу ефективність щодо покращення двоїння і збільшення амплітуди рухів очних м'язів. У декількох рандомізованих дослідженнях радіотерапія показала таку ж ефективність як пероральні глюкокортикоїди, а їх комбінація покращувала віддалені результати. Синергізм радіотерапії із внутрішньовенною пульс-терапією поки що недоведений остаточно. Основний режим опромінення триває 2 тижні і має сумарну дозу у 20 Гр на кожну орбіту, що фракціонується на 10 денних доз. Альтернативна схема, де використовується доза у 1 Гр 1 раз на тиждень, розтягнута на 20 тижнів, має таку ж ефективність, проте кращу переносимість. Після опромінення можливе помірне короткочасне погіршення очних проявів, яке можна контролювати профілактичним призначенням глюкокортикоїдів. Віддалені результати щодо безпечності цього методу лікування є вкрай позитивними.

В. Застосування **циклоспорину** наразі використовують у комбінації з пероральним преднізолоном, адже це значно покращує ефективність. Найбільш частими побічними ефектами є дозозалежна гепато- і нефротоксичність, а також гіперплазія ясен. Стартова доза зазвичай становить 5 мг/кг, а курс лікування триває до 12 місяців.

Г. Призначення **ритуксимабу** не затверджене його інструкцією для ОГ, проте він напряму впливає на В-клітини і моделює всі їх функції. Влив ритуксимабу вивчався у декількох дослідженнях, відкритих і рандомізованих. Так, в одному з досліджень, де групою порівняння були пацієнти на внутрішньовенній пульс-терапії, інактивація процесу в орбіті відбулася в усіх пацієнтів (n=15) групи ритуксимаба (проти 69%), і реактивації хвороби не виникло у жодному з випадків після припинення лікування (31% у групі метилпреднізолону). Ритуксимаб також виявився трішки ефективнішим у покращенні рухливості очних м'язів і покращенні якості життя пацієнтів. Початкова доза становила 1000 мг 1 раз на тиждень з повторною ін'єкцією через 2 тижні. Новіші дані говорять про ефективність одноразового введення 500 мг препарату (адже навіть доза 100 мг спричиняє майже повне зникнення В-клітин). В одному з опублікованих досліджень не вдалося показати вірогідних відмінностей між ритуксимабом і плацебо, більш того у 2 пацієнтів розвинулася нейропатія оптичного нерва. Основною відмінністю поміж дослідженнями був більш тривалий анамнез орбітопатії. Враховуючи такі суперечливі дані, необхідне проведення додаткових досліджень, щоб визначитися, чи може ритуксимаб стати препаратом першого ряду для лікування ОГ і конкурувати з пульс-терапією. Поки що більшість публікацій свідчать про те, що цей препарат має застосовуватися після неефективного застосування пульс-терапії у хворих з нетривалим перебігом хвороби без значних ризиків виникнення дистиреоїдної нейропатії. Побічні ефекти виникають у 10-30% пацієнтів після першої інфузії і зазвичай швидко минають, а їх поява може бути мінімізована шляхом премедикації антигістамінними препаратами та інфузією 100 мг гідрокортизону перед основним лікуванням.

Д. **Активне спостереження** після відміни глюкокортикоїдів має бути запропоноване деяким хворим, бо порушення венозного відтоку із орбіти може симулювати підвищену активність орбітопатії (набряк повік, почервоніння кон'юнктиви, хемоз) у пацієнтів із довготривалим анамнезом захворювання. У таких випадках декомпресія орбіти значно полегшить ситуацію.

Е. **Усі інші методи лікування** можна віднести до методів третього ряду.

Так, у 2 рандомізованих клінічних дослідженнях було показано, що періокулярні ін'єкції тріамцинолон ацетату (40 мг/мл) зменшують диплопію і розмір очних м'язів у пацієнтів із активною і нетривалою ОГ, без серйозних локальних чи системних побічних ефектів. Субкон'юнктивальні ін'єкції тріамцинолон ацетату були ефективні у зменшенні набряку повік і незначному зменшенні ретракції у пацієнтів із «свіжою» орбітопатією. Єдиним побічним ефектом є транзиторне підвищення внутрішньоочного тиску.

Лікування іншими засобами (азатіоприн, ціамексон, аналоги соматостатину) не має достатньої доказової бази і наразі не може бути рекомендоване. Певну користь має введення ботулотоксину для лікування ретракції верхньої повіки та лагофтальму.

Пацієнти з орбітопатією середньої тяжкості у неактивній фазі будуть потребувати хірургічної реабілітації різних рівнів. Немає однозначних методик і вибір методу залежить від хірурга та індивідуальних особливостей пацієнта. Перевага віддається мінімально інвазивним методикам.

15. Реабілітаційна хірургія має бути запропонована пацієнтам із значними порушеннями зорових функцій або значно зниженою якістю життя, у яких хвороба знаходиться в неактивній фазі принаймні 6 місяців. Хірургічне втручання має проводитися виключно у спеціалізованих клініках досвідченими хірургами у зазначеному порядку: спочатку декомпресія орбіти, потім хірургічне втручання на очних м'язах, останнім етапом є операції на повіках.

16. Тяжкі ураження рогівки мають лікуватися медикаментозно або хірургічно якнайшвидше для уникнення прободіння рогівки.

17. У разі загрози ураження оптичного нерва негайно має призначатися внутрішньовенна терапія глюкокортикоїдами у великих дозах (500-1000 мг метилпреднізолону 3 дні поспіль або через день протягом першого тижня, за необхідністю), ургентна хірургічна декомпресія орбіти, якщо медикаментозна терапія недостатньо ефективна. Виникнення хоріоїдальних складок або підвивих очного яблука є показанням для якнайшвидшої декомпресії орбіти. Якщо ситуація з дистиреоїдною нейропатією очного нерва покращилася, то необхідно продовжувати внутрішньовенну пульс-терапію метилпреднізолоном за схемою як для ОГ середньої тяжкості.

Останнім часом значні зрушення сталися у вивченні патогенезу та покращення методів діагностики та лікування ендокринної ОГ. Більша обізнаність лікарів призвела до зміни структури захворюваності на зазначену патологію – адже зменшилася кількість тяжких форм, а до третинних спеціалізованих центрів частіше потрапляють пацієнти з неактивною фазою захворювання. Це свідчить про вірний вибір лікувальної тактики на ранніх строках хвороби Грейвса і орбітопатії. На жаль, це не стосується нашої країни, де пацієнти з ОГ продовжують вірити, що хвороба минеться після хірургічного видалення щитоподібної залози, а все лікування зводиться до субкон'юнктивального введення дексаметазону. Опромінення орбіти і реабілітаційна хірургія щодо ОГ в Україні майже не практикуються.

В Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії МОЗ України створено центр допомоги хворим на ендокринну орбітопатію, планується проведення науково-практичної конференції, присвяченої цій проблемі. Сподіваємося на позитивні зміни щодо лікування хворих з ендокринною орбітопатією і в нашій країні.

Література

1. Bartalena L., Baldeschi L., Boboridis K. et al. The 2016 European Thyroid Association/European.
2. Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy // Eur J Endocrinol.– 2016.– Vol. 5.– P. 9-26.
3. Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A. et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO // Eur J Endocrinol.– 2008.– Vol. 158.– P. 273-285.
4. Capelli C., Gandossi E., Castellano M. et al. Prognostic value of thyrotropin receptor antibodies (TRAb) in Graves' disease: a 120 months prospective study // Endocr J.– 2007.– Vol. 54, N.5.– P. 713-720.
5. Abraham P., Avenell A., Watson W.A. et al. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism // Cochrane Database Syst Rev.– 2004.– Vol. 2.– CD003420.
6. Bartalena L., Bogazzi F., Tanda M.L. et al. Cigarette smoking and the thyroid // Eur J Endocrinol.– 1995.– Vol. 133.– P. 507-512.
7. Banga J.P., Nielsen C.H., Gilbert J.A. et al. Application of New Therapies in Graves' Disease and Thyroid-Associated Ophthalmopathy: Animal Models and Translation to Human Clinical Trials // Thyroid.– 2008.– Vol. 18, N. 9.– P. 973-981.
8. Naik V., Khadavi N., Naik M.N. et al. Biologic Therapeutics in Thyroid-Associated Ophthalmopathy: Translating Disease Mechanism into Therapy // Thyroid.– 2008.– Vol. 18, N. 9.– P. 967-971.
9. Marino M., Morabito E., Brunetto M.R. et al. Acute and Severe Liver Damage Associated with Intravenous Glucocorticoid Pulse Therapy in Patients with Graves' Ophthalmopathy // Thyroid.– 2004.– Vol. 14, N. 5.– P. 403-406.
10. Marcocci C., Bartalena L., Tanda M.L. et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: Results of a prospective, single-blind, randomized study // J Clin Endoc Metab.– 2001.– Vol. 86.– P. 3562-3567.

G.J. Beckett и J.R. Arthur

Селен и эндокринная система

Среди биологических ролей селена (Se) хорошо известен профилактический эффект в отношении рака, сердечно-сосудистых заболеваний и вирусных мутаций. Кроме того, этот микроэлемент необходим для оптимального функционирования эндокринной и иммунной систем, а также принимает участие в модуляции воспалительного ответа. Биологические эффекты Se опосредуются преимущественно через экспрессию селенопротеинов, которых сегодня обнаружено по крайней мере 30. О значимости Se для эндокринной системы свидетельствует тот факт, что многие эндокринные ткани обладают природной способностью поддерживать относительно высокую концентрацию этого микроэлемента даже при наличии тяжелого алиментарного селенодефицита. В этом обзоре рассмотрены механизмы, посредством которых Se влияет на функцию щитовидной железы (ЩЖ) и фертильность.

Рекомендуемое в настоящее время диетическое потребление селена для человека составляет от 55 до 75 мкг/сут. Такое количество Se обеспечивает максимальную активность глутатионпероксидазы в плазме и эритроцитах. В то же время противораковые свойства Se обнаруживаются при потреблении примерно 200 мкг/сут, что, возможно, указывает на целесообразность пересмотра текущих диетических рекомендаций. Как бы там ни было, даже с учетом сегодняшних норм во многих регионах мира отмечается недостаточное потребление селена населением.

Селенопротеины

Se включается в селенопротеины ко-трансляционно в виде остатка селеноцистеина, который при физиологических значениях pH полностью ионизирован и действует как очень эффективный окислительно-восстановительный катализатор. К настоящему времени идентифицированы примерно 30 селенопротеинов, среди которых наиболее известными являются глутатионпероксидазы (GPXs), дейодиназы (DIs) и тиоредоксинредуктазы (TRs). В плазме крови наиболее высока концентрация селенопротеина P, который одновременно выполняет транспортную и антиоксидантную функции.

За счет включения в селенопротеины Se принимает участие в многочисленных биохимических реакциях и в первую очередь в поддержании окислительно-восстановительного баланса и обмене гормонов ЩЖ. Интересно, что в условиях ограниченного или недостаточного обеспечения Se отмечается четкая иерархия экспрессии селенопротеинов. Так, среди разных тканей и органов приоритет при селенодефиците отдается эндокринной системе, которая обеспечивается этим микроэлементом в первую очередь. В пределах одной ткани нормальная экспрессия таких селепротеинов как DIs, GPX4 и TRs в условиях недостатка селена поддерживается за счет уменьшения образования GPX1, уровень которой быстро снижается.

Селен и тиреоидная функция

Щитовидная железа содержит больше Se на грамм ткани, чем любой другой орган. Наряду с йодом Se играет важнейшую роль в функционировании ЩЖ, в частности в секреции ее гормонов.

Для синтеза тиреоидных гормонов необходим процесс йодирования тирозиновых остатков тиреоглобулина, хранящегося в просвете фолликулов ЩЖ. Процесс йодирования катализируется тиреопероксидазой и требует наличия высокой концентрации перекиси водорода (H_2O_2), которая потенциально опасна для тироцитов. Образование H_2O_2, вероятно, является одним из механизмов ограничения синтеза гормонов ЩЖ и регулируется тиреотропным гормоном (ТТГ) через сложную систему вторичных мессенджеров. Йодирование тиреоглобулина и образование H_2O_2 происходит на полостной поверхности апикальной мембраны тироцитов (со стороны фолликула). Образовавшаяся на поверхности тироцитов H_2O_2 быстро используется в реакциях йодирования, в то время как диффундировавшая внутрь клеток H_2O_2 разрушается внутриклеточными антиоксидантными ферментами, такими как GPXs, TRs и каталазы (рис.).

Одним из ключевых модуляторов синтеза тиреоидных гормонов, опосредующих эффект ТТГ, считается глутатионпероксидаза-3 (GPX3), которая регулирует концентрацию H_2O_2 в фолликулярном просвете. Так, при отсутствии ТТГ на апикальном полюсе тироцитов происходит секреция GPX3 в фолликулярный просвет, где она уменьшает количество доступной для реакций йодирования H_2O_2. И наоборот, под воздействием ТТГ одновременно с усилением образования H_2O_2 снижается секреция GPX3 в фолликулярный просвет, что уменьшает деградацию H_2O_2, необходимой для процесса йодирования тиреоглобулина. В результате уменьшения секреции вовне концентрация GPX3 внутри тироцитов возрастает. Это усиливает защиту от H_2O_2, которая образуется и диффундирует в клетку из фолликулярного просвета в большем количестве, чем в базальном состоянии.

Таким образом, тироциты постоянно подвергаются воздействию потенциально токсичных концентраций H_2O_2 и гидроперекисей липидов. Очень высокая концентрация H_2O_2 вызывает некроз клеток ЩЖ, а высокая, но недостаточная для некроза – каспазо-3-опосредованный апоптоз. В условиях дефицита Se апоптоз тироцитов в ответ на H_2O_2 увеличивается, в то время как при достаточном потреблении этого микроэлемента адекватная внутриклеточная активность GPXs и TRs способна защитить клетки от оксидативного стресса. При йодной недостаточности или болезни Грейвса, когда уровень ТТГ повышен и образование H_2O_2 повышено, потребность в антиоксидантной защите и, соответственно, Se возрастает.

Также к селенопротеинам относятся дейодиназы, которые отвечают за локальную активацию гормонов ЩЖ – превращение тироксина (T_4) в трийодтиронин (T_3) и реверсивный T_3 (pT_3), а также T_3 в pT_3 и дийодтиронин (T_2). Содержание селена влияет на активность DIs и, следовательно, тиреоидных гормонов.

Селен и дефицит йода

Многих исследователей интересовали вопросы, как селеновый статус может влиять на последствия дефицита йода и какую роль играет в патогенезе эндемического микседематозного кретинизма. Это состояние характеризуется тяжелым гипотиреозом, инволюцией ЩЖ и задержкой роста. Некоторые эпидемиологические исследования показали, что усиленное образование H_2O_2 на фоне высокого уровня ТТГ, сопровождающего дефицит йода, вместе со снижением активности глутатионпероксидазы, обусловленной дефицитом Se, приводят к атрофии ЩЖ, которая отмечается при микседематозном кретинизме. При достаточном поступлении Se разрушение ЩЖ может быть предотвращено за счет поддержания адекватной активности GPXs и TRs.

Селен и аутоиммунные заболевания щитовидной железы

Связь между дефицитом Se, нарушением функций иммунной системы и воспалением подтолкнула исследователей к изучению влияния селена на продукцию аутоантител у больных с хроническим аутоиммунным тиреоидитом. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Gartner и соавт. (2002, 2003) ежедневный прием 200 мкг селенита привел к достоверному снижению титра антител к тиреопероксидазе (TPOAb), а также улучшению ультразвуковой картины ЩЖ у некоторых пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом. Этот эффект Se был продемонстрирован не только в регионе с дефицитом йода и селена, как в упомянутом выше исследовании, но и в популяции с близким к нормальному обеспечением этими микроэлементами (Duntas et al., 2003).

В исследовании Vrca и соавт. (2004) применение Se способствовало снижению титра антител к рецептору ТТГ у пациентов с другим аутоиммунным заболеванием ЩЖ – болезнью Грейвса (Vrca и др. 2004).

Селен и фертильность

В яичках также содержится высокая концентрация Se, а эксперименты, проведенные на мышах с нокаутированным геном селенопротеина P, указывают на важную роль этого микроэлемента в функционировании мужской половой системы. Снижение количества и качества спермы было отмечено как у животных, так и у людей с селенодефицитом. Вероятно, связь между Se, качеством спермы и мужской фертильностью обеспечивает селеносодержащий фермент GPX4. В развивающихся сперматозоидах GPX4 обеспечивает антиоксидантную защиту, однако по мере созревания спермы этот энзим берет на себя структурную роль и отвечает за правильное строение

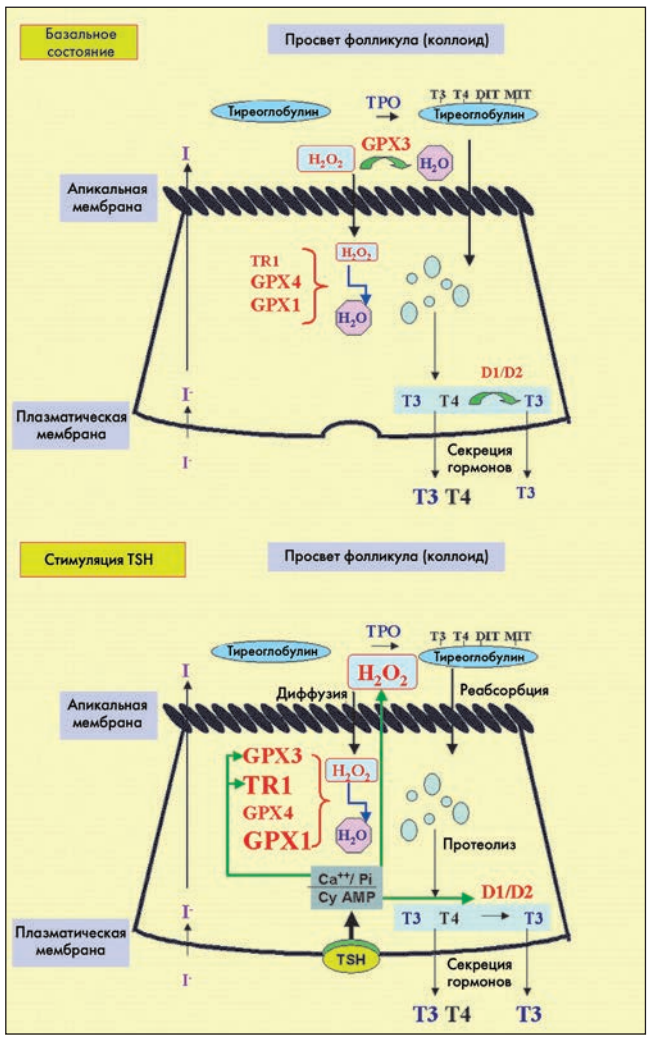


Рис. TSH – тиреотропный гормон, ТТГ; TPO – тиреопероксидаза, ТПО; GPX (1, 3, 4) – глутатионпероксидазы; H_2O_2 – перекись водорода; H_2O – вода; T3 – трийодтиронин; T4 – тироксин; DIT – дийодтиронин; MIT – монойодтиронин; D1/D2 – дейодиназы; TR1 – тиореоредуксинредуктаза 1 типа; I – молекулярный йод; I^- – ионы йода; Cy AMP – циклическая аденозинмонофосфатаза, цАМФ; Ca^{++}/Pi – ионы кальция и органический фосфор

шейки сперматозоида. У многих пациентов с бесплодием, обусловленным низким количеством сперматозоидов и качеством спермы, было отмечено уменьшение концентрации полимеризованной GPX4 в сперме. Снижение уровня GPX4 было особенно заметно в олигоастенозооспермических образцах (Foresta et al., 2002). В исследовании, проведенном в Шотландии (где потребление селена низкое и находится на уровне 30-40 мкг/сут), качество спермы и фертильность пациентов улучшились после приема селена (Scott et al., 1998).

Что касается женщин, то в фолликулярной жидкости пациенток с бесплодием неясного генеза было отмечено существенное снижение уровня Se (Paszkowski et al., 1995). Уменьшение концентрации Se в сыворотке крови обычно наблюдается при нормальной беременности, однако у женщин с выкидышем в первом триместре была обнаружена значительно более низкая концентрация Se, чем у женщин с сохранной беременностью (Barrington et al., 1996). В исследовании in vitro с использованием коровьих зернистых клеток, полученных из фолликулов разного размера, было установлено, что Se стимулирует пролиферацию клеток мелких фолликулов, усиливает стимулирующее влияние гонадотропинов на них, а также повышает продукцию эстрадиола (Basini и Tamanini, 2000).

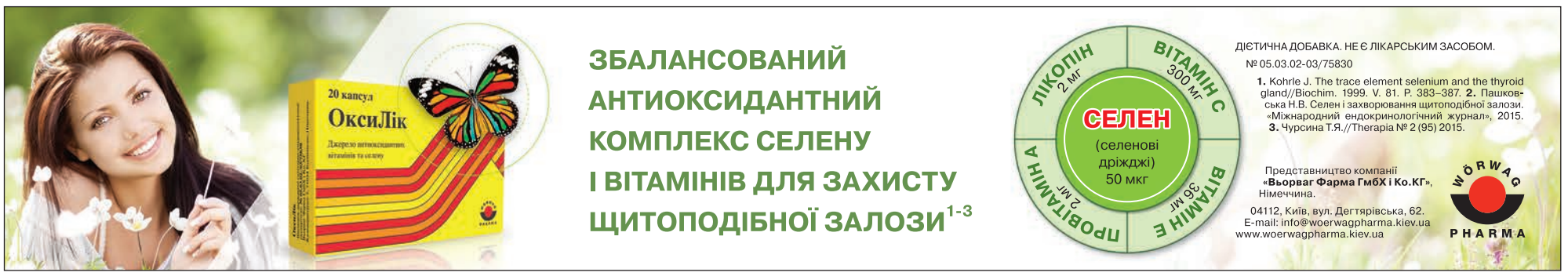
В настоящее время установлена роль Se в этиологии ряда заболеваний, а также некоторые механизмы участия этого микроэлемента в функционировании эндокринной системы. В то же время на сегодняшний день уже известно, что селенопротеины играют также многочисленные роли в клеточных сигнальных системах, модификации иммунного ответа, росте и выживаемости клеток. Это позволяет ожидать в ближайшем будущем обнаружения и других механизмов участия Se в работе эндокринной системы. В частности, этот микроэлемент может играть определенную роль в лечении гормон-зависимых злокачественных новообразований, например рака простаты (Dong et al., 2003, 2004).

Реферативный перевод с англ. ***Натальи Мищенко***

Статья печатается в сокращении

Список литературы находится в редакции

G.J. Beckett, J.R. Arthur. Selenium and endocrine systems. Journal of Endocrinology (2005) 184, 455-465



С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, главный научный сотрудник; **Ю.Г. Кузенко**, д. мед. н., профессор, заведующий эндоскопическим отделением, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей Министерства здравоохранения Украины

Современные методы бариатрической эндоскопии

С.М. Ткач

Ю.Г. Кузенко

Распространенность ожирения во всем мире продолжает возрастать угрожающими темпами. За последние 40 лет (1975-2014 гг.) часть людей, страдающих ожирением, возросла с 105 до 641 млн, причем доля тучных мужчин за это время утроилась, а женщин – удвоилась. Согласно выводам исследователей, число таких людей в мире превысило количество жителей планеты с недостаточным весом. Если такая тенденция сохранится, то к 2025 г. ожирение будет у 18% мужчин и 21% женщин [6, 11]. Параллельно с ростом распространенности ожирения увеличивается и частота случаев связанной с ним коморбидной патологии, включая гипертензию, сахарный диабет 2 типа, дислипидемию, ишемическую болезнь сердца, инсульты, синдром апноэ во сне, остеоартриты, заболевания желчного пузыря, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, неалкогольную жировую болезнь печени и более 10 видов рака. Ожирение связано с повышенным риском смертности, в том числе от сердечно-сосудистой патологии, насчитывая ежегодно около 2,5 млн потенциально предотвратимых случаев смерти. Экономические последствия ожирения огромны, а прогнозируемый рост ожирения может поставить под угрозу целостность всей системы здравоохранения. Недавно проведенный анализ показал, что только в США ежегодно на лечение ожирения тратится от 147 до 210 млрд долларов, а удельный вес медицинской помощи больным ожирением занимает около 21% всего рынка медицинских услуг [6].

Современные классические подходы к лечению ожирения включают в себя изменение образа жизни, медикаментозное лечение и бариатрическую хирургию. Интенсивное изменение образа жизни связано с небольшой потерей веса, обычно не превышающей 5%. Фармакологическое лечение позволяет дополнительно увеличить потерю веса от 3 до 9%, однако это нередко связано с неблагоприятными побочными действиями и не обеспечивает длительного эффекта [20, 36]. Наиболее эффективным и долговременным вариантом лечения пациентов с ожирением остается бариатрическая хирургия. Доступные процедуры включают лапароскопическое и открытое желудочное шунтирование, рукавную гастрэктомию, бандажирование желудка, билиопанкреатическое шунтирование [5, 30, 34]. К сожалению, несмотря на доказанную эффективность, этим операциям подвергается менее 1% пациентов, страдающих ожирением. Это связано со многими причинами, включая высокие хирургические расходы, предпочтения пациента, доступ к специализированной бариатрической хирургии, а также заболеваемость и смертность, связанные с хирургическими вмешательствами. Хотя в настоящее время смертность, связанная с бариатрической хирургией, значительно уменьшилась в бариатрических центрах с высоким хирургическим объемом, где она сопоставима с таковой при холецистэктомии или аппендэктомии, частота ранних и поздних побочных эффектов по-прежнему остается достаточно высокой и достигает 17% [5].

Следовательно, существует потребность в менее инвазивных и безопасных вмешательствах, которые позволят преодолеть существующий разрыв между терапевтическими и хирургическими методами лечения ожирения и будут значительно более доступными. К ним относятся эндоскопические методы лечения ожирения, которые способны воспроизводить некоторые из анатомических изменений, создаваемых при бариатрических хирургических вмешательствах. Их эффективность доказана, они менее инвазивны, воспроизводимы, экономически более привлекательны и могут быть применены у значительно большей части больных с ожирением [1, 2, 18]. Ниже рассмотрены основные эндоскопические методы лечения ожирения, которые целесообразно разделять на желудочные и тонкокишечные.

Эндоскопические вмешательства на желудке

Желудочная рестрикция является важным компонентом бариатрической хирургии. Это достигается путем создания небольшого желудочного резервуара при желудочном шунтировании, наложения регулируемого бандажа на кардиальный отдел желудка или создания маленького желудка при рукавной гастрэктомии. В дополнение к возникновению чувства быстрого насыщения уменьшение объема желудка повышает стимуляцию желудочных механических и химических рецепторов, изменяет опорожнение желудка и модулирует уровень желудочных орексигенных гормонов, способствующих развитию ожирения [5].

Некоторые эндоскопические процедуры также способны имитировать такие механизмы за счет уменьшения эффективного объема желудка. Эти технологии включают в себя как объемные устройства, так и процедуры, изменяющие анатомию желудка. Вмешательства на желудке включают размещение в нем пространственно-замещающих устройств (интрагастральных баллонов, транспилорического челнока и др.), аспирационную терапию и эндоскопическую гастропластику.

Пространственно-замещающие устройства чаще всего имеют форму временно вводимых внутрижелудочных протезов, таких как интрагастральные баллоны (рис. 1).

Интрагастральные баллоны. Идея об использовании баллона, вводимого в желудок, для снижения массы тела принадлежит двум врачам из Дании – Ole Nieben и Henrik Harboe, чья статья была опубликована в авторитетном британском журнале The Lancet еще в 1982 г. При разработке данного метода авторы основывались на своих клинических наблюдениях за пациентами с безоарами желудка. Как известно, безоар – это желудочный «камень», который может образовываться из частиц съеденной пищи. Размеры безоара могут быть очень большими – вплоть до полного слепка полости желудка. Такие желудочные камни могут существовать очень долго и часто проявляются существенным снижением массы тела пациента в результате уменьшения потребления пищи. Исходя из этих наблюдений, авторы предложили в качестве своеобразного «искусственного безоара» использовать специальный баллон, вводимый в желудок [2, 18].

Для лечения ожирения эндоскопически размещаемые внутрижелудочные баллоны (ЭРВЖБ) впервые были применены в США в 1985 г. К сожалению, первое устройство (Garren-Edwards) было связано с существенными побочными эффектами, такими как повреждение слизистой оболочки желудка и непроходимость тонкой кишки, обусловленная спонтанной дефляцией баллона, его миграцией в тонкую кишку и необходимостью его последующего эндоскопического или, чаще, хирургического извлечения. Кроме того, первый ЭРВЖБ не продемонстрировал эффективности в проспективном двойном слепом контролируемом рандомизированном исследовании 59 пациентов с ожирением при последующем 9-месячном наблюдении, что стало причиной для прекращения его производства и дальнейшего применения в США [1, 2]. В начале 1990-х гг. был разработан более современный ЭРВЖБ **Bioenterics Intragastric Balloon** (Allergan, США), в настоящее время известный как **Orbera** (Apollo Endosurgery, США) [21,24].

Система Orbera непосредственно состоит из силиконового баллона, в стенку которого вмонтирован клапан, и силиконовых трубок, используемых в процессе установки баллона и его заполнения. Базовым материалом для создания ЭРВЖБ неслучайно выбран силикон. Этот материал гипоаллергенен и инертен по отношению к окружающим

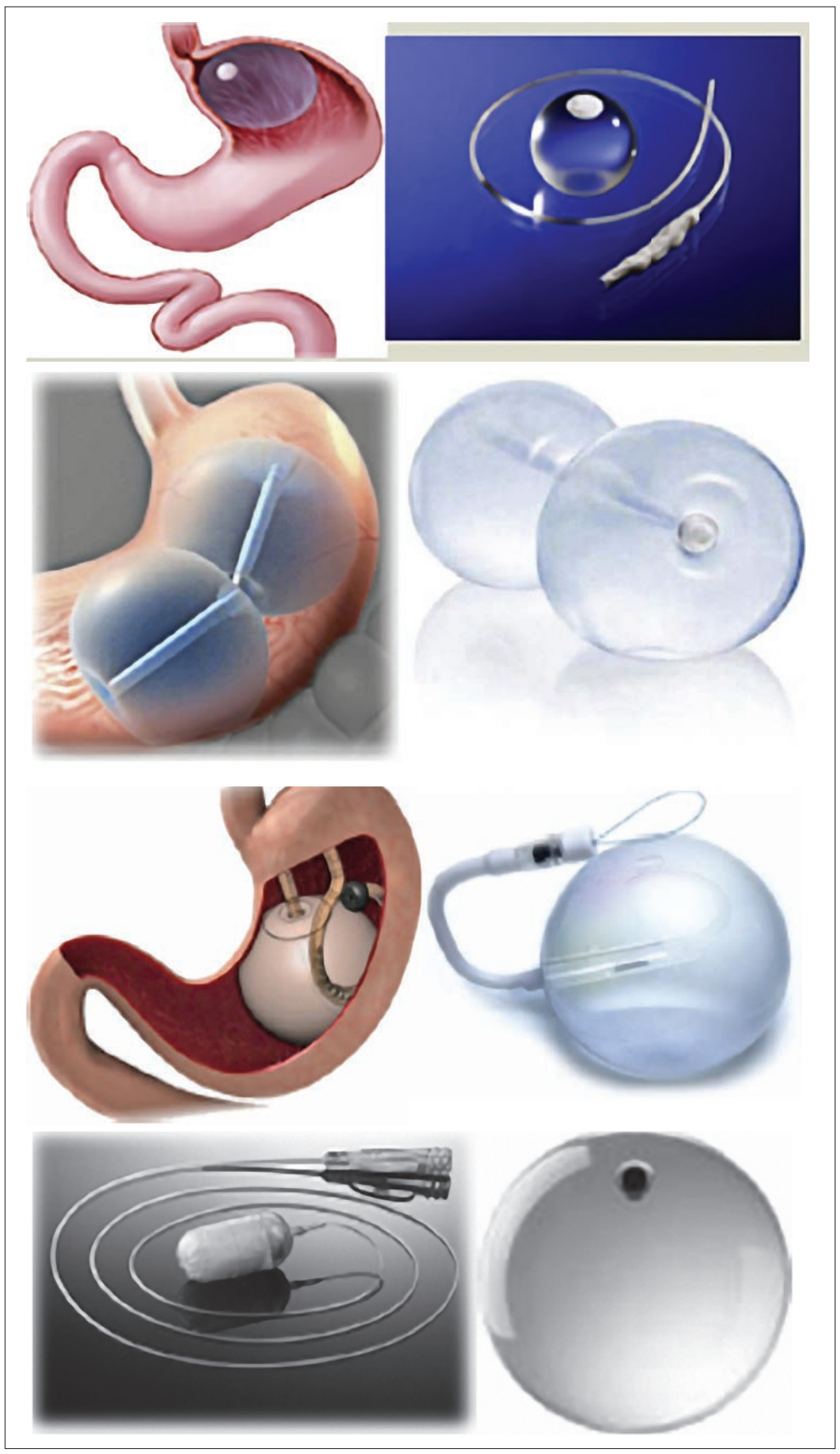


Рис. 1. Различные типы интрагастральных баллонов (сверху вниз: системы Orbera, ReShape Duo, Spatz Adjustable Balloon System, Obalon)

тканям, но весьма устойчив к кислотной среде желудка. Через специальную трубку баллон заполняется стерильным физиологическим раствором с добавлением метиленового синего (на случай непредвиденного разрыва баллона, например, при закрытой травме живота, при этом моча окрашивается в синий цвет), в результате чего принимает форму сферы, занимая свое положение в верхнем отделе желудка. Объем вводимой жидкости и, соответственно, баллона в зависимости от размера желудка пациента составляет от 400 до 700 мл. Таким образом, происходит условное разделение объема желудка на две части: малую и большую

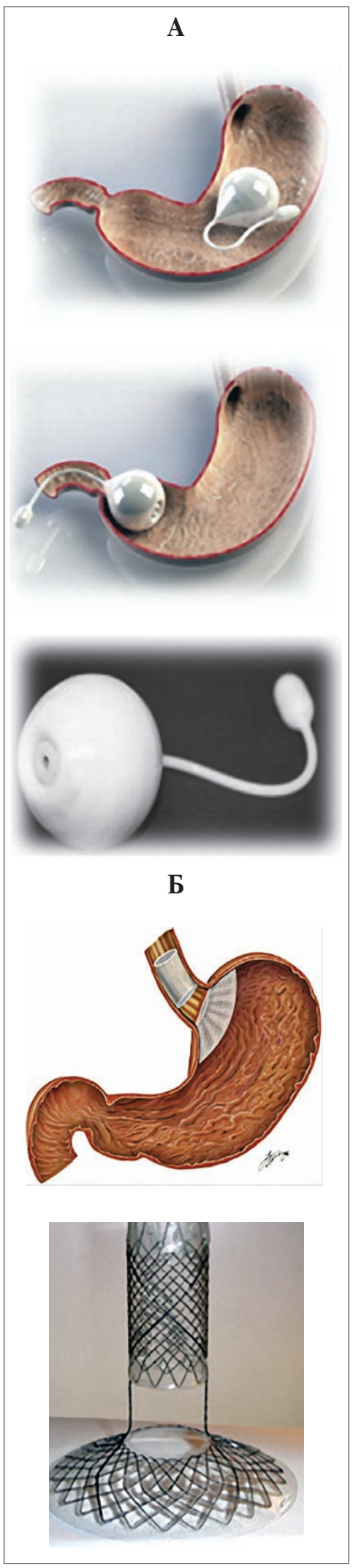


Рис. 2. Небаллонные пространственно-замещающие устройства (А: транспилорический челнок; Б: гастроэзофагеальный стент Full Sense Device)

с тонким перешейком между ними. После введения жидкости и заполнения баллона зонд удаляют, а баллон в желудке остается на более длительное время (обычно на 6 мес). Через полгода баллон удаляют таким же способом (с помощью эндоскопа) [3, 13, 28].

После установки ЭРВЖБ пища в ограниченном количестве (объем составляет примерно 2-3 столовые ложки) поступает в малую часть желудка, крайне медленно перемещаясь в нижний отдел желудка. В результате этого рецепторы слизистой желудка улавливают сигналы как от самой пищи, так и от баллона, передавая головному мозгу информацию о насыщении. На формирование нового рефлекса (речь идет о насыщении малым количеством пищи) может потребоваться несколько месяцев. Важно, что, в отличие от действия лекарственных препаратов, которые направлены на подавление чувства голода, ЭРВЖБ оказывает влияние именно на центр насыщения, что позволяет избавить пациента от синдрома отмены при его удалении. Большое значение имеет и тот факт, что за время использования ЭРВЖБ у пациента успевает сформироваться определенная культура питания, поэтому даже после окончания действия процедуры многие пациенты самостоятельно поддерживают достигнутый вес. Эта процедура безопасна, потеря веса при этом может составить 10-20% массы тела (в среднем – от 10 до 20 кг). Осложнений во время установки ЭРВЖБ обычно не бывает, они приравниваются к таковым при обычной гастроскопии. В первые дни после установки ЭРВЖБ возможна тошнота, рвота и боли в верхней части живота. Это состояние купируется приемом спазмолитиков, противотошнотных и противорвотных препаратов, благодаря которым проходит в течение 7-10 дней. Особого внимания заслуживают противопоказания к применению данной методики: обострение язвенной болезни и эрозивное поражение слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), ранее перенесенные операции на желудке, индивидуальная аллергическая реакция на силикон, нарушения свертываемости крови, запланированная на ближайший год беременность. К решению вопроса об установке баллона при выявлении относительных противопоказаний в каждом клиническом случае подходят индивидуально [3, 7, 13, 14, 16, 19, 23].

В настоящее время доступны более современные ЭРВЖБ с другими системами развертывания и извлечения, позволяющие корригировать объем баллона. В частности, устройство **ReShape Duo** (ReShape Medical, США) представляет собой внутрижелудочную систему с двумя баллонами, скрепленными между собой посредством гибкой трубки. Каждый баллон имеет независимые каналы и не связан с другим, поэтому непредвиденная утечка жидкости или дефляция в одном баллоне не влияет на другой. Система ReShape Duo заполняется физиологическим раствором (900 мл, по 450 мл в каждый баллон) и рекомендована для 6-месячной имплантации [1, 8, 29].

Другие ЭРВЖБ имеют уникальные конструктивные особенности. Например, система **Spatz Adjustable Balloon System** (Spatz Medical, США) имеет извлекаемую инфляционную трубку, позволяющую регулировать объем баллона в то время, когда он остается в желудке. Благодаря этому объем баллона можно уменьшить при плохой переносимости или, наоборот, увеличить для повышения эффективности. Данное устройство рекомендовано для 12-месячной имплантации [4, 15, 17, 27].

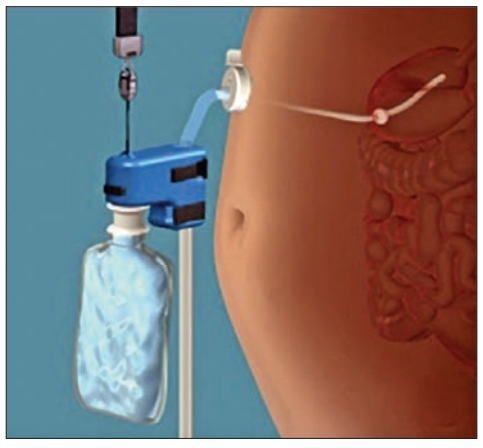


Рис. 3. Устройство для аспирационной терапии

Желудочный баллон Obalon (Obalon Therapeutics Inc., США) упакован в большую желатиновую капсулу, содержит самоуплотняющийся клапан, соединенный с тонким катетером, и для его введения нет необходимости в предварительной эндоскопии. Капсула с баллоном проглатывается, при попадании в желудок желатин растворяется, освобождая баллон, который затем надувается газом через присоединенный к нему катетер. После баллонной инфляции катетер отсоединяется и удаляется. Во время процедуры сразу можно ввести до 3 баллонов, которые удаляются эндоскопически через 12-26 недель [15, 17, 27].

Желудочный баллон Elipse (Allurion Technologies, США) имеет похожее строение, вводится таким же образом, однако заполняется жидкостью (550 мл) и остается в желудке в течение нескольких месяцев, после чего его клапан спонтанно открывается, баллон опорожняется и благодаря малым размерам самостоятельно экскретируется из желудочно-кишечного тракта с калом. Таким образом, данная процедура вообще не требует эндоскопии [1, 17].

Небаллонные пространственно-замещающие устройства. В настоящее время для эндоскопической желудочной рестрикции также применяются пространственно-замещающие небаллонные устройства (рис. 2).

Транспилорический челнок (BAROnova Inc. Goleta, США) представляет собой большую сферическую силиконовую луковицу, соединенную посредством гибкого троса с меньшей цилиндрической силиконовой луковицей. С помощью специальной системы доставки устройство вводится в желудок, где самостоятельно разворачивается. В рабочем состоянии маленькая луковица с перистальтикой проходит через привратник в ДПК, в то время как большая луковица постоянно остается на выходе из желудка. Такое расположение замедляет опорожнение желудка, вызывая более быстрое наступление чувства сытости, которое сохраняется гораздо дольше [1, 25].

Устройство Full Sense Device (Baker, Foote, Kemmeter, Walburn [BFKW] LLC, Grand Rapids, США) представляет собой модифицированный, полностью покрытый гастроэзофагеальный стент с цилиндрическим пищеводным компонентом и желудочным диском, которые соединены специальными распорками. Этот стент устанавливают и удаляют эндоскопически. После его развертывания желудочный диск оказывает давление на кардиальный отдел желудка, индуцируя чувство насыщения [1, 2, 16].

Аспирационная терапия является новым методом к лечению ожирения, позволяющим пациентам самостоятельно распоряжаться частью съеденной ими пищи при помощи специально накладываемой чрескожной гастростомы, известной как А-трубка. Данная трубка выполнена из силикона и устанавливается во время стандартной чрескожной эндоскопической гастростомии. Через две недели после наложения гастростомы внешняя часть трубки укорачивается и на ней формируется кожный порт с клапаном, который крепится на одном уровне с кожей. К порту подключается специальное устройство **Aspire Assist** (Aspire Bariatrics, King of Prussia, Penn, США), позволяющее проводить аспирацию (рис. 3). По прошествии 20 мин после принятия пищи желудок промывается обычной водопроводной водой через прикрепленный водный резервуар, затем благодаря сифонному эффекту происходит аспирация желудочного содержимого. Весь процесс занимает 5-10 мин, что позволяет удалить до трети съеденной пищи [12, 35].

Эндоскопическая гастропластика представляет собой трансоральное эндоскопическое рестриктивное вмешательство, уменьшающее объем желудка подобно (но не идентично) лапароскопической рукавной гастрэктомии. Это достигается путем эндоскопического наложения целого ряда эндолюминальных швов, проходящих через всю толщину стенки желудка, начиная от желудочно-пищеводного соединения вплоть до привратника (рис. 4). Благодаря этому весь желудок вдоль большой кривизны уменьшается в виде рукава. Для проведения данной процедуры необходим специальный двухканальный терапевтический эндоскоп и специальное сшивающее устройство [1, 26, 33].

Эндолюминальная хирургия первичного ожирения (Primary Obesity Surgery Endoluminal – POSE) использует специальную пероральную неинцизионную операционную платформу (USGI Medical, США) для создания трансмуральной складки в области дна желудка, которая способствует значительному снижению желудочной фундальной аккомодации. Кроме того, формируются еще три дополнительные складки в дистальном отделе желудка, которые значительно снижают скорость опорожнения желудка. Для проведения данной процедуры необходим терапевтический эндоскоп с четырьмя рабочими каналами и специализированными инструментами [1, 10].

Эндоскопические вмешательства на тонкой кишке

В проксимальном отделе тонкой кишки питательные вещества усваиваются до конца, что играет важную роль в гомеостазе глюкозы и патогенезе сахарного диабета 2 типа. В слизистой оболочке тонкой кишки расположены энтероэндокринные клетки, которые в ответ на поступление нутриентов в просвет кишки высвобождают кишечные пептиды, обеспечивающие чувство насыщения и усиливающие секрецию инсулина. Тем не менее этот процесс окончательно еще не изучен. Исследования показали, что шунтирование проксимального отдела тонкого кишечника может способствовать существенной потере веса и более легкому течению сахарного диабета 2 типа [1, 9, 22, 30].

Шунтирующие рукава. Эндобарьер (GI Dynamics, Lexington, США) представляет собой непроницаемую тефлоновую трубку длиной около 60 см, эндоскопически имплантируемую в луковицу ДПК и начальные отделы тощей кишки, которую фиксируют при помощи специального нитинолового кольца (рис. 5). Механизм действия эндобарьера заключается в создании своеобразного пищевого внутрикишечного шунта между ДПК и проксимальным отделом тощей кишки, что аналогично хирургическому гастроеюнальному шунтированию. Нутриенты без всасывания и расщепления транзитом попадают в тощую кишку, что не сопровождается физиологическим стимулированием продукции кишечных пептидов. Кроме возникающего синдрома мальабсорбции, происходит уменьшение сигналов кишечных пептидов, что способствует снижению аппетита и количеству принимаемой пищи, а также повышение чувствительности к инсулину. Устройство находится в ДПК в течение 6-12 мес, после чего удаляется эндоскопическим путем [9, 22, 32].

Гастродуоденоеюнальный шунтирующий рукав (ValenTx, Inc., Hopkins, США) представляет собой непроницаемую фторполимерную трубку длиной 120 см, верхний конец которой закрепляется в области желудочно-пищеводного

Продолжение на стр. 34.

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, главный научный сотрудник; **Ю.Г. Кузенко**, д. мед. н., профессор, заведующий эндоскопическим отделением,
Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей Министерства здравоохранения Украины

Современные методы бариатрической эндоскопии

Продолжение. Начало на стр. 32.

соединения, а нижний достигает проксимальных отделов тощей кишки (рис. 5). Развернутое устройство функционально имитирует анатомические изменения после желудочного шунтирования, поскольку длинный шунт позволяет выключить из пищеварения желудок, ДПК и начальные отделы тощей кишки [1].

Другие вмешательства на тонкой кишке. Ремоделирование дуоденальной слизистой Revita (Fractyl Laboratories, Cambridge, США) заключается в радиочастотной термической аблации поверхности слизистой оболочки ДПК после предварительного введения в подслизистый слой физиологического раствора (рис. 6). Гипотетически в результате аблации повреждаются или удаляются энтероэндокринные клетки ДПК, что позволяет изменить сигнальные связи и благодаря инкретиновому эффекту улучшить контроль за сахарным диабетом 2 типа как у тучных, так и у больных с нормальным весом [1, 30].

Самособирающиеся магниты для эндоскопии (GI Windows, США) представляют собой технологию, которая способна создавать неинцизионные магнитные компрессионные анастомозы, такие как гастроеюностомы, гастроилеостомы и дуоденоилеостомы. Механизм действия этой процедуры заключается в том, что нутриенты и желчь доставляются сразу в дистальные отделы тонкой кишки, а феномен илеального разрыва приводит к снижению потребления пищи и улучшению течения сахарного диабета [1, 31].

Следует сказать, что пока не все рассмотренные эндоскопические бариатрические процедуры (например, аспирационная терапия, самособирающиеся магниты, гастроеюнальный шунтирующий рукав, некоторые виды гастропластики) получили одобрение и разрешение соответствующих регуляторных органов, в первую очередь FDA США. Контролируемые исследования эффективности многих из них продолжаются, и, по-видимому, в ближайшие годы этот вопрос будет решен. Тем не менее совершенствование эндоскопических бариатрических техник в настоящее время уже рассматривается как серьезный прорыв в лечении ожирения. В то время как бариатрическая хирургия применяется только у 1% всех нуждающихся в ней пациентов с ожирением, изменение образа жизни и фармакотерапия являются недостаточно эффективными. Широкое использование различных эндоскопических бариатрических процедур в перспективе позволит оказывать качественную помощь значительно большему числу больных, а также определенным образом преодолеть имеющийся разрыв между терапевтическими и хирургическими методами лечения и внести важный вклад в борьбу с глобальной эпидемией ожирения и сахарного диабета 2 типа.

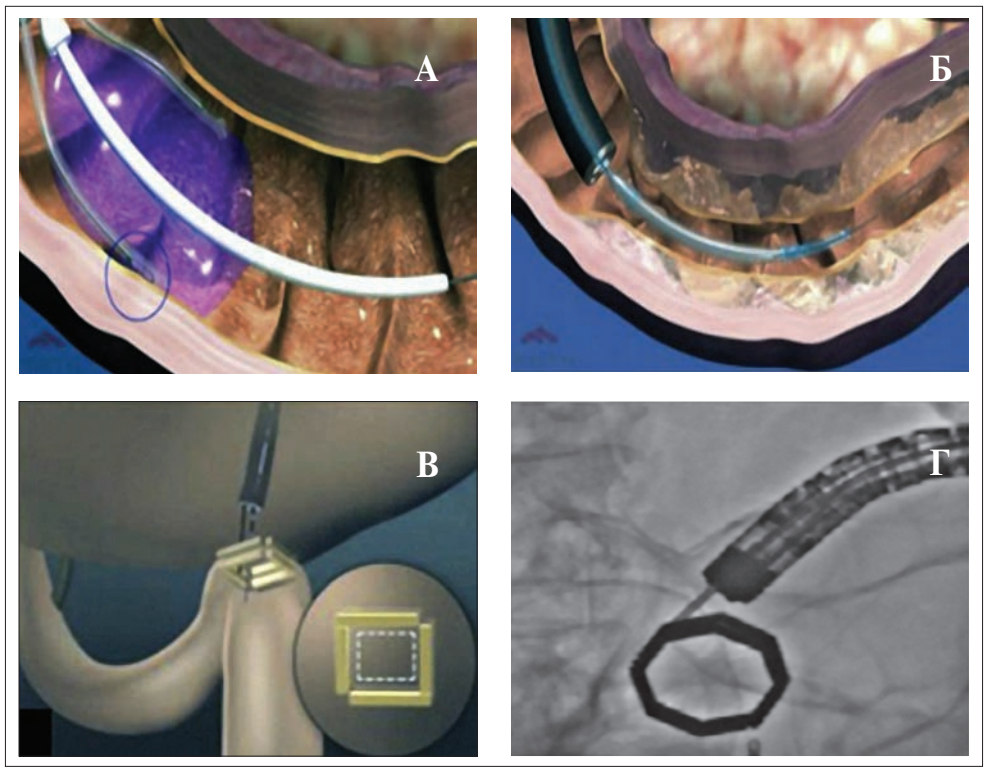


Рис. 6. Другие вмешательства на тонкой кишке (А, Б: радиочастотная аблация слизистой ДПК; В, Г: самособирающиеся магниты)

Литература

1. Abu Dayeh B., Edmundowicz S.A., Jonnalagadda S. Endoscopic bariatric therapies. Gastrointest Endosc. 2015; 5: 1073-1086.
2. ASGE/ASMBS Task Force on Endoscopic Bariatric Therapy. A pathway to endoscopic bariatric therapies. Surg Obes Relat Dis. 2011; 7: 672-82.
3. Bonazzi P., Petrelli M.D., Lorenzini I. et al. Gastric emptying and intragastric balloon in obese patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2005; 9: 15-21.
4. Brooks J., Srivastava E.D., Mathus-Vliegen E.M.H. One-year adjustable intragastric balloons: results in 73 consecutive patients in the UK. Obes Surg. 2014; 24: 813-9.
5. Buchwald H., Oien D.M. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. Obes Surg. 2013; 23: 427-36.
6. Cawley J., Meyerhoefer C. The medical care costs of obesity: an instrumental variables approach. J Health Econ. 2012; 31: 219-30.
7. Crea N., Pata G., Della Casa D. et al. Improvement of metabolic syndrome following intragastric balloon: 1 year follow-up analysis. Obes Surg. 2009; 19: 1084-8.
8. De Castro M.L., Morales M.J., Del Campo V. et al. Efficacy, safety, and tolerance of two types of intragastric balloons placed in obese subjects: a double-blind comparative study. Obes Surg. 2010; 20: 1642-6.
9. De Moura E.G., Martins B.C., Lopes G.S. et al. Metabolic improvements in obese type 2 diabetes subjects implanted for 1 year with an endoscopically deployed duodenal-jejunal bypass liner. Diabet Technol Ther. 2012; 14: 183-9.
10. Espinos J.C., Turro R., Mata A. et al. Early experience with the Incisionless Operating Platform (IOP) for the treatment of obesity: the Primary Obesity Surgery Endolumenal (POSE) procedure. Obes Surg. 2013; 23: 1375-83.
11. Flegal K.M., Carroll M.D., Ogden C.L. et al. Prevalence and trends in obesity among US adults. 1999-2008, JAMA, 2010; 303: 235-41.
12. Forssell H., Noren E. A novel endoscopic weight loss therapy using gastric aspiration: results after 6 months. Endoscopy. 2015; 47: 68-71.
13. Fuller N.R., Pearson S., Lau N.S. et al. An intragastric balloon in the treatment of obese individuals with metabolic syndrome: a randomized controlled study. Obesity. 2013; 21: 1561-70.
14. Genco A., Balducci S., Bacci V. et al. Intragastric balloon or diet alone? A retrospective evaluation. Obes Surg. 2008; 18: 989-92.
15. Genco A., Dellepiane D., Baglio G. et al. Adjustable intragastric balloon vs non-adjustable intragastric balloon: case-control study on complications, tolerance, and efficacy. Obes Surg. 2013; 23: 953-8.
16. Genco A., Lopez-Nava G., Wahlen C. et al. Multi-centre European experience with intragastric balloon in overweight populations: 13 years of experience. Obes Surg. 2013; 23: 515-21.
17. Giardiello C., Borrelli A., Silvestri E. et al. Air-filled vs water-filled intragastric balloon: a prospective randomized study. Obes Surg. 2012; 22: 1916-9.
18. Ginsberg G.G., Chand B., Cote G.A. et al. A pathway to endoscopic bariatric therapies. Gastrointest Endosc. 2011; 74: 943-53.
19. Gottig S., Daskalakis M., Weiner S. et al. Analysis of safety and efficacy of intragastric balloon in extremely obese patients. Obes Surg. 2009; 19: 677-83.
20. Gregg E.W., Chen H., Wagenknecht L.E. et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. JAMA, 2012; 308: 2489-96.
21. Gumurdulu Y., Dogan U.B., Akin M.S. et al. Long-term effectiveness of BioEnterics intragastric balloon in obese patients. Turkish J Gastroenterol. 2013; 24: 387-91.
22. Koehestanie P., de Jonge C., Berends F.J. et al. The effect of the endoscopic duodenal-jejunal bypass liner on obesity and type 2 diabetes mellitus, a multicenter randomized controlled trial. Ann Surg. 2014; 260: 984-92.
23. Konopko-Zubrzycka M., Baniukiewicz A., Wroblewski E. et al. The effect of intragastric balloon on plasma ghrelin, leptin, and adiponectin levels in patients with morbid obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94: 1644-9.
24. Kotzampassi K., Eleftheriadis E. Intragastric balloon as an alternative restrictive procedure for morbid obesity. Ann Gastroenterol. 2006; 19: 285-8.
25. Lopasso F.P., Sakai P., Gazi B.M. et al. A pilot study to evaluate the safety, tolerance, and efficacy of a novel stationary antral balloon (SAB) for obesity. J Clin Gastroenterol. 2008; 42: 48-53.
26. Lopez-Nava G., Galvao M.P., da Bautista-Castano I. et al. Endoscopic sleeve gastroplasty for the treatment of obesity. Endoscopy. Epub., 2014 Nov 7.
27. Machytka E., Klvana P., Kornbluth A. et al. Adjustable intragastric balloons: a 12-month pilot trial in endoscopic weight loss management. Obes Surg. 2011; 21: 1499-507.
28. Mohamed Z.K., Kalbassi M.R., Boyle M. et al. Intra-gastric balloon therapy and weight reduction. Surgeon. 2008; 6: 210-2.
29. Ponce J., Quebbemann B.B., Patterson E.J. Prospective, randomized, multicenter study evaluating safety and efficacy of intragastric dual-balloon in obesity. Surg Obes Relat Dis. 2013; 9: 290-5.
30. Rubino F., Forgione A., Cummings D.E. et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. Ann Surg. 2006; 244: 741-9.
31. Ryou M., Cantillon-Murphy P., Azagury D. et al. Smart Self-Assembling MagnetS for ENdoscopy (SAMSEN) for transoral endoscopic creation of immediate gastrojejunostomy (with video). Gastrointest Endosc. 2011; 73: 353-9.
32. Schouten R., Rijs C.S., Bouvy N.D. et al. A multicenter, randomized efficacy study of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner for presurgical weight loss prior to bariatric surgery. Ann Surg. 2010; 251: 236-43.
33. Sharaiha R.Z., Kedia P., Kumta N. et al. Initial experience with endoscopic sleeve gastroplasty: technical success and reproducibility in the bariatric population. Endoscopy. 2015; 47: 164-6.
34. Sjostrom L., Lindroos A.K., Peltonen M. et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med. 2004; 351: 2683-93.
35. Sullivan S., Stein R., Jonnalagadda S. et al. Aspiration therapy leads to weight loss in obese subjects: a pilot study. Gastroenterology. 2013; 145: 1245-52. e1-5.
36. Yanovski S.Z., Yanovski J.A. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. JAMA, 2014; 311: 74-86.

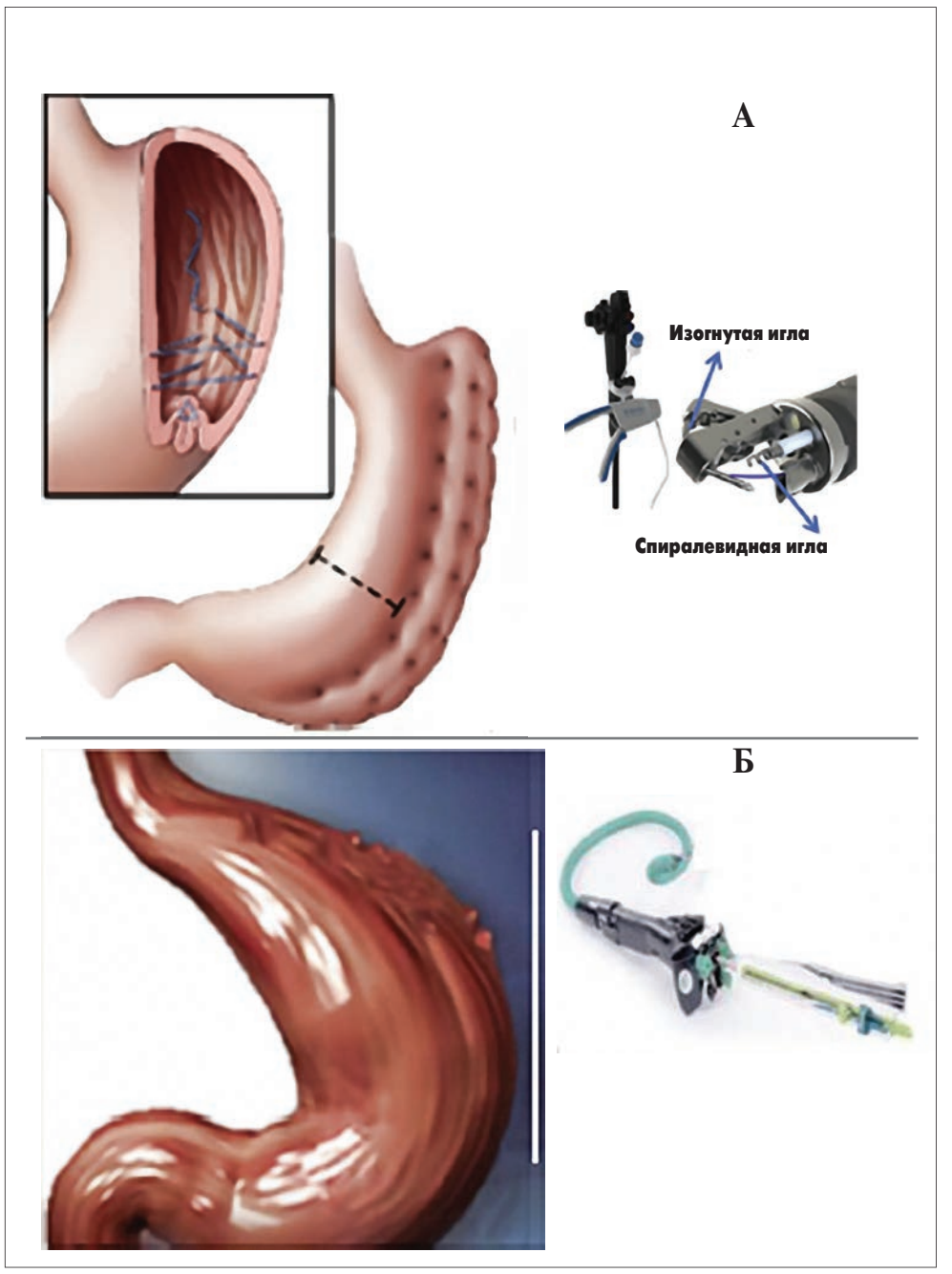


Рис. 4. Эндоскопическая гастропластика (А: эндоскопическая рукавная гастропластика; Б: гастропластика POSE)

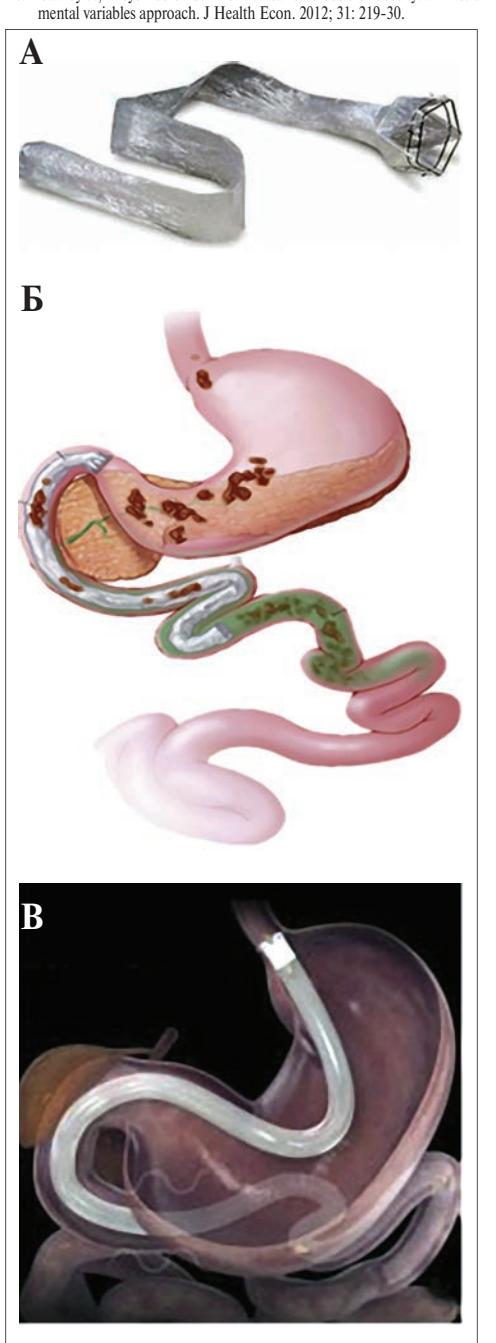


Рис. 5. Шунтирующие рукава (А, Б: эндобарьер; В: гастродуоденоеюнальный

Научно-образовательный Проект «Школа эндокринолога» – флагман эндокринологии Украины в 2016 году

В уходящем 2016 году эндокринологическая служба Украины получила дополнительный ресурс для всестороннего повышения квалификации специалистов в виде современного научно-образовательного Проекта «Школа эндокринолога».

Основными задачами данного проекта являются:

• поддержка научного развития и углубленное изучение первоочередных вопросов диагностики, лечения и профилактики эндокринных заболеваний;

• налаживание тесного сотрудничества между специалистами различных смежных специальностей в рамках Школы эндокринолога и последующее внедрение коммуникации между врачами в клиническую практику;

• повышение уровня знаний и умений в отношении новейших методов лечения, диагностики и профилактики патологии эндокринной системы и сопутствующих заболеваний.

Научно-образовательный Проект «Школа эндокринолога» осуществляется при содействии Министерства здравоохранения Украины, Национальной академии медицинских наук Украины, департаментов здравоохранения областных государственных администраций, Ассоциации эндокринологов Украины, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко Национальной академии медицинских наук Украины», кафедры эндокринологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика.

Научным руководителем Школы является президент Ассоциации эндокринологов Украины, директор ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», вице-президент НАМН Украины, академик НАМН Украины Н.Д. Тронько.

К работе в научной программе Школы эндокринолога привлечены лучшие ученые и лекторы в области эндокринологии и смежных специальностей, в частности, д.мед.н. Л.К. Соколова (тьютор научно-образовательного Проекта «Школа эндокринолога»); д.мед.н., профессор М.В. Власенко; д.мед.н., профессор Е.В. Лучицкий; профессор В.А. Гриб; профессор А.Н. Сергиенко; д.мед.н. А.Н. Кваченюк; д.мед.н. В.А. Сергиенко; к.мед.н. Н.А. Спринчук; д.мед.н. А.В. Корпачева-Зиныч; к.мед.н. В.Г. Науменко; к.мед.н. В.Л. Орленко; к.мед.н. С.В. Болгарская; к.мед.н. А.М. Урбанович; к.мед.н. В.Е. Лучицкий; к.мед.н. Е.Н. Тронько; к.мед.н. Ю.Б. Бельчина; к.мед.н. Ю.В. Булдыгина; к.мед.н. О.В. Швец, к.мед.н. Жердева, к.мед.н. С.Н. Ткач и др.

Отличием программы каждой школы является мультидисциплинарный подход к обсуждению приоритетных направлений в различных отраслях современной эндокринологии: инновационные технологии в диабетологии; ожирение, метаболический синдром и инсулинорезистентность у взрослых и детей; современные методики и новые достижения в диагностике, лечении и профилактике заболеваний щитовидной и паращитовидных желез, надпочечников; актуальные вопросы детской эндокринной патологии; офтальмологические последствия эндокринопатий и методы их преодоления; раздел диетологии; проблемы репродуктивного здоровья мужчин и женщин; вопросы организации и перспективы развития эндокринологической службы и многие другие темы.

В 2016 году курс Школы имели возможность пройти более 600 врачей из всех областей Украины разных специальностей, в частности, эндокринологов, неврологов, врачей общей практики – семейной медицины. Городами-первопроходцами, на научных базах которых успешно состоялись первые Школы, стали Ужгород, Львов, Винница и Каменец-Подольский, где в организации Школы способствовали главные эндокринологи департаментов здравоохранения Закарпатской ОГА – А.Т. Олексик, Львовской ОГА – Ю.М. Вендзилович, Винницкой ОГА – Ф.Г. Прудиус, Хмельницкой ОГА – Л.А. Могильницкая. Кроме того, в организации Школы участвовали представители кафедры ведущих научных и медицинских учреждений регионов страны, таких как Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика и, конечно же, инициатор научно-образовательного Проекта – Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины.

Атрибутами учебного процесса в рамках Школы эндокринолога является ряд отличительных особенностей. В начале и в завершение образовательной конференции проводится тестирование участников с помощью технологий интерактивного общения с преподавателями. Сама Школа проходит в несколько этапов. На первом этапе врачи-участники прослушивают лекцию докладчика. На следующем этапе участники с помощью новейших интерактивных систем вместе с лектором прорабатывают практические кейсы (клинические случаи) по только что прослушанному материалу. Далее интерактивная система наглядно демонстрирует результаты ответов врачей по практическим кейсам, и на последнем этапе слушатели получают возможность в реальном режиме обсудить с лектором наилучшую тактику ведения пациента в конкретном случае. Кроме того, огромным интересом всегда пользуется та часть Программы, которая включает дискуссии между докладчиками и участниками одновременно, – дискуссионный модуль. Наполнение и содержание данной панели определяются вопросами участников, которые задаются в ходе работы Школы или присылаются заранее, а также дискуссиями спикеров между собой и участниками по актуальный вопросам, затронутым в ходе занятий.

Отдельной частью учебного процесса в Школе эндокринолога являются так называемые воркшопы (практические семинары), в ходе которых участники могут получить практические навыки, а также сразу собственноручно провести обследование реального пациента с эндокринными заболеваниями.

По окончании обучения в Школе эндокринолога каждый врач-участник получает сертификат.

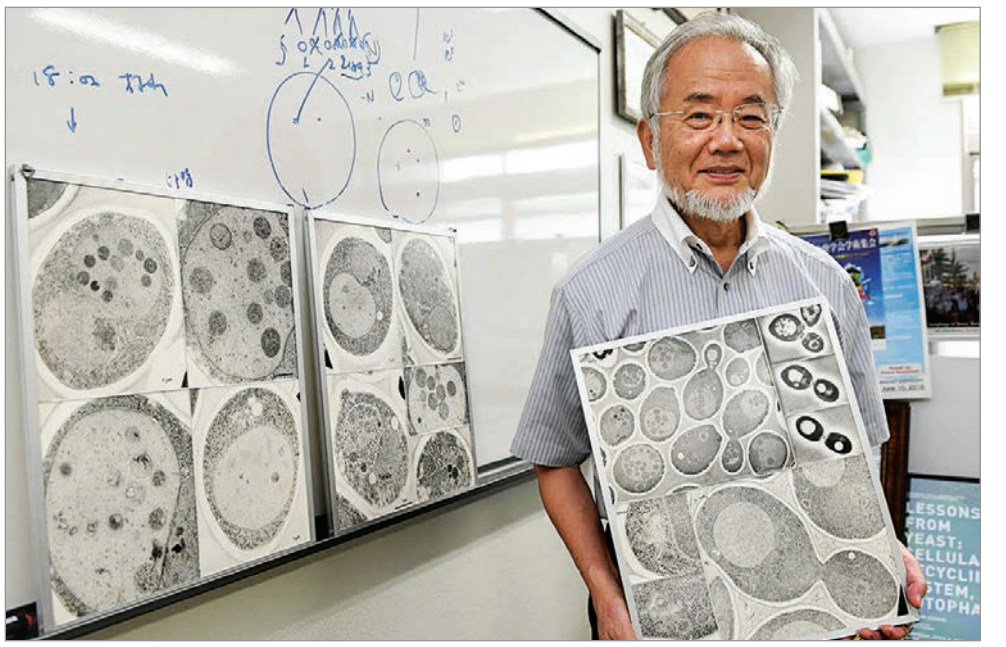
Учитывая огромное число положительных отзывов врачей и их пожелания, уже определены основные города, в которых состоится Школа эндокринолога – 2017. Это Киев, Запорожье, Львов, Полтава, Одесса.

Школа эндокринолога открыта для каждого – ее участники повышают свой уровень знаний, профессиональный и личностный потенциал, обучаются практическим аспектам специальности. Школа одновременно является и научно-образовательным Проектом, и научно-практическим событием, и местом для тесного общения всех присутствующих. Школа объединяет прежде всего мотивированных специалистов с неподдельным желанием изменяться и развиваться самим и способствовать развитию эндокринологии Украины. Важно, что Школа эндокринолога открыта для врачей других специальностей и готова еще более активно интегрировать принцип мультимодальности и междисциплинарного подхода в обучении.

Следите за анонсами на сайте Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины – http://www.iem.net.ua/, а также на страничке Школы эндокринолога в Facebook – fb.com/EndoSchool.

Нобелевская премия в области физиологии и медицины присуждена японскому ученому

В этом году Нобелевской премии в области физиологии и медицины удостоен профессор Есинори Осуми из Японии за исследование механизмов аутофагии. Интересно, что японские ученые становятся лауреатами этой престижной премии третий год подряд.



Термин «аутофагия», предложенный в 1963 г., переводится с греческого как «самопоедание». Благодаря этому механизму клетки способны избирательно уничтожать собственные поврежденные органеллы. В процессе аутофагии клетка получает питательные вещества и энергию, необходимые ей для дальнейшего функционирования, что позволяет организму адаптироваться к голоду и является одной из естественных защитных реакций. Как отмечено в пресс-релизе Нобелевской ассамблеи, открытия Е. Осуми стали ключом к пониманию фундаментальной важности аутофагии во многих физиологических процессах, таких как ответ на инфекцию и др.

О лауреате

Есинори Осуми (Yoshinori Ohsumi) родился 9 февраля 1945 года в г. Фукуока, столице одноименной префектуры на о. Кюсю (Япония), в семье был младшим из четырех братьев. Учился в Университете Токио, где в 1974 г. получил степень PhD. Изначально молодой ученый интересовался химией, но впоследствии переключился на исследования в области клеточной и молекулярной биологии. В 1974-1977 гг. проходил постдокторантуру в Университете Рокфеллера в Нью-Йорке (США).

В 1977 г. Есинори Осуми вернулся в Японию, где получил должность научного сотрудника в Университете Токио; с 1986 г. занимается преподавательскойдеятельностью, с 1988 г.– в качестве доцента. В 1996 г. был назначен на должность профессора Национального института фундаментальной биологии в г. Окадзаки, параллельно активно занимался научными исследованиями. С 2004 по 2009 год он также работал в Высшем университете передовых исследований в г. Хаяма в должности профессора. Начиная с 2009 г. Е. Осуми совмещал должности почетного профессора в вышеуказанных учебных заведениях с должностью профессора в Институте интегративных исследований Токийского технологического института. После отставки в 2014 г. занял должность профессора в Институте инновационных исследований Токийского технологического института. В настоящее время Е. Осуми возглавляет научно-исследовательское подразделение клеточной биологии в Институте инновационных исследований Токийского технологического института и является почетным профессором этого учебного заведения.

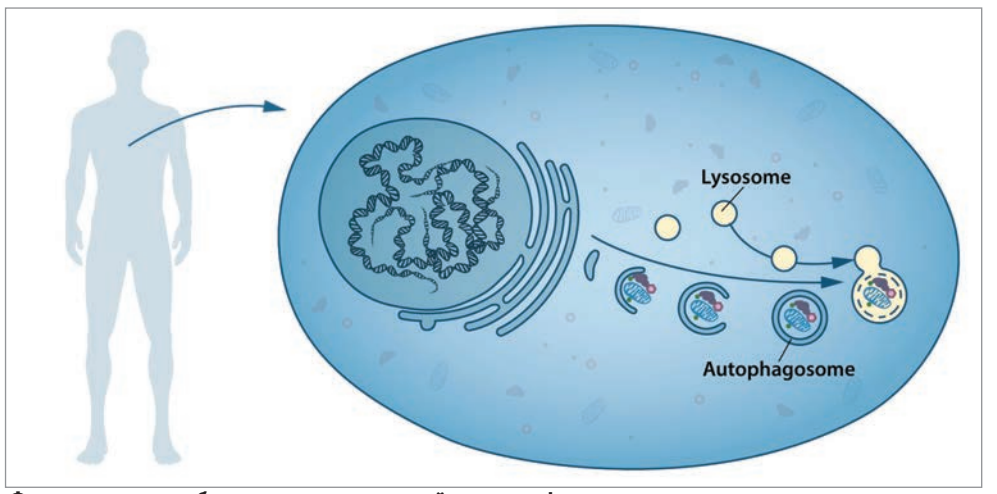
В проведении исследований ученый активно сотрудничает со своей супругой Марико (Mariko Ohsumi), профессором частного университета «Тейко» (Teikyo University of Science) в г. Токио, она является соавтором многих его научных работ. Помимо исследований, в числе своих любимых занятий 71-летний ученый называет чтение научных статей.

Исследования профессора Е. Осуми

В середине 1950-х гг. было обнаружено существование лизосом – специализированных органелл, которые принимают активное участие в процессе деградации клеточных компонентов. (В 1974 г. за открытие лизосом бельгийский ученый Кристиан де Дуве был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине.) Дальнейшие исследования, проводившиеся в 1960-х гг., показали, что внутри лизосом иногда обнаруживаются целые органеллы. Последующий биохимический и микроскопический анализ выявил новый тип органелл, переносящих клеточное содержимое непосредственно в лизосомы. К. де Дуве назвал эти везикулы аутофагосомами, а способность клетки обеспечивать деструкцию собственных элементов получила название аутофагии.

Профессор Е. Осуми принимал активное участие в различных научно-исследовательских проектах. После открытия собственной лаборатории в 1988 г. он сосредоточил свои усилия на исследовании аутофагии, применяя модель дрожжевых клеток. Но как добиться того, чтобы аутофагосомы стали заметны в крошечных клетках дрожжей? Ученый рассудил, что, если нарушить процесс деградации вакуоли, в то время как процесс аутофагии остается активен, аутофагосомы будут накапливаться и станут видимыми под микроскопом. С этой целью он культивировал мутантную культуру дрожжей, в которой отсутствуют ферменты вакуолярной деградации, и одновременно стимулировал процесс аутофагии, выращивая клетки в условиях дефицита питательных веществ. Этот эксперимент показал, что аутофагия присутствует в дрожжевых клетках. Благодаря усилиям ученого были выявлены и охарактеризованы ключевые гены, вовлеченные в данный процесс. Первая публикация Е. Осуми о результатах исследований увидела свет в 1992 г.

Ученый предполагал, что аутофагия является одним из фундаментальных процессов и должна присутствовать в клетках млекопитающих. Позднее ему удалось показать, что аутофагия сопровождает жизнедеятельность любой нормальной клетки в обычных условиях и на этот процесс потенциально можно воздействовать. Основными стимулами к усилению процессов аутофагии в клетках могут служить нехватка питательных веществ, наличие в цитоплазме поврежденных органелл или частично денатурировавших белков и их агрегатов. Аутофагия также может индуцироваться окислительным либо токсическим стрессом. Сегодня известно, что для образования аутофагосом необходима активность многочисленных белков Atg-семейства (autophagosome-related proteins). Гомологи этих белков найдены у млекопитающих и растений.



Формируясь из мембран эндоплазматической сети, аутофагосомы поглощают клеточное содержимое, например поврежденные белки или органеллы. После этого аутофагосомы сливаются с лизосомами, где их содержимое расщепляется ферментами на более мелкие составляющие. Данный процесс обеспечивает клетки питательными веществами и строительными белками

Оригинальные методы исследования, разработанные Е. Осуми, сегодня используются другими лабораториями в изучении аутофагии при различных заболеваниях и в определении генов, ответственных за этот процесс. Было показано, что значительная часть белковых структур, в замене которых нуждается человеческий организм, компенсируется за счет процессов внутриклеточной перестройки, а ее основу составляет аутофагия.

Аутофагия: настоящее и будущее

По мнению членов Нобелевского комитета, исследование аутофагии обеспечивает глубокое понимание биологических процессов, лежащих в основе онкологических заболеваний, инфекций, сахарного диабета 2 типа, болезней Хантингтона и Паркинсона. Наиболее выраженную, хотя все еще малоизученную роль нарушения аутофагии играют в развитии миопатий и нейродегенеративных заболеваний. Так, при болезни Альцгеймера в отростках нейронов пораженных участков мозга наблюдается накопление незрелых аутофагосом, которые не транспортируются к телу клетки и не сливаются с лизосомами. При интенсификации процессов аутофагии клетки разрушаются, а их место занимает соединительная ткань; подобные нарушения являются одной из причин развития сердечной недостаточности. Недостаточная активность аутофагии может приводить к воспалительным процессам, если части мертвых клеток не удаляются. Мутации в генах, кодирующих процесс аутофагии, могут вызвать генетические заболевания. При инфекционных заболеваниях аутофагия позволяет устранять внутриклеточные бактерии и вирусы. Кроме того, этот процесс способствует развитию эмбриона и дифференцировке клеток; клетки также используют аутофагию для компенсации отрицательных последствий старения. В настоящее время проводятся интенсивные исследования, посвященные разработке новых лекарственных препаратов, которые смогут воздействовать на процесс аутофагии при различных заболеваниях.

По словам Е. Осуми, во времена, когда он только начинал исследования, во всем мире ежегодно появлялось не более 20 научных статей, посвященных аутофагии. В настоящее время это направление активно развивается, ежегодно в печать выходят более 5 тыс. новых публикаций, что свидетельствует о стремительном прогрессе. Тем не менее процесс аутофагии нельзя назвать тщательно изученным. «Остается еще много неясного. И сейчас у нас даже больше вопросов, чем в то время, когда я начинал», – отметил Е. Осуми в интервью Нобелевскому сайту.

Явление аутофагии известно более 50 лет, но его фундаментальное значение в области физиологии и медицины было признано только благодаря работам Е. Осуми. Фактически работы ученого привели к смене парадигмы, полностью изменив взгляд на ранее непопулярное научное направление.

Третьего октября премьер-министр Японии Синдзо Абэ лично поздравил профессора Е. Осуми, выразив глубокое уважение к его достижениям и вкладу в развитие мировой науки. Он подчеркнул, что правительство Японии стремится поощрять внедрение инноваций во всех областях. «Мы будем и впредь твердо поддерживать творческие исследования в разных направлениях науки и всячески содействовать подготовке научных кадров», – отметил он.

Е. Осуми стал двадцать пятым японцем, удостоенным Нобелевской премии, а также четвертым японским лауреатом в области физиологии и медицины. Новость о том, что он стал единственным лауреатом в области медицины и физиологии, застала ученого в лаборатории. «Основное, что я могу сказать,– это очень большая честь. Также я хотел бы сказать молодым людям, что не все могут добиться успеха в науке, но очень важно достойно встретить этот вызов», – отметил Е. Осуми на пресс-конференции в г. Токио. По словам ученого, он мечтал о премии в юности, но потом перестал об этом думать, ведь выбранное им направление исследований – аутофагия – было непопулярным. Отвечая на вопрос о причинах такого выбора, Е. Осуми сказал, что ему не нравится конкурировать, а в данной области конкуренция была минимальной.

В общей сложности в 2016 г. на Нобелевскую премию по физиологии и медицине были номинированы 273 ученых. Десятого декабря в г. Стокгольме (Швеция) на официальной церемонии награждения Е. Осуми получит 8 млн шведских крон (около 937 тыс. долларов).

Ключевые публикации автора

1. Takeshige K., Baba M., Tsuboi S., Noda T. and Ohsumi Y. (1992). Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction. Journal of Cell Biology 119, 301-311.

2. Tsukada M., Ohsumi Y. (1993). Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of Saccharomyces cervisiae. FEBS Letters 333, 169-174.

3. Mizushima N., Noda T., Yoshimori T., Tanaka Y., Ishii T., George M.D., Klionsky D.J., Ohsumi M. and Ohsumi Y. (1998). A protein conjugation system essential for autophagy. Nature 395, 395-398.

4. Ichimura Y., Kirisako T., Takao T., Satomi Y., Shimonishi Y., Ishihara N., Mizushima N., Tanida I., Kominami E., Ohsumi M., Noda T. and Ohsumi Y. (2000). A ubiquitin-like system mediates protein lipidation. Nature, 408, 488-492.

По материалам:
www.nobelprize.org;
www.japan.kantei.go.jp;
www.japan.go.jp;
www.theguardian.com

Подготовила ***Катерина Котенко***

Н.В. Пашковська, д.мед.н., професор, кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету

Сучасні підходи до лікування гіпотиреозу у дорослих

Н.В. Пашковська

Гіпотиреоз є одним з найбільш поширених хронічних захворювань, яке розвивається внаслідок часткової або повної втрати функції щитоподібної залози та дії тиреоїдних гормонів на організм. На сьогодні поширеність маніфестного гіпотиреозу за різними даними становить 0,2-2%, субклінічного – до 3% у чоловіків та до 10% у жінок, а в осіб старше 70 років сягає 13-14% [6, 25]. В Україні станом на початок 2016 року на офіційному обліку перебувало близько 100 тисяч осіб з цим захворюванням.

Для більшості пацієнтів гіпотиреоз є постійним станом, який вимагає довічної замісної терапії, окремі аспекти якої постійно дискутуються. Зокрема, результати досліджень останніх років розкрили фізіологічне підґрунтя невдоволення деяких пацієнтів від монотерапії левотироксином (L-T4), що посилило інтерес та дискусію в наукових колах відносно можливих альтернативних методів лікування гіпотиреозу.

На сьогодні монотерапія левотироксином залишається єдиним стандартом лікування гіпотиреозу згідно з усіма останніми клінічними настановами [6, 13, 15]. Обґрунтування її засновано на периферичній конверсії екзогенно введеного прогормону тироксину (Т4) в його активний метаболіт трийодтиронін (Т3), а загальне визнання впродовж багатьох років пояснюється підтвердженою високою ефективністю, гарною абсорбцією (70-80%) в кишечнику, тривалим (приблизно 7 днів) періодом напіввиведення, який дозволяє зручне дозування лише один раз на день, а також низьким спектром побічних ефектів.

Замісна терапія левотироксином має три основні цілі: забезпечення зменшення проявів симптомів гіпотиреозу, в тому числі біологічних та фізіологічних маркерів захворювання, нормалізація сироваткового рівня тиреотропного гормону (ТТГ) та гормонів щитоподібної залози (ЩЗ), а також уникнення передозування, особливо у літніх людей [13].

Існує кілька підходів до ініціювання терапії левотироксином. Згідно з одним із них препарат призначається у повній замісній дозі (приблизно 1,6 мкг/г маси тіла), якщо сироватковий рівень ТТГ помітно підвищений, і у більш низькій дозі (25-50 мкг) – помірно (при ТТГ ≤10 мОд/л).

Повна добова доза препарату може одразу призначатися особам молодого і середнього віку без супутніх захворювань, у той час як пацієнтам похилого віку та особам із серцево-судинними захворюваннями терапію починають з низьких доз із повільним підвищенням з метою запобігання виникнення серцево-судинних подій. У якості початкової дози в осіб старше 50-60 років без ішемічної хвороби серця (ІХС) рекомендується призначення 50 мкг левотироксину [6]. У пацієнтів із ІХС лікування завжди повинно починатися з низьких доз левотироксину (12,5-25 мкг/добу) з поступовим збільшенням із урахуванням клінічних симптомів і рівня сироваткового ТТГ.

Корекція дози L-T4 здійснюється через 4-6 тижнів (змінюється на 12,5-25 мкг/добу в той чи інший бік залежно від рівня ТТГ до досягнення еутиреозу). Після цього ТТГ слід вимірювати через 4-6 місяців, а потім щорічно для контролю компенсації.

Цільовим параметром компенсації первинного гіпотиреозу є досягнення рівня ТТГ від 0,45 до 4,12 мОд/л [6]. Ступінь прояву клінічних симптомів гіпотиреозу, таких як сухість та огрубіння шкіри, непереносимість холоду, закрепи, збільшення ваги, набряки, брадикардія, когнітивні порушення, а також зниження та подовження часу ахілового рефлексу, відрізняється у різних пацієнтів і не завжди відповідає змінам лабораторних параметрів. Крім того, практично всі вони є неспецифічними і трапляються й при інших захворюваннях, отож не можуть бути надійними самостійними критеріями компенсації гіпотиреозу, а повинні оцінюватися разом із рівнем ТТГ.

Це ж стосується й тканинних біомаркерів тиреоїдних гормонів (ТГ), до яких відносять глобулін, що зв'язує статеві гормони, остеокальцин, n-телопептид, загальний холестерин, ліпопротеїни низької щільності, ліпопротеїни (а), креатинкіназу, феритин, міоглобін і такі ферменти, як активатор тканинного плазміногену, АПФ і глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназу. Зміни цих маркерів при гіпотиреозі нерідко відбуваються в межах референтних значень, характерних для інших захворювань, отож можуть розглядатися тільки у якості додаткових критеріїв для забезпечення оптимізації замісної терапії.

При призначенні стартової дози левотироксину необхідно враховувати вагу пацієнта, м'язову масу, наявність вагітності, етіологію гіпотиреозу, ступінь підвищення ТТГ, вік, загальний клінічний стан, в тому числі наявність серцево-судинних захворювань. Крім того, слід також з'ясувати цільовий рівень ТТГ відповідно до певної клінічної ситуації [6, 9, 13, 18].

Загальноприйнятими вважаються добові дози левотироксину із розрахунку 1,6-1,8 мкг/кг фактичної маси тіла, хоча за результатами низки досліджень вони можуть бути вищими для окремих груп пацієнтів і становити 2,0-2,1 мкг/кг, а у хворих на рак ЩЗ з метою супресії – 2,1-2,7 мкг/кг [12].

Деякі науковці вважають, що доза левотироксину більше залежить від м'язової маси тіла, отож пропонують обчислювати її на кг «ідеальної» ваги [21, 23]. Виявлені у низці досліджень зменшення адекватної дози левотироксину із віком, а також більшу потребу у чоловіків пов'язують саме з цим фактом та/або зі змінами, спричиненими менопаузою (у жінок).

Також має значення етіологія гіпотиреозу, яка визначає залишкову функціональну тканину ЩЗ. Зокрема, у пацієнтів після тиреоїдектомії доза L-T4, як правило, більше, ніж при гіпотиреозі, що виник на тлі аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) [19].

Дози L-T4 повинні бути адекватними для максимальної нормалізації рівня ТТГ, оскільки недостатня компенсація гіпотиреозу небезпечна через негативний вплив на ліпідний профіль крові та прогресування серцево-судинних захворювань [13]. З іншого боку, терапія левотироксином, зважаючи на його інотропні і хронотропні ефекти на серце, є потенційною причиною стенокардії у хворих з тяжкою ІХС. За цієї причини, як вже зазначалося, терапію гіпотиреозу в таких осіб починають з низьких доз препарату (за деякими рекомендаціями – навіть з 6,25 мкг/добу) із повільним підвищенням. Одночасне використання бета-адреноблокаторів може полегшити процес титрування.

За даними низки досліджень, наявність захворювань шлунково-кишкового тракту значно обмежує можливість компенсації гіпотиреозу або супроводжується потребою більших доз левотироксину (наприклад, при гастриті, асоційованому з Helicobacter pylori, – 2,05 проти 1,5 мкг/кг/добу в осіб без цього захворювання), а їх ефективне лікування, зокрема ерадикаційна терапія, веде до зниження рівня сироваткового ТТГ у хворих із нечутливістю до високих доз левотироксину [31]. Тому в пацієнтів, у яких адекватна доза левотироксину виявилася значно вищою, ніж очікувалося, слід враховувати наявність шлунково-кишкових розладів, зокрема таких, як асоційований з Helicobacter pylori гастрит, атрофічний гастрит або целіакія. Після лікування рекомендується провести повторну оцінку функції ЩЗ і, за необхідності, корекцію дози левотироксину [13].

Потреба у дозі левотироксину також може зростати у разі нефротичного синдрому, що супроводжується значною втратою транспортних білків (тироксинзв'язувального глобуліну, транстиретину і альбуміну).

Проблеми з психічним здоров'ям, такі як депресія, розлади особистості тощо, можуть ускладнити лікування гіпотиреозу внаслідок зниження комплаєнтності пацієнтів. Вони також можуть бути причиною соматизації, симуляції або індукованого тиреотоксикозу внаслідок передозування препарату. Такі пацієнти потребують нагляду з боку психіатра (психолога), водночас повинні бути виключені всі інші чинники, які могли би стати причиною подібної симптоматики. Цілі лікування гіпотиреозу для пацієнтів з поведінковими та психічними розладами є такими ж, як і для інших хворих. Потрібно враховувати психічний стан пацієнта, якщо тяжкість симптомів не відповідає ступеню прояву лабораторно підтвердженої тиреоїдної дисфункції або іншого захворювання або якщо стан психічного здоров'я заважає ефективній замісній терапії левотироксином.

Дослідження останніх років показали, що адекватна доза левотироксину в окремих індивідуумів залежить від поліморфізму генів дейодиназ, що детермінують різницю у периферичному метаболізмі ТГ [38]. Проте на сьогодні генетичне тестування цих специфічних поліморфізмів дейодиназ є доступним тільки за умов наукових досліджень. Крім того, встановлено незначний ефект варіантів гену дейодинази типу 2, які впливають на рівні гормонів ЩЗ. Тому на сьогодні генетичне тестування для визначення поліморфізму дейодинази 2-го типу не рекомендується в якості керівництва для вибору терапії [13].

Згідно з сучасними клінічними настановами Американської тиреоїдної асоціації (АТА) рекомендується використання брендового левотироксину або дженерика в якості альтернативи [13]. Заміна одного препарату на інший потенційно може призвести до зміни дози, тому слід уникати таких замін. Оскільки використання різних препаратів левотироксину може бути пов'язане зі зміною рівнів ТТГ в сироватці крові внаслідок відмінностей у засвоєнні препаратів і, відповідно, різним ступенем впливу на показники тиреоїдного гомеостазу, заміна на ідентичну сполуку левотироксину (інша фірма-виробник або дженерик) повинна супроводжуватися повторною оцінкою рівня ТТГ в сироватці крові.

Вищезазначені рекомендації ґрунтуються на результатах проспективних, рандомізованих досліджень, згідно з якими виявлено різницю у терапевтичній ефективності оригінальних препаратів та дженериків, і стосуються переважно пацієнтів, для яких коливання ТТГ з виходом за рівні референтних значень є вкрай небажаними в аспекті декомпенсації гіпотиреозу та/або погіршення перебігу супутнього захворювання (діти, ослаблені пацієнти, хворі із високим ризиком раку ЩЗ, вагітні).

Продовження на стор. 38.

Справка ЗУ

Оригінальний левотироксин Еутирокс виробництва компанії Merck KGaA (Німеччина), представлений ТОВ «Такеда Україна»,– єдиний в Україні левотироксин, зареєстрований в шести дозуваннях – 25, 50, 75, 100, 125 та 150 мкг, що спрощує підбір дози пацієнтам з гіпотиреозом залежно від індивідуальної потреби. Доза замісної терапії оригінальним препаратом Еутирокс згідно з інструкцією для медичного застосування розраховується індивідуально залежно від лабораторних показників та клінічної картини захворювання. Оцінка ефективності лікування заснована на визначенні рівня ТТГ, який повинен бути в межах нормальних величин. У більшості випадків лікування починається з призначення повної розрахованої дози левотироксину, за винятком літніх пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, для яких безпечним буде поступове (кожні 2 тижні) збільшення дози з 12,5 мкг/добу до підтримувальної під регулярним контролем рівня гормонів щитоподібної залози (Інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс Р.П. МОЗ України: № UA/8388/01/01, № UA/8388/01/02, № UA/8388/01/03, № UA/8388/01/04, № UA/8388/01/05, № UA/8388/01/06).

Н.В. Пашковська, д.мед.н., професор, кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету

Сучасні підходи до лікування гіпотиреозу у дорослих

Продовження. Початок на стор. 37.

Слід зазначити, що єдиним оригінальним брендовим препаратом левотироксину, зареєстрованим в Україні, є Еутирокс, який представлений в Україні ТОВ «Такеда Україна». Завдяки високій якості та надійності препарат упродовж кількох десятиліть здобув заслужене визнання у понад 70 країнах. Доступність широкого спектру дозувань забезпечує підбір оптимальної «готової» дози. Оскільки коректний підбір дози левотироксину є надзвичайно важливим, особливо у зазначених вище категорій пацієнтів, зручне дозування Еутироксу допомагає здійснити його більш якісно. Все це покращує комплаєнс і дозволяє досягти максимальної компенсації гіпотиреозу.

Відповідно до останніх клінічних настанов рекомендується приймати левотироксин регулярно – або за 60 хв до сніданку, або перед сном (через 3 години або більше після вечірнього прийому їжі) для оптимального, послідовного засвоєння [13]. Існують роботи, якими доведено оптимальне споживання левотироксину за 60 хв до сніданку або перед сном після щонайменше 3-годинного голодування [29, 33]. Варто зазначити, що у всіх попередніх рекомендаціях та інструкціях до препаратів дозволявся прийом препарату за 30 хв до сніданку. Виконання нової настанови може виявитися проблематичним для багатьох пацієнтів (насамперед для тих, хто навчається або працює), оскільки складно витримати годинний інтервал між пробудженням та прийомом їжі. Не меншу проблему становить забезпечення 3-годиного проміжку між вечерею та сном. Тому слід зазначити, що у разі неможливості дотримання цих рекомендацій допускається прийом препарату за 30 хв до сніданку, водночас для підтримки стабільного рівня ТТГ бажано споживати однакову за складом їжу та уникати продуктів, які обмежують поглинання левотироксину. До останніх належать деякі напої, що сприяють секвестрації левотироксину (наприклад, кава) або впливають на кишкові транспортери (цитрусові соки).

До препаратів, що можуть змінити поглинання левотироксину, відносять карбонат кальцію, інгібітори протонної помпи, секвестранти жовчних кислот (холестирамін і колесевелам), фосфатні сполучні речовини, сульфат заліза, алюміній-вмісні антациди, сукральфат та інші засоби, що нейтралізують підвищену кислотність. Тому рекомендується за можливості відокремити прийом левотироксину (щонайменше на 4 години) від інших лікарських препаратів і харчових добавок, які потенційно можуть заважати всмоктуванню [13].

Призначення або відміна естрогенів та андрогенів також повинні супроводжуватися повторною оцінкою рівня ТТГ в сироватці, оскільки ці препарати можуть змінювати потребу в левотироксині [13]. Необхідно повторно оцінити рівень ТТГ також у пацієнтів, яким призначено інгібітори тирозинкінази (протипухлинні засоби). Крім того, рекомендується моніторинг рівня ТТГ, якщо пацієнт приймає такі препарати, як фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін, ріфампіцин, сертралін. Вплив зазначених препаратів на ефективність лікування левотироксином може бути пов'язаний із дією на дейодиназну активність і, як наслідок, перетворення Т4 на Т3, на механізми подальшої деградації гормонів, а також зі зміною концентрації тироксин-зв'язувального глобуліну (ТЗГ).

Якщо пацієнти щодня приймають однакові дози левотироксину, їх сироваткові рівні ТТГ повинні залишатися у досить вузькому діапазоні. У разі несподіваних коливань або постійно підвищених концентрацій ТТГ, незважаючи на великі дози левотироксину, потрібно з'ясувати можливі чинники, що впливають на поглинання і метаболізм препарату. Також слід мати на увазі, що препарати втрачають свою ефективність із завершенням терміну придатності або при порушенні вимог до зберігання. Якщо в силу певних обставин не вдається дотримуватися режиму регулярного щоденного споживання левотироксину, пропонується варіант із зменшенням частоти прийому левотироксину два рази на тиждень або щотижня, починаючи з дози, яка дорівнює семиразовій добовій дозі із розрахунку на кг маси тіла [35]. Водночас, незважаючи на результати досліджень, що підтверджують адекватність такої терапії, всі вони не були довгостроковими, отож немає обґрунтованих даних щодо її віддалених наслідків.

У переважної більшості пацієнтів немає побічних ефектів від застосування препаратів левотироксину, оскільки вони ідентичні молекулі, що виробляється організмом. Симптоми, які деякі пацієнти сприймають як побічну реакцію (головний біль, прискорене серцебиття, занепокоєння тощо), можуть виникати у відповідь на збільшення рівня ТГ в крові. У таких випадках рекомендується зменшити дозу левотироксину і в подальшому титрувати її більш повільно. Іноді погане перенесення може бути пов'язано із дефіцитом заліза в організмі, що потребує адекватного лікування [3]. Алергія на окремі наповнювачі (лактозу, камедь акації, глютен) трапляється дуже рідко. У фармацевтичній промисловості лактоза широко використовується і формує основу більш ніж 20% рецептурних і близько 65% безрецептурних препаратів, оскільки дозволяє збільшити стабільність, розчинність, ефективність і безпеку активної речовини. У разі небажаних явищ рекомендують спробувати перейти на розчинні у гліцерині препарати L-T4, що не містять наповнювачів. У будь-якому випадку, якщо алергічні реакції зберігаються, потрібна консультація алерголога, щоб виключити інші алергени.

Як вже зазначалося, метою замісної терапії гіпотиреозу є нормалізація рівнів ТТГ (від 0,45 до 4,12 мОд/л) [6]. Водночас слід враховувати, що цей показник збільшується з віком. Зокрема, встановлено, що у здорових осіб похилого віку без тиреоїдної патології він становить 7,5 мОд/л [30]. Крім того, існують дані, згідно з якими збільшення рівня ТТГ у літніх осіб вище традиційного діапазону асоціюється із зниженням показників смертності та покращанням якості життя [25]. На основі наявних відомостей вважають доцільним підняти цільовий рівень ТТГ в сироватці крові до 4-6 мОд/л для осіб старше 70-80 років [13].

З іншого боку, окремими дослідженнями показано, що лікування препаратами L-T4 із досягненням субнормальних рівнів сироваткового ТТГ асоціюється із триразовим збільшенням ризику розвитку фібриляції передсердь у пацієнтів старше 65 років, зниженням щільності кісткової тканини і зростанням частоти переломів у жінок в постменопаузі та зростанням смертності від серцево-судинних захворювань, отож необхідно помірковано підходити до замісної терапії левотироксином у цієї категорії пацієнтів, уникаючи передозування [16, 24, 28].

Дотримання низьконормальних значень ТТГ теоретично може мати сенс для хворих, у яких після досягнення еутиреозу залишаються такі прояви, як дисліпідемія, ожиріння, депресія або невдоволеність від терапії. Водночас обґрунтованих доказів для цього на сьогодні недостатньо, отож такий підхід не рекомендований [13].

Оскільки вторинний (центральний) гіпотиреоз характеризується недостатнім виробленням гіпофізом ТТГ, рівень останнього не може бути маркером компенсації захворювання, а оцінка здійснюється за рівнем вільного Т4. При цьому метою лікування є підтримання сироваткового рівня Т4 у верхній половині референтних значень. Водночас у пацієнтів похилого віку або із супутніми захворюваннями, які мають значний ризик ускладнень через передозування, цільове значення Т4 може бути нижчим.

Останнім часом піднімається питання про доцільність в окремих випадках оцінки компенсації гіпотиреозу також за сироватковим рівнем Т3. Як відомо, від 60 до 80% загальної кількості ТГ, що виробляються ЩЗ, надходить у кров у формі Т4, який є відносно малоактивним ТГ («прогормоном»). При цьому значна частина Т4 безпосередньо в клітинах конвертується в біологічно активну форму – Т3. Зокрема, 80-90% Т3 продукується на периферії шляхом дейодування Т4 за допомогою селеновмісних ензимів – дейодиназ. Вважається, що плазмовий Т3 є основним і, можливо, єдиним джерелом Т3 для тканин, в яких потенційно може бути знижена дейодиназна активність і, як наслідок, розвиватися тканинний гіпотиреоз. Результати експериментальних досліджень свідчать про те, що різні тканини можуть мати різні концентрації Т3, у тому числі й за рахунок різної дейодиназної активності, тобто існує своєрідний тканинноспецифічний тиреоїдний статус, а нормалізація рівня ТТГ не забезпечує однакових рівнів Т3 в різних тканинах [27].

Існує думка, що виявлені низкою авторів низькі рівні Т3 у циркуляторному руслі або в тканинах при нормальних значеннях ТТГ [22, 36] можуть бути причиною неможливості повного усунення симптомів гіпотиреозу. Більше того, було показано, що для досягнення нормальних значень Т3 рівні ТТГ повинні бути нижчими за референтні [37]. Водночас при проведенні досліджень в цьому напрямку не було враховано всіх можливих чинників впливу на рівень Т3, а також низку біохімічних аспектів, не доведено зв'язок задоволення пацієнтів від лікування із нормалізацією цього показника. Слід також враховувати, що із віком не тільки зростають значення ТТГ, а й зменшуються рівні Т3, що значно обмежує можливість досягнення нормальних значень останніх без ризику розвитку гіпертиреозу в літніх осіб [25]. Тому вважається, що на сьогодні не вистачає прямих доказів того, що незначні зниження в плазмі рівня Т3 мають клінічно важливі наслідки. Це питання потребує додаткового вивчення [13].

На сьогодні питання коректної оцінки функції ЩЗ під час вагітності є одним з найбільш дискусійних, оскільки показники тиреоїдного гомеостазу зазнають специфічних змін упродовж терміну гестації.

Так, зумовлене гіперестрогенемією посилення синтезу ТЗГ веде до зростання рівня загальних ТГ, які на 6-8 тижні гестації перевищують показники до вагітності майже у 1,5 раза та залишаються підвищеними до пологів. Відповідно до цього відбувається зниження вільних, біологічно активних гормонів із додатковою стимуляцією ЩЗ гіпофізом за принципом зворотного зв'язку. Рівень ТТГ впродовж першого триместру вагітності значно нижчий внаслідок перехресної реактивності хоріонічного гонадотропіну (ХГ), який за структурою подібний до ТТГ: альфа-субодиниці цих гормонів повністю гомологічні, бета – специфічні, що дозволяє ХГ зв'язуватися з рецепторами ТТГ. Посилена продукція ХГ спричиняє підвищення рівня вільного Т4 і, як наслідок, супресію ТТГ. Оскільки продукція ХГ є максимальною на 9-11-му тижні гестації, а далі поступово зменшується, рівні ТТГ, як правило, низькі у першому триместрі і зростають наприкінці вагітності. Відповідно, рівень вільного Т4 зазвичай найвищий у першому триместрі та знижується на пізніх термінах вагітності. Периферичний метаболізм тиреоїдних гормонів також набуває специфічних змін. Плацента експресує дейодинази 2-го типу, що здійснюють перетворення Т4 на Т3, забезпечуючи компенсаторне підвищення рівня останнього, більш активного гормона. Крім того, у плаценті виробляються дейодинази 3-го типу, які трансформують Т4 у реверсивний Т3 (рТ 3), а також Т3 у Т 2 (дийодтирозин), тобто перетворюють ТГ на біологічно неактивні метаболіти. При цьому відбувається дейодування ТГ матері, що дозволяє забезпечити плід додатковою кількістю йоду. Зважаючи на це, а також на зростання ниркового кліренсу йоду, материнський організм потребує додаткового надходження цього мікроелементу.

У результаті зазначених природних змін інтерпретація показників функції ЩЗ у вагітних має певні особливості. Зокрема, референтні діапазони рівнів ТТГ становлять для першого триместру вагітності 0,1-2,5 мОд/л, другого – 0,2-3,0 мОд/л, третього – 0,3-3,0 мОд/л відповідно [7, 10]. Рекомендаціями Ендокринологічного товариства (ES, 2012) [7] зазначається необхідність пошуку альтернативних методів аналізу функції ЩЗ під час вагітності. Так, пропонується визначення рівня загальних Т4 і Т3, але для інтерпретації результатів рекомендується заміна референтних діапазонів цих гормонів шляхом множення відповідних значень для невагітних на 1,5. Також зазначається перспективність визначення індексу вільного тироксину.

Хворим на гіпотиреоз, які вже отримують лікування і планують вагітність, до зачаття необхідно досягти рівня ТТГ у межах ≤2,5 мОд/л. При настанні вагітності потрібно одразу збільшити дозу на 25-30% (за деякими рекомендаціями – до 50%) [14]. Існують пропозиції, згідно з якими хворим на гіпотиреоз при настанні вагітності потрібно збільшити поточну дозу на дві додаткові добові дози на тиждень (тобто двічі на тиждень з інтервалом у кілька днів пацієнтка повинна приймати подвійну добову дозу) [32].

При вперше діагностованому гіпотиреозі під час вагітності рекомендується одразу призначати повну замісну дозу L-T4. Жінкам, які були на замісній терапії L-T4 до настання вагітності, рівень ТТГ необхідно оцінювати кожні 4 тижні впродовж перших 20 тижнів гестації і принаймні один раз протягом другої половини вагітності (між 26-м і 32-м тижнями). Якщо не було досягнуто компенсації захворювання, визначення ТТГ проводять частіше. Одразу після пологів

дозу левотироксину повертають до такої, що була до вагітності. Дослідження функціонального стану ЩЗ слід проводити приблизно через 6 тижнів після пологів [14].

Незважаючи на те що монотерапія L-T4 вважається єдиним стандартом лікування гіпотиреозу згідно з усіма сучасними клінічними настановами, останнім часом активно обговорюється питання доцільності використання комбінованої терапії препаратами Т3 та Т4. Справа у тому, що за різними даними частина пацієнтів з гіпотиреозом (5-10%) виявляють невдоволення від лікування навіть за умов нормалізації рівня ТТГ [4, 17]. При цьому збільшення дози левотироксину не впливає на покращання якості життя хворих та зменшення проявів депресії. Вважається, що симптоми, які вказують на наявність гіпотиреозу, насправді не пов'язані із гіпотироїдизмом, а є проявами супутніх патологічних станів.

Водночас, на думку низки авторів, збереження симптомів гіпотиреозу може бути наслідком порушень тканинноспецифічної дії ТГ, що здійснюється за рахунок складних механізмів, до яких належать, окрім секреції гормонів ЩЗ, їх плазмове перенесення, трансмембранний транспорт, процеси активації/інактивації та взаємодії з ізоформами ядерних рецепторів та їх ко-регуляторів [5, 8]. Зниження дейодиназної активності супроводжується тяжким клітинним гіпотиреозом, адже в той час як сироватковий рівень Т3 знижується до 30-40%, але все ще залишається в межах нормальних референтних значень, зменшення рівня Т3 в тканинах становить понад 70-80% [34]. В таких випадках терапія виключно препаратами левотироксину, ймовірно, може бути недостатньо ефективною, оскільки обмежений процес утворення активного Т3 на тканинному рівні. Тому у деяких пацієнтів зберігається симптоматика гіпотиреозу навіть за умов нормалізації лабораторних показників, що може вказувати на необхідність застосування комбінованої терапії препаратами Т3 та Т4.

Проте даних щодо можливої ролі низьких рівнів Т3 при нормальних значеннях ТТГ у невдоволенні хворих від лікування на сьогодні недостатньо.

До того ж не вистачає кінцевих доказів того, що комбінована терапія L-T4+L-T3 має певні переваги над монотерапією левотироксином. З іншого боку, у разі адекватного підбору дози L-T4 близько 90% компенсованих пацієнтів не відчувають серйозних життєвих обмежень та істотних змін самопочуття.

Слід зауважити, що з приводу цього питання у 2012 році Європейською тиреоїдною асоціацією (ETA, 2012) були видані окремі Рекомендації щодо використання комбінованої терапії L-T4+L-T3 у лікуванні гіпотиреозу [2, 15], в яких зазначено, що такий лікувальний підхід може бути рекомендований експериментально, з наступною оцінкою ефективності впродовж 3 місяців пацієнтам із гіпотиреозом, у яких на тлі прийому левотироксину зберігаються скарги, незважаючи на нормалізацію ТТГ та за умови виключення інших супутніх захворювань. Терапія L-T4+L-T3 не рекомендована під час вагітності та за наявності порушень ритму серця. Згідно з цими настановами комбіновану терапію рекомендується починати виходячи зі співвідношення L-T4: L-T3 між 13:1 і 20:1, яке є найбільш фізіологічним. При цьому рекомендується використовувати окремі таблетки L-T4 і L-T3 в комбінації, з урахуванням короткого періоду напіввиведення дозу L-T3 рекомендується поділити на 2 прийоми. Оцінка адекватності комбінованої терапії L-T4+L-T3 повинна здійснюватися на підставі визначення рівня ТТГ, вільних Т4, Т3 та їх співвідношень в крові, взятої до прийому препаратів. Зрозуміло, що виконання цих рекомендацій є вкрай проблематичним, оскільки надзвичайно складно здійснити комбінацію L-T4 і L-T3 у зазначених співвідношеннях (для прикладу – на 100 мкг левотироксину повинно прийтися від 5 до 7,5 мкг L-T3, які ще потрібно поділити на 2 прийоми, що технічно практично неможливо), а для українського пацієнта така терапія, зважаючи на відсутність на нашому фармацевтичному ринку L-T3-вмісних препаратів, на сьогодні є взагалі недоступною.

У будь-якому випадку, зазначене питання потребує подальших ґрунтовних досліджень, на чому наголошується як в рекомендаціях ETA (2012) [15], так і ATA (2014) [13]. Перспективними вважаються дослідження, спрямовані на створення пролонгованих препаратів Т3 з подальшим вивченням їх ефективності.

На сьогодні не рекомендується використання левотироксину та інших препаратів ТГ у пацієнтів з неспецифічними симптомами та нормальними біохімічними показниками функції ЩЗ, оскільки не існує вірогідних доказів щодо переваг від їх призначення. Немає обґрунтованих даних щодо ефективності призначення тиреоїдних препататів еутиреоїдним пацієнтам для лікування ожиріння, депресії, хронічної кропив'янки тощо [13, 20, 26]. Також зазначена терапія не рекомендується при будь-яких гострих і хронічних захворюваннях, що залучають до патологічного процесу весь організм та можуть викликати зміни обміну ТГ на тлі відсутності супутньої патології ЩЗ, гіпофіза та/або гіпоталамуса. Такі порушення називають «синдромом нетиреоїдної патології», для якого характерні лабораторні зміни обміну ТГ із зниженням в сироватці Т3, зростанням зворотного Т3, нормальним або підвищеним Т4 на тлі нормального рівня ТТГ [1, 11, 34].

Науково обгрунтованих даних щодо переваг від застосування висушених тиреоїдних екстрактів недостатньо. Можливість їх використання ґрунтується на гіпотезі про те, що окрім Т3 і Т4 в ЩЗ є інші молекули (зокрема 3,5-дийодтиронін), які можуть бути важливими для людського організму. Водночас сучасні дані свідчать про те, що Т3 і Т4 є єдиними біологічно важливими агентами, що секретуються ЩЗ. Для жодної з альтернативних сигнальних молекул не підтверджено фізіологічну значущість. Крім того, співвідношення Т4 до Т3 у висушених тиреоїдних препаратах становить 4,2:1, тобто є значно нижчим, ніж фізіологічне (14:1), що може призвести до створення супрафізіологічних рівнів Т3 і становить ризик розвитку гіпертиреозу. Тваринні екстракти також потенційно небезпечні в аспекті пріонних захворювань.

Також не рекомендується використання харчових добавок (в тому числі БАД) та безрецептурних препаратів для лікування осіб з гіпотиреозом або еутиреоїдних осіб. Зокрема, висловлюється застереження проти використання фармакологічних доз йоду через ризик тиреотоксикозу і гіпотиреозу навіть при нормальній функції ЩЗ [13]. Мова йде, насамперед, про йодовмісні та тирозиновмісні речовини. Ефективність їх не доведена, а необґрунтоване призначення, зокрема, фармакологічних доз йоду, може мати серйозні клінічні наслідки, а саме – спровокувати дисфункцію ЩЗ, особливо у пацієнтів із автономією ЩЗ, АІТ або багатовузловим зобом. Слід зазначити, що йодовмісні харчові добавки заборонено використовувати для йодної профілактики під час вагітності [6].

Результати низки доклінічних досліджень вказують на перспективність використання тироміметиків (аналогів тиреоїдних гормонів) для лікування непов'язаних із гіпотиреозом медичних станів, водночас на сьогодні не рекомендується їх призначення для лікування первинного та центрального гіпотиреозу з огляду на побічні ефекти цих препаратів [6].

Незважаючи на те що основні принципи лікування гіпотиреозу залишаються непохитними, останніми рекомендаціями піднімається багато дискусійних та невизначених питань, вирішення яких у перспективі може суттєво вплинути на стратегічні підходи до терапії цього захворювання. Серед перспективних наукових напрямів варто відмітити розробку і впровадження більш інформативних і коректних методик для визначення рівня ТГ, а також пошук нових біомаркерів компенсації захворювання, вивчення впливу поліморфізму генів дейодиназ на показники тиреоїдного гомеостазу та ефективність замісної терапії, встановлення оптимального співвідношення L-T4: L-T3, розробку препаратів L-T3 пролонгованої дії із подальшим їх випробуванням у комплексі з левотироксином, пошук нових аналогів ТГ з високим профілем безпеки, а також можливість використання стовбурової терапії в лікуванні цього захворювання.

Література

1. Абрамова Н.О. Особенности обмена тиреоидных гормонов в зависимости от C/T полиморфизма гена DIO 1 у пациентов с артериальной гипертензией на фоне абдоминального ожирения / Н.О. Абрамова, Н.В. Пашковська // Журн. Гродненского гос. мед. университета.– 2013.– № 4 (44).– С. 29-31.
2. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по использованию комбинированной терапии LT4 + LT3 в лечении гипотиреоза / В.В. Фадеев // Клин. и эксперим. тиреоидол.– 2012.– Т. 8, № 2.– С. 14-18.
3. Anemia: a cause of intolerance to thyroxine sodium / K.M. Shakir, D. Turton, B.S. Aprill [et al.] // Mayo Clin.Proc.– 2000.– Vol. 75.– P. 189-192.
4. Associations of thyroidstimulating hormone and free thyroxine concentrations with health and life satisfaction in elderly adults / S.I. Eskelinen, T.J. Vahlberg, R.E. Isoaho [et al.] // Endocr.Pract.– 2007.– Vol. 13.– P. 451-457.
5. Brent G.A. Mechanisms of thyroid hormone action / G.A. Brent // J Clin Invest.– 2012.– 122.– P. 3035-3043.
6. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association / J.R. Garber, R.H. Cobin, H. Gharib [et al.] // Endocr. Pract.– 2012.– Vol. 11 – P. 1-207.
7. De Groot L. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline / L. De Groot // J. Clin. Endocrinol. Metab.– 2012.– Vol. 97, № 8.– P. 2543-2565.
8. Different causes of reduced sensitivity to thyroid hormone: diagnosis and clinical management / W.E. Visser, A.A. van Mullem, T.J. Visser [et al.] // Clin.Endocrinol.– 2013.– Vol. 79.– P. 595-605.
9. Endocrine disorders in childhood and adolescence. Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effects of replacement therapy: a review / A. Monzani, F. Prodam, A. Rapa [et al.] // Eur J Endocrinol.– 2013.– Vol. 168.– P. R1 – R11.
10. European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children /John Lazarus, Rosalind S. Brown, Chantal Daumerie // A. Hubalewska-Dydejczyk, R. Negro, B. Vaidya [et al.] // Eur Thyroid J.– 2014.– Vol. 3.– P. 76-94.
11. Farwell A.P. Nonthyroidal illness syndrome / A.P. Farwell // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.– 2013.– Vol. 20, № 5.– P. 478-484.
12. Gordon M.B. Variations in adequate levothyroxine replacement therapy in patients with different causes of hypothyroidism / M.B. Gordon, M.S. Gordon // Endocr. Pract.– 1999.– Vol. 5.– P. 233-238.
13. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement / J. Jonklaas, A.C. Bianco, A.J. Bauer [et al.] // Thyroid.– 2014.– Vol. 24, № 12.– P. 1670-1751.
14. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum / A. Stagnaro-Green, M. Abalovich, E. Alexander [et al.] // Thyroid.– 2011.– Vol. 21, № 10.– P. 1081-1125.
15. Guidelines: the use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism / W.M. Wiersinga, L. Duntas, V. Fadeyev [et al.] // Eur Thyroid J.– 2012.– Vol. 1.– P. 55-71.
16. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over / L.L. Somwaru, A.M. Arnold, N. Joshi [et al.] // J Clin. Endocrinol.Metab – 2009.– Vol. 4.– P. 1342-1345.
17. Is there a relationship between fatigue perception and the serum levels of thyrotropin and free thyroxine in euthyroid subjects? / A.C. van de Ven, R.T. Netea-Maier, F. de Vegt [et al.] // Thyroid.– 2012.– Vol. 22.– P. 1236-1243.
18. Jonklaas J. Sex and age differences in levothyroxine dosage requirement / J. Jonklaas // Endocr.Pract.– 2010.– Vol. 16.– P. 71-79.
19. Kabadi U.M. Serum thyrotropin in primary hypothyroidism: a reliable and accurate predictor of optimal daily levothyroxine dose / U.M. Kabadi, M.M. Kabadi // Endocr. Pract.– 2001.– Vol. 7.– P. 16-18.
20. Kaptein E.M. Thyroid hormone therapy for obesity and nonthyroidal illnesses: a systematic review / E.M. Kaptein, E. Beale, L.S. Chan // J Clin.Endocrinol.Metab.– 2009.– Vol. 94.– P. 3663-3675.
21. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases / F. Santini, A. Pinchera, A. Marsili [et al.] // J Clin.Endocrinol.Metab.– 2006.– Vol. 90.– P. 124-127.
22. Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients / D. Gullo, A. Latina, F. Frasca [et al.] // PLoS One.– 2011.– Vol. 6(8).– Режим доступу до журн.: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3148220/.
23. Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age / M. Devdhar, R. Drooger, M. Pehlivanova M. [et al.] // Thyroid.– 2011.– Vol. 21.– P. 821-827.
24. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality / S. Razvi, J.U. Weaver, T.J. Butler [et al.] // Arch.Intern Med.– 2012.– Vol. 172.– P. 811-817.
25. Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: the cardiovascular health study all-stars study / A.C. Waring, A.M. Arnold, A.B. Newman [et al.] // J ClinEndocrinolMetab.– 2012.– Vol. 97.– P. 3944-3950.
26. Magen E. The effect of L–thyroxine treatment on chronic idiopathic urticaria and autoimmune thyroiditis / E. Magen, J. Mishal // Int J Dermatol.– 2012.– Vol. 51.– P. 94-97.
27. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats / H.F. Escobar-Morreale, M.J. Obregon, F. Escobar del Rey // J Clin Invest.– 1995.– Vol. 96.– P. 2828-2838.
28. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroidstimulating hormone / D.C. Bauer, B. Ettinger, M.C. Nevitt [et al.] // Ann Intern Med.– 2001.– Vol. 134.– P. 561-568.
29. Serum thyrotropin levels following levothyroxine administration at breakfast / C.L. Perez, F.S. Araki, H. Graf [et al.] // Thyroid.– 2013.– Vol. 23.– P. 779-784.
30. Surks M.I. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism / M.I. Surks, J.G. Hollowell // J Clin. Endocrinol.Metab.– 2007.– Vol 92.– P. 575-4582.
31. Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis / M. Centanni, L. Gargano, G. Canettieri [et al.] // N Engl J Med.– 2006.– Vol. 354.– P. 1787-1795.
32. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism / E.K. Alexander, E. Marqusee, J. Lawrence [et al.] // N Engl J Med.– Vol. 351.– P. 241-249.
33. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration / T.G. Bach-Huynh, B. Nayak, J. Loh [et al.] // J Clin. Endocrinol.Metab.– 2009.– Vol. 94.– P. 3905-3912.
34. Tissue thyroid hormone levels in critical illness / R.P. Peeters, S.V. Geyten, P.J. Wouters [et al.] // J. Clin. Endocrinol.Metab.– 2005.– № 12.– P. 6498-6507.
35. Treatment of hypothyroidism with once weekly thyroxine / S.K. Grebe, R.R. Cooke, H.C. Ford [et al.] // J Clin.Endocrinol. Metab.– 1997.– Vol. 82.– P. 870-875.
36. TSH may not be a good marker for adequate thyroid hormone replacement therapy / M. Alevizaki, E. Mantzou, A.T. Cimponeriu [et al.] // Wien Klin Wochenschr.– 2005.– Vol. 117.– P. 636-640.
37. TSH-suppressive doses of levothyroxine are required to achieve preoperative native serum riiodothyronine levels in patients who have undergone total thyroidectomy / M. Ito, A. Miyauchi, S. Morita [et al.] // Eur J Endocrinol.– 2012.– Vol. 167.– P. 373-378.
38. Type 2 deiodinase polymorphism (threonine 92 alanine) predicts L–thyroxine dose to achieve target thyrotropin levels in thyroidectomy / M. Torlontano, C. Durante, I. Torrente [et al.] // J Clin.Endocrinol. Metab.– 2008.– Vol. 93(3).– P. 910-913.
39. Інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс.

Н.О. Кравчун, д.мед.н., професор, **К.В. Місюра,** к.мед.н.,
ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

Надлишкова маса тіла та ожиріння: стан проблеми, супутні захворювання, профілактичні заходи

Н.О. Кравчун

К.В. Місюра

Сьогодні у світі дедалі більшого значення набуває проблема стрімкого збільшення кількості населення, яке має надлишкову масу тіла (надлМТ) та ожиріння (ОЖ). Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) кількість осіб, які страждають на ОЖ, за останні тридцять років збільшилася удвічі (WHO, 2015) [1].

Лідерами за поширеністю надлМТ та ОЖ є США, країни Західної Європи, Канада. Тільки за офіційною статистикою, у США кількість хворих з ОЖ збільшується на 50% кожні десять років, і на сьогодні надлМТ або ОЖ мають більше половини населення, а за деякими даними,– до 62% жінок і 71% чоловіків. У країнах Європейського Союзу близько 130 млн осіб страждають на ОЖ і ще 400 млн мають надлМТ. ОЖ або надлМТ реєструють у 60% англійців і 50% німців. У країнах Східної Європи частка повних людей сягає 38%. У Китаї та Японії, де ОЖ серед населення впродовж усієї історії практично не траплялось, за останні десятиріччя зареєстровано збільшення на 24% осіб із надлМТ [2].

Поширення ОЖ не обмежується розвиненими країнами – ця епідемія уражає і країни, які розвиваються або перебувають на етапі соціальних перебудов (WGO, 2009; Report of the Rome Conference of the United Nations, 2014). І це зрозуміло, адже будь-які зміни соціально-економічного статусу населення призводять до зміни характеру харчування, адаптаційних реакцій, емоційного стресу [3, 4].

Як відомо, емоційний стрес сприяє не тільки мобілізації резервів організму для подолання наслідків екстремальних впливів, а й чинить руйнівний вплив на організм людини [5]. Це призводить до розвитку великої кількості психосоматичних порушень, які спричиняють виникнення ОЖ.

Таким чином, проблема підтримки маси тіла (МТ) на оптимальному рівні, а отже, і профілактики розвитку ОЖ – актуальна для всіх верств населення України, незалежно від соціальної та професійної приналежності, статі, віку та місця проживання.

Як відомо, ОЖ – хронічне захворювання обміну речовин, яке проявляється комплексом прогресуючих метаболічних змін, надлишковим накопиченням жирової тканини, що призводить до тяжких ускладнень. Ожирінню передує стан, який визначають як надлМТ. На відміну від ОЖ, вже розвинутого патологічного стану, надлМТ вважають своєрідною формою адаптації до факторів зовнішнього та внутрішнього середовища організму. Це дозонологічна форма ОЖ, яка свідчить про дезадаптацію організму. Її перехід в нозологію (ОЖ) залежить від співвідношення ступеня прояву комплексу факторів ризику та внутрішніх механізмів захисту [6, 7].

Встановлено, що ОЖ належить до групи мультифакторних захворювань [8]. На цей час усі фактори ризику ОЖ об'єднують у декілька груп, які можуть впливати як сукупно, так і окремо. Одним із них є генетична схильність, яка визначає масу тіла на 25-40% [9]. До генетично зумовлених етіопатогенетичних факторів ризику ОЖ зараховують швидкість основного обміну (ОО), чутливість до інсуліну, особливості регуляції апетиту, рівень ліполізу жирової тканини тощо. [10].

У 1990-х роках з'явився міф про те, що в розвитку ОЖ у миші винен ген FTO (fat mass and obesity – associated gene – «ген, асоційований із ОЖ»). Він дістав назву Товстун (Fatso). Нещодавно генетики дійшли висновку, що іноді у людей цей ген мутує, подвоюючись. Ті, хто мають два Товстуни, важать у середньому на 3 кг більше порівняно з тими, у кого такий ген один. За словами вчених, подвоєна версія зустрічається у кожної шостої дорослої людини.

Однак обґрунтувати розвиток ОЖ наявністю тільки спадкової схильності не завжди є правомірним: за останні 20 років не відбулося суттєвих змін у генокоді людини, а захворюваність на ОЖ зросла на 30% [11].

Відтак сьогодні вважається, що для розвитку ОЖ необхідне поєднання генетично детермінованих факторів із зовнішніми (провокуючими) факторами, які доволі часто безпосередньо пов'язані з поведінкою людини. Саме виявленню і корекції останніх (насамперед в осіб із генетичною схильністю до ОЖ) має сприяти запровадження профілактичних програм.

До провокуючих ОЖ негенетичних факторів зовнішнього середовища насамперед належить аліментарний фактор, який виражається в порушенні режиму (коли вживають їжу рідко, але багато) і структури харчування (зловживання вуглеводами та жирами) [12]. Наявність вищеперелічених порушень як етіологічного фактора ОЖ зазначають у 60-90% випадків діагностики цього стану [13, 14]. У свою чергу, слід пам'ятати, що порушення харчування і патологічні зміни рівня фізичної активності серед мешканців різних країн спостерігаються у більш ніж половини населення [15], проте далеко не в усіх розвивається ОЖ. Тому цілком обґрунтовано припустити, що існують додаткові фактори, що здатні викликати розвиток ОЖ у генетично схильних людей, для яких характерні порушення харчування і патологічні зміни рівня фізичної активності. Необхідність їх уточнення для кожної категорії населення є одним із важливих завдань у дослідженні проблеми ОЖ на сучасному етапі розвитку медицини.

Особливість проблеми зумовлена тим, що ОЖ пов'язане з тяжкими інвалідизуючими патологіями.

Так, упродовж багатьох років у більшості наукових повідомлень, присвячених проблемі ОЖ, було акцентовано увагу на наявності чіткого зв'язку між надлМТ і ризиком розвитку кардіальної патології. Однак у 2006 р. в опублікованому A. Romero-Corral і співавт. [16] огляді результатів метааналізу низки когортних досліджень наявність такого зв'язку не тільки піддали сумніву, а й була висловлена думка, що серед осіб з надлМТ і помірним ОЖ реєструють більш низьку загальну смертність і смертність від серцево-судинних захворювань порівняно з особами, які мають нормальну масу тіла (нМТ). Цей феномен назвали «парадоксом ОЖ» [17]. У подальшому було запропоновано декілька його пояснень. Одне з найімовірніших таке: у більшості досліджень, у ході яких було підтверджено «парадокс ОЖ», як маркер ризику застосовували такий критерій наявності надлМТ і ОЖ, як індекс маси тіла (ІМТ) [18].

ІМТ є значущим індикатором ризику захворювань під час проведення епідеміологічних досліджень. Разом з тим його застосування на індивідуальному рівні для оцінки жировідкладення має певні недоліки: вважається, що параметр ІМТ у діагностиці ОЖ має низьку діагностичну чутливість та не характеризує ступінь і топографічні особливості відкладання саме жирової тканини.

Це підтверджується і результатами власних досліджень (Н.О. Кравчун, К.В. Місюра, 2016), у ході яких було встановлено, що 44% дорослого міського населення з нормальним значенням ІМТ має збільшений відсоток жирової маси (% ЖМ) в організмі. Цю підгрупу становлять здебільшого жінки (72%) та особи віком до 45 років (97%). Серед осіб із надлМТ близько 74% можуть мати збільшення % ЖМ на понад 30% (стан, який уже можна характеризувати як ОЖ). Ця когорта переважно представлена особами молодого віку (56%) та жінками (64%).

Крім того, існує, так би мовити, й інший бік медалі: у 9% дорослого міського населення з нМТ, згідно із значенням ІМТ, реєструють недостатність % ЖМ. Переважну більшість цієї когорти (86%) становлять жінки віком до 45 років.

Серед осіб із надлМТ недостатність % ЖМ може бути зареєстрована у 2% обстежених віком понад 45 років. До того ж у чоловіків вона зустрічається у 6 разів частіше, ніж у жінок.

За результатами наукових досліджень, проведених в останні роки, % ЖМ, топографічні особливості відкладання жирової тканини й інші показники складу тіла більшою мірою, ніж ІМТ, пов'язані з параметрами, які характеризують метаболічні особливості організму та його можливість адаптуватися (пристосовуватися) до змін умов життя. При різних захворюваннях склад тіла змінюється. Тому саме аналіз складу тіла, а не ІМТ, дає змогу визначити необхідність проведення лікувальних і профілактичних заходів.

На сьогодні у світі для індивідуальної характеристики ступеня жировідкладення використовують методи оцінки компонентного складу тіла [19], які класифікують:

1) за принципами побудови (антропометричні, фізичні, біофізичні);

2) за умовами застосування (польові, амбулаторні, клінічні та ті, що обслуговують фундаментальні дослідження);

3) за вимірюваними показниками (денситометрія, люмінометрія, гідрометрія тощо).

На сьогодні найбільш інформативним методом дослідження ступеня та топографії жировідкладення вважається метод комп'ютерної томографії. Проте він дуже вартісний, крім того, пов'язаний із радіаційним навантаженням, тобто непридатний для скринінгу великих груп осіб.

Відтак на сьогодні найбільш поширеним методом визначення складу тіла людини є біоімпедансний аналіз (БІА).

Перші застосування БІА пов'язують із роботами французького анестезіолога (A. Thomasset, 1962), виконаними на початку 1960-х років. За простотою виконання досліджень, комфортністю і доступністю БІА можна порівняти з кардіографічним дослідженням, за інформативністю – з рентгенівською денситометрією, комп'ютерною томографією та морфологічними дослідженнями.

На сьогодні метод БІА за частотою застосування перевищив усі відомі методики оцінки складу тіла. Метод набув широкого поширення у світі наприкінці 1970-х років з початком серійного випуску біоімпедансного обладнання для визначення складу тіла, а також широко застосовувався в ході масштабних епідеміологічних досліджень ВООЗ стану здоров'я населення Бразилії (the Pelotas Birth Cohort Study), Великої Британії (CHASE), країн Європейського регіону, Євросоюзу (MONICA, NUGENOB), Китаю (KSCDC), США (Framingham Heart Study, NHANES), Південної Кореї (KNHANES), Японії (the Hisayama Study) та інших країн світу. Починаючи з 1969 р. регулярно проводяться міжнародні конференції з БІА.

БІА – це сучасний високоточний апаратний метод визначення складу тіла людини, заснований на вимірюванні електричного опору різних тканин людського тіла з огляду на різний уміст у них рідини та електролітів.

Субстратом активного опору є біологічні рідини (позаі внутрішньоклітинна), що мають іонний механізм провідності. Субстратом реактивного опору є клітинні мембрани. Для оцінки загальної рідини організму (ЗРО) і безжирової маси (БЖМ) тіла використовують значення активного опору на частоті 50 кГц. За величиною реактивної складової імпедансу обчислюють значення ОО та активної клітинної маси (АКМ).

Для розрахунку параметрів складу тіла використовують формули з коефіцієнтами, значення яких визначають і уточнюють шляхом зіставлення результатів БІА з даними оцінки параметрів складу тіла за допомогою еталонних методів.

Вихідні протоколи програми сучасних БІА містять оцінки таких параметрів складу тіла:

1) МТ;
2) ІМТ;
3) ЖМ;
4)% ЖМ;
5) БЖМ тіла (МТ за винятком жирової тканини, яка в нормі становить близько 2/3 усієї МТ);
6) АКМ (маса всіх клітин, у яких відбуваються метаболічні процеси);
7) відсотковий вміст АКМ у БЖМ (% АКМ).

На першому етапі під час БІА складу тіла оцінюють кількість рідини в біооб'єкті – визначають загальну рідину організму (ЗРО). Далі розраховують значення БЖМ тіла. Встановлено, що значення ЗРО і БЖМ тісно пов'язані. Численні дослідження [20] продемонстрували, що гідратація БЖМ, тобто частка рідини в БЖМ, підтримується в організмі людини практично постійною. З огляду на це значення БЖМ можна обчислити за допомогою величини ЗРО за формулою:

БЖМ = ЗРО / гідратація БЖМ, де

гідратація БЖМ ≈ 0,737±0,036.

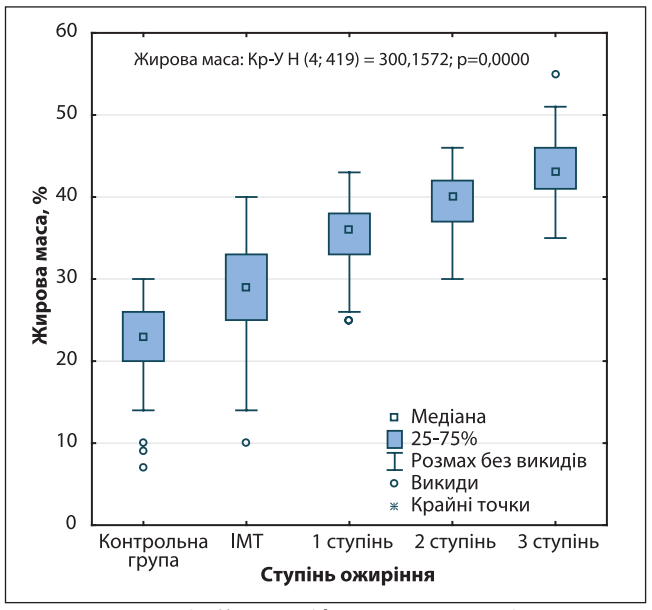


Рис. 1. Динаміка% ЖМ в осіб, залучених до дослідження

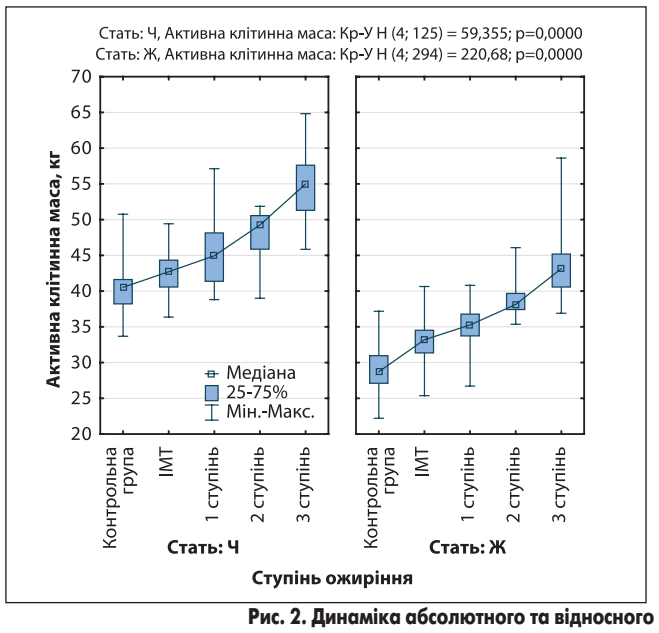
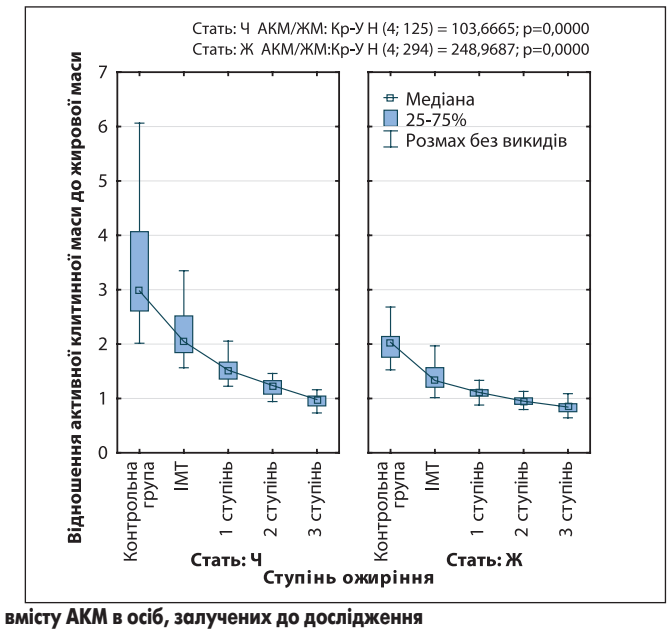


Рис. 2. Динаміка абсолютного та відносного вмісту АКМ в осіб, залучених до дослідження



Далі за допомогою значення МТ и БЖМ знаходять ЖМ:

ЖМ = МТ – БЖМ.

Насамкінець, припускаючи сталість середньої гідратації клітин в організмі, можна пов'язати величину клітинної рідини з клітинною МТ співвідношенням:

Клітинна МТ =
клітинна рідина / гідратація клітинної маси, де
гідратація клітинної маси ≈ 0,7 [20].

Аналіз динамічних спостережень за вищезазначеними параметрами, які були отримані під час БІА, дає змогу оцінити призначення терапії, виявити помилки пацієнта в дотриманні рекомендацій і скорегувати лікування.

У Центрі корекції ваги ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (Інститут проблем ендокринної патології) у 2015-2016 рр. виконували дослідження особливостей складу тіла пацієнтів із надлМТ. Було обстежено 419 пацієнтів, середній вік яких становив 45,083±14,43 року. У досліджувану когорту учасників відбирали із загальної кількості пацієнтів, які звернулися по допомогу щодо зниження ваги. До дослідження залучалися пацієнти тільки з екзогенно-конституційним ОЖ, без тяжкої супутньої патології, які не отримували медикаментозну терапію на момент обстеження.

Аналіз результатів, отриманих під час здійснення БІА, дав можливість відстежити ЖМ та % ЖМ, характерні для населення м. Харкова з різним ІМТ. Встановлено, що тоді, коли особи з нМТ мають ЖМ на рівні 14,35±3,57 кг, пацієнти з надлМТ, ОЖ 1, 2 і 3 ступеня – 22,76±4,68; 31,69±4,00; 40,67±5,65 та 54,95±12,34 кг відповідно. Таким чином, в осіб із нМТ ЖМ є меншою, ніж в осіб із надлМТ, ОЖ 1, 2 і 3 ступеня – в 1,6, у 2,2, у 2,8 та у 3,8 раза відповідно (p<0,001). У мешканців м. Харкова із нМТ % ЖМ спостерігався на рівні 22,70±4,89%, в осіб з надлМТ – 28,692±5,84%, з ОЖ 1, 2 і 3 ступеня – 35,10±4,0; 39,01±3,73 і 43,34±3,87% відповідно (рис. 1).

У населення м. Харкова з надлМТ різного ступеня відзначено абсолютне збільшення БЖМ порівняно з контрольною групою – 48,78±10,27 кг, із надлМТ і ОЖ 1, 2 і 3 ступеня – близько 57,02±9,07; 58,96±8,74; 63,59±7,82 і 71,04±10,37 кг відповідно (p<0,01).

Водночас було встановлено, що індекс БЖМ/ЖМ (відношення БЖМ до ЖМ) тіла зі збільшенням ступеня надлишку МТ зменшується в кілька разів (чоловіки – з 4,61±1,59 для контрольної групи до 1,49±0,21 для групи з ОЖ 3 ступеня; жінки – з 3,04±0,55 для контрольної групи до 1,27±0,17 для групи з ОЖ 3 ступеня).

Основну частину БЖМ становить АКМ. Згідно з отриманими даними близько 80% АКМ – це маса м'язів. У процесі зниження ваги саме АКМ бере на себе функцію «спалювання» жиру.

Під час обстеження мешканців м. Харкова встановлено, що АКМ з наростанням МТ також статистично значуще збільшується. При ОЖ 1, 2 і 3 ступеня спостерігалося збільшення АКМ до 38,14±5,68; 41,38±5,0 і 46,12±6,37 кг відповідно проти 31,93±5,95 і 36,84±5,46 в осіб із нМТ та надлМТ (p<0,01; p<0,01) (рис. 2).

Проте, як відомо, не так абсолютне значення АКМ, як значення відношення АКМ до ЖМ важливе для характеристики метаболічних особливостей.

У мешканців м. Харкова, що брали участь у дослідженні, спостерігалася виражена тенденція до зменшення цього співвідношення у міру прогресування надлМТ (рис. 4). В осіб із надлМТ, ОЖ 1, 2 і 3 ступеня цей показник становив 1,6; 1,2; 1,0 та 0,8 відповідно проти 2,2 у групі контролю (p<0,01; p<0,01; p<0,01; p<0,01).

Таким чином, можна зробити висновок про зниження метаболічної активності організму людини при ОЖ, що зумовлює, крім іншого, почуття постійного голоду, незважаючи на велику кількість енергетичних запасів в організмі [21].

Крім абсолютного зростання маси жирової тканини, важливе значення мають і топографічні особливості накопичення жирової тканини. Відповідно до топографічних особливостей розподілу жирової тканини виділяють абдомінальне ОЖ (абОЖ) (з переважним накопиченням в організмі вісцеральної жирової тканини); гіноїдне (з переважним накопиченням підшкірно-жирової тканини у глютеофеморальній ділянці) і проміжні типи ОЖ [22].

Наявність саме абдомінального типу ОЖ частіше, ніж інші типи ОЖ, поєднується з такими станами, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, дисліпідемія, тромбогеморагічна готовність, які зумовлюють ранній розвиток серцево-судинної патології, а в більшості випадків – і смертність від неї [23-26]. Це було підтверджено в низці досліджень, у тому числі Iowa Women's Healthy Study [27], в ході обстеження датської та шведської когорт осіб обох статей середнього та похилого віку [28-30], в Європейському проспективному дослідженні раку та харчування (EPIC) [31] тощо.

У літературних джерелах є повідомлення, що абОЖ корелює з ризиком серцево-судинних захворювань і цукрового діабету навіть у жінок із нМТ [32].

Усе вищезазначене стало ще одним поясненням «парадокса ОЖ»: можливо, до досліджень, результати яких є аргументом наявності цього феномена, залучали здебільшого пацієнтів, які мали не виражене абОЖ, а ОЖ нижньої частини тіла [33, 34], що асоціюється із більш сприятливим серцево-судинним профілем, навіть порівняно з особами з нМТ [35-40]. Тому сьогодні дедалі частіше говорять про те, що для запобігання хронічним захворюванням і передчасній смерті серед населення необхідно здійснювати профілактику не ОЖ узагалі, а саме абдомінального його типу, в тому числі серед населення без наявності ОЖ (із нМТ або надлМТ) [41] із використанням критерію ОТ/ОС, що дає змогу точніше оцінити ступінь ризику розвитку серцево-судинної патології, а не показник ОТ, який більш часто використовують у сучасній клінічній практиці [42-46].

У світі було проведено декілька національних досліджень дорослого населення з метою уточнення поширеності абОЖ, у ході яких вимірювали ОТ та/або ОС (Греція, Велика Британія, Ізраїль тощо) [47]. Однак слід зауважити, що в жодному з них не застосовували прийняті на міжнародному рівні порогові точки ІМТ, тому у цьому випадку порівняти дані залежно від наявності нМТ, надМТ і ОЖ неможливо. Крім того, під час досліджень не брали до уваги вік обстежених, що істотно знижує їх інформативність.

Крім медичного проблема ОЖ має ще й важливий економічний аспект: у розвинутих країнах прямі витрати на його лікування становлять близько 10% бюджетів, що виділяють на систему охорони здоров'я. Утім, витрати, пов'язані з лікуванням супутніх ОЖ-патологій, є набагато більшими і врахувати всі їх складові вкрай складно [48].

Доведено, що зниження економічних втрат, пов'язаних із лікуванням ОЖ та його ускладнень, можливе тільки у разі запровадження адекватних профілактичних програм, для розробки яких необхідна точна інформація про поширеність патології в конкретному регіоні та групах населення [11]. У світі на національному рівні проведено низку моніторингів щодо поширеності надлМТ і ОЖ серед дорослого населення – у Великій Британії, Австрії, Бельгії, Німеччині, Франції, Іспанії, Італії, Нідерландах, Швеції, Данії, Фінляндії, Ізраїлі, Греції, Словенії, Латвії, Литві, Естонії, Албанії, Грузії, на Кіпрі тощо. Результати цих досліджень були проаналізовані на Європейській міністерській конференції ВООЗ із боротьби з ОЖ (м. Стамбул, 2006 р.) [49]. У прийнятій за підсумками конференції резолюції зазначається, що показники поширеності надлМТ і ОЖ між країнами Європейського регіону та між соціально-економічними групами всередині цих країн істотно різняться. Можливо, це пов'язано із впливом довкілля та соціально-культурних детермінантів на особливості харчування та фізичну активність населення.

У зв'язку з цим упродовж 2014-2016 рр. в Інституті проблем ендокринної патології проведено дослідження основних медико-соціальних аспектів розвитку надлМТ серед 3370 мешканців м. Харкова віком від 21 до 76 років.

Першим аспектом дослідження було визначення характеру хронічної неінфекційної патології. Було встановлено, що патологія серцево-судинної системи серед учасників дослідження посідала одне із провідних місць – в осіб із надлМТ – перше, із нМТ та ОЖ – друге місце (рис. 3).

Незважаючи на те що у хворих на ОЖ серцево-судинні порушення займали друге місце після ендокринних захворювань, патологію цієї системи у них реєстрували у 1,6 раза частіше, ніж в осіб із надлМТ (57 проти 35%) (p<0,01), і у 3 рази частіше (57 проти 19%) (p<0,01) порівняно з особами із нМТ.

Щодо іншої хронічної патології, то при ОЖ найчастіше траплялися порушення з боку ендокринної (63%), серцево-судинної систем (57%) та опорно-рухового апарату (43%). В осіб із нМТ найчастіше реєстрували патологію шлунково-кишкового тракту (42%) і серцево-судинної системи (19%), а порушення з боку опорно-рухового апарату залишалися на тому самому рівні, що й органів дихання (16%). Щодо осіб із надлМТ, то вони найчастіше хворіли на серцево-судинні захворювання (35%), патологію шлунково-кишкового тракту (31%) та опорно-рухового апарату (31%).

Звертає на себе увагу той факт, що патологію нервової системи у хворих на ОЖ реєстрували практично на тому самому рівні, як і в осіб із надлМТ (13 і 14% відповідно), тобто у 4,3 раза частіше, ніж в осіб із нМТ (13 проти 3%) (p<0,01).

Під час аналізу отриманих результатів також оцінювали наявність зв'язку між МТ обстежених і частотою виникнення серед них хронічної неінфекційної патології різних систем (табл. 1). Було встановлено наявність статистично значущого зв'язку між МТ і захворюваннями ендокринної, серцево-судинної, кістково-суглобової та нервової систем (p<0,05).

Таблиця 1. **Наявність зв'язків між надлМТ і хронічною неінфекційною патологією**

№ з/п	Тип хронічної неінфекційної патології	Рівень статистичної значущості	Наявність зв'язку
1	Ендокринна	0,000	+
2	Серцево-судинна	0,001	+
3	Кістково-суглобова	0,010	+
4	Нервової системи	0,048	+

Продовження на стор. 42.

Н.О. Кравчун, д.мед.н., професор, **К.В. Місюра,** к.мед.н.,
ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

Надлишкова маса тіла та ожиріння: стан проблеми, супутні захворювання, профілактичні заходи

Продовження. Початок на стор. 40.

Останнє узгоджується із загальноприйнятими поглядами на патогенетичний зв'язок між надлишковим відкладенням жирової тканини та ендокринними, серцево-судинними порушеннями, розвитком патології кістково-м'язового апарату, нервової системи.

Разом із тим у цьому дослідженні статистично значущого зв'язку між збільшенням МТ і частотою виникнення захворювань сечостатевої системи, шлунково-кишкового тракту та органів дихання виявлено не було.

Другим аспектом дослідження стало визначення існування можливого зв'язку між МТ міських мешканців і МТ їхніх батьків у такому ж віці. Було виявлено наявність зв'язку між МТ учасників дослідження і МТ їхніх матерів в аналогічному віці. Щодо наявності зв'язку із МТ батька статистично значущих результатів зареєстровано не було.

У ході дослідження також було проаналізовано основні причини, які сприяли набору ваги (рис. 4). Більшість із тих, хто залучався до анкетування, провокуючим фактором розвитку ОЖ зазначили зміну способу життя (45%), стрес (33%), вагітність і менопаузу (30% і 30% відповідно). Це при тому, що для осіб із надлМТ зміна способу життя – тільки п'ятий за значущістю провокуючий фактор розвитку надлишкової ваги (7%; $p<0,001$ порівняно з особами із ОЖ). Учасники цієї групи найчастіше пов'язують надлишкове накопичення жирової тканини з вагітністю (35%) і зниженням рухової активності (35%). При вагітності, годуванні груддю та зниженні рухової активності збільшення МТ спостерігається навіть в осіб із нМТ.

У ході дослідження також вивчали наявність і ступінь зв'язку МТ з основними провокуючими факторами збільшення ваги, що їх учасники зазначили під час заповнення анкети (табл. 2). Було встановлено залежність МТ і зміни способу життя, стресу, порушення режиму харчування, зниження рухової активності, менопаузи, надмірного вмісту вуглеводів у їжі. Тим часом не було встановлено зв'язку з вагітністю, штучним її перериванням, грудним вигодовуванням, прийомом лікарських засобів і надлишком жирів у харчуванні.

Відтак під час розроблення профілактичних програм у регіоні особливу увагу слід звертати на осіб, які різко змінили свій спосіб життя або професійну діяльність, перебувають у стані стресу і робота яких не пов'язана з достатньою руховою активністю.

У зв'язку із тим, що одним із важливих факторів, який здатний спровокувати розвиток ОЖ у мешканців м. Харкова, як було зазначено вище, є наявність розладів харчування кількісного та якісного характеру, було докладно вивчено причини, які стоять на заваді правильному харчуванню учасників дослідження (рис. 5). Такою основною причиною більшість осіб із різною МТ зазначили сформовані звички.

Однак якщо сформовані звички заважали дотримуватися вимог раціонального харчування 67% осіб з ОЖ, то серед учасників із надлМТ і нМТ цю причину зазначають уже на 19% ($p<0,05$) і 31% ($p<0,05$) менше. На брак коштів для забезпечення правильного харчування найчастіше скаржилися хворі із надлМТ (24%) та з ОЖ – 7% ($p<0,01$). Останнє певною мірою свідчить про другорядність економічних причин щодо розвитку ОЖ.

У ході дослідження було виявлено статистично значущий зв'язок між МТ і двома причинами, через які досліджувані неправильно харчуються, – сформованими звичками та особливостями трудової діяльності.

Для розробки заходів, спрямованих на поліпшення харчування населення, необхідне уточнення низки причин, які є пріоритетними під час вибору того чи іншого продукту харчування для кожного контингенту населення. Відомо, що вони визначаються сукупністю впливу певних внутрішніх і зовнішніх факторів. І якщо перша група чинників зумовлена звичками, сформованими під впливом традицій харчування (в родині, на території проживання тощо), то друга група залежить від матеріального забезпечення людини, можливості вибирати необхідні продукти і страви, клімато-географічних умов, від яких значною мірою залежить організація харчування.

Виявлено, що більшість населення м. Харкова незалежно від МТ придбаває продукти, керуючись трьома основними чинниками (внутрішніми і зовнішніми), серед яких: смакові уподобання, біологічна цінність харчів та їх ціна (рис. 6).

Не було встановлено статистично значущих відмінностей у пріоритетах у виборі продуктів харчування в осіб із різною МТ.

Було констатовано, що такий фактор, як рекламна інформація, практично не впливає на вибір продуктів харчування учасниками із надлМТ і нМТ. Серед осіб з ОЖ цей факт також є одним із найменш впливових.

Купуючи харчі, особи з ОЖ статистично значуще ($p<0,05$) в 1,8 раза частіше (53 проти 29%) не звертають уваги на інформацію про харчову цінність продукту, яку вказано на етикетках, порівняно з особами з нМТ (рис. 7). Крім того, майже у половині випадків вони не розуміють змісту інформації щодо складу продукту, який наведено на упаковках.

Отримані результати ще раз підтверджують необхідність комплексного підходу на державному рівні до вирішення проблеми ОЖ. Тільки комплексний міжсекторальний підхід сприятиме ефективній діяльності із запобігання негативним тенденціям у розвитку патологічних станів, пов'язаних із нездоровим харчуванням, зменшенню поширеності аліментарно зумовленої патології серед населення, збереженню та зміцненню здоров'я суспільства.

На сьогодні головним завданням первинної ланки охорони здоров'я має стати проведення ефективних освітніх заходів для якнайбільшого поширення серед населення навичок культури здорового харчування. Крім того, необхідно пропагувати серед населення сучасні науково обґрунтовані дієтологічні рекомендації, що відповідають принципам раціонального харчування і сприяють зниженню ризику виникнення аліментарно зумовленої хронічної неінфекційної допомоги.

Сьогодні у багатьох країнах світу триває активна робота зі створення ефективної і водночас економної системи надання допомоги населенню із надлМТ різного ступеня. Доведено, що підвищення ефективності лікування ОЖ і пов'язаних із ним патологій можливе тільки за своєчасного їх виявлення і за умови динамічного спостереження за такими пацієнтами. Утім, у нашій країні пацієнти з ОЖ, як правило, отримують медичну допомогу лише на етапі діагностики коморбідної патології, що можна пояснити відсутністю єдиного підходу до їх діагностики та чітких схем лікування, розроблених саме для населення України з урахуванням його ментальності, а також економічних особливостей сучасного етапу розвитку держави.

В Інституті проблем ендокринної патології проведено дослідження щодо оцінки стану надання допомоги населенню із надлМТ різного ступеня на прикладі м. Харкова та відпрацювання шляхів її оптимізації.

На підставі отриманих результатів можна стверджувати, що:

1) існує невідповідність між істинною частотою ОЖ (30%) у Південно-східному регіоні України, зокрема у м. Харкові, і показниками офіційної статистичної звітності (1,5%);

2) серед усіх відвідувачів поліклінічних установ близько 33% осіб віком старше 18 років мають ОЖ різного ступеня, 40% – надлМТ;

3) у 85% обстежених віком до 45 років і старше діагностують абОЖ різного ступеня, у 56% – виразне;

4) близько 2/3 пацієнтів з ОЖ не поінформовані про факт перебування на диспансерному обліку в сімейного лікаря або ендокринолога з приводу патології;

5) у переважній кількості державних поліклінічних установ відсутнє сертифіковане обладнання для визначення параметрів складу тіла, насамперед маси жирової тканини;

6) у переважній кількості державних поліклінічних закладів не діють Центри корекції ваги або відділення чи кабінети, які мають надавати спеціалізовану допомогу пацієнтам з аліментарно зумовленими патологіями, не функціонують школи навчання для цієї категорії хворих; амбулаторні пацієнти не отримують індивідуально розроблені дієтичні та психологічні рекомендації;

7) у 65% обстежених поліклінічних закладів пацієнтам з ОЖ надають консультативно-лікувальну допомогу ендокринологи; у 19% – терапевти; у 4% закладів узагалі не розроблено алгоритму надання медичної допомоги відвідувачам із надлМТ;

8) у більшості первинної медичної документації (амбулаторних картах) відсутня інформація про основні антропометричні параметри пацієнтів;

9) у 90% пацієнтів, які різними способами намагаються зменшити свою МТ (самостійно або з допомогою спеціалістів приватних клінік), у 73% навіть за умови отримання позитивних результатів після припинення лікування реєструють збільшення МТ.

Таким чином, у нашій країні існує нагальна необхідність в інтенсифікації профілактичних заходів щодо осіб із надлМТ різного ступеня, оптимізації надання медичної допомоги особам не тільки з ОЖ, а й із надлМТ.

Таблиця 2. **Зв'язок надлМТ та її основних провокуючих факторів**

№ з/п	Параметр	Рівень статистичної значущості	Наявність зв'язку
1	Зміна способу життя	0,002	+
2	Стрес	0,004	+
3	Порушення режиму харчування	0,012	+
4	Зниження рухової активності	0,026	+
5	Менопауза	0,042	+
6	Надлишок вуглеводів у харчуванні	0,048	+

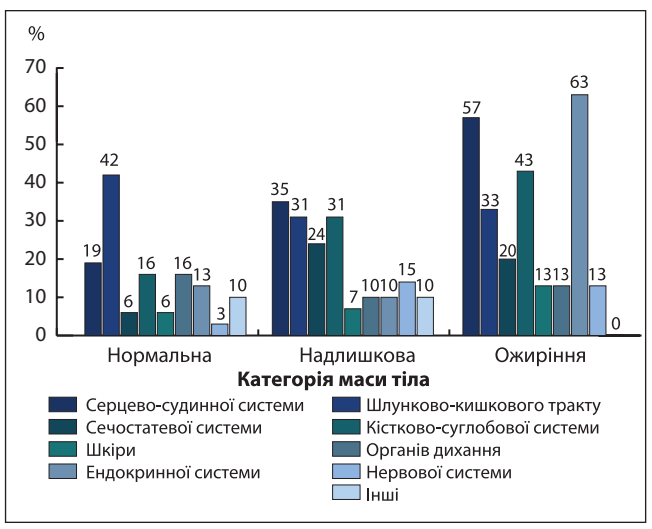


Рис. 3. Структура хронічної неінфекційної патології обстежених

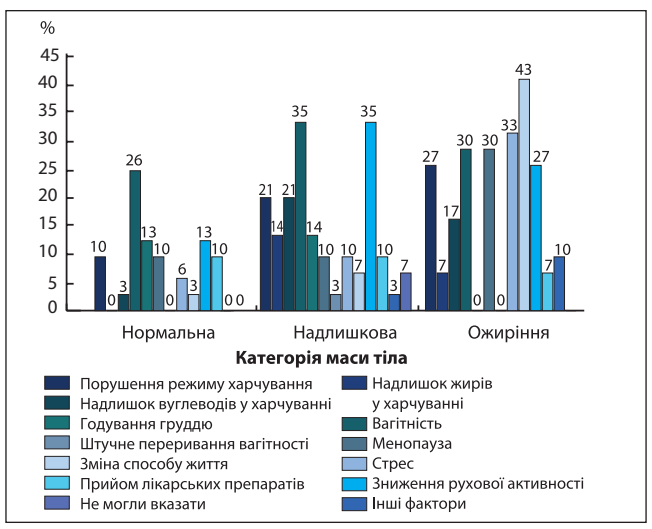


Рис. 4. Спектр причин, які сприяли збільшенню МТ

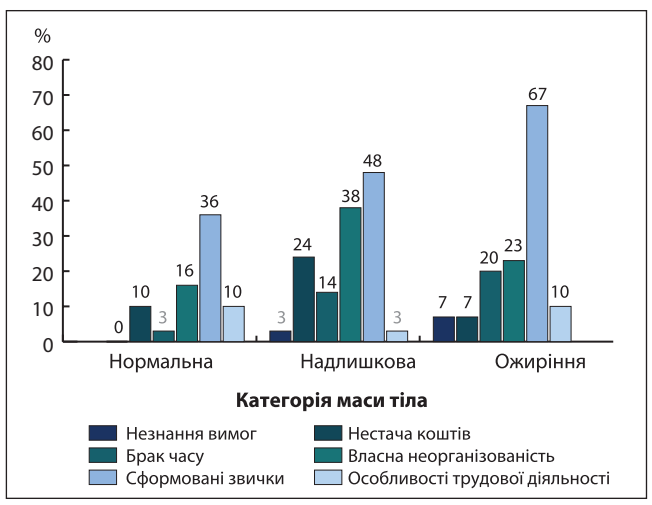


Рис. 5. Причини, які заважають учасникам дослідження правильно харчуватися

Світовий досвід свідчить, що для надання лікувально-профілактичної допомоги особам із надлМТ, ОЖ 1 і 2 ступеня найбільш ефективним вважається запровадження амбулаторно-поліклінічної системи з Центром корекції ваги чи кабінетом/відділенням медичної профілактики. У таких підрозділах пацієнтам мають надавати медичну допомогу з використанням методу індивідуального або групового профілактичного консультування, здійснювати за ними динамічне спостереження.

В Україні на сьогодні не створено кадрово-методичного підґрунтя для функціонування зазначених центрів. Тому в Інституті проблем ендокринної патології, спираючись на світовий досвід, було розроблено основні підходи до надання медичної допомоги особам із надлМТ – за наявності в поліклінічному закладі Центру корекції ваги.

Переваги Центру корекції ваги:

– наявність приміщення, обладнаного спеціальними для осіб із надлМТ меблями та медичним обладнанням;

– можливість отримати консультацію з питань здорового харчування не тільки індивідуально, а й під час проведення групових занять.

Завдання реєстратури поліклінічного закладу:

– організувати обстеження пацієнтів, які з будь-якої причини звертаються за медичною допомогою, в долікарському кабінеті;

– інформувати пацієнтів, які звертаються до поліклінічної установи зі скаргами на надлМТ, про наявність у поліклініці Центру здоров'я з корекції аліментарно зумовлених факторів ризику неінфекційних захворювань (Центру корекції ваги) і запропонувати їм перелік діагностично-лікувальних послуг, які цей Центр надає.

Завдання долікарського кабінету:

– у кожного пацієнта, який з будь-якої причини звертається за медичною допомогою до поліклінічного закладу, виконувати антропометричні дослідження, а саме: вимірювати зріст, МТ, окружність талії (ОТ) та окружність стегон (ОС); розраховувати ІМТ та співвідношення ОТ/ОС;

– на цьому етапі за можливості бажано визначати ЖМ пацієнта і відповідно % ЖМ до всієї МТ.

У разі відсутності в поліклінічному закладі необхідних апаратів можна використовувати методику, розроблену в Інституті проблем ендокринної патології під час аналізу складу тіла дорослого населення м. Харкова.

Згідно з цією методикою % ЖМ обчислюють за такими формулами.

Для чоловіків:

$$\% \text{ ЖМ} = -6{,}27964 + (1{,}07306 \cdot \text{А})$$

(стандартна похибка – 3,5623%),
де А – значення ІМТ (кг/м²).

Для жінок:

$$\% \text{ ЖМ} = 4{,}5578 + (0{,}6384 \cdot \text{А}) + (0{,}0902 \cdot \text{В})$$

(стандартна похибка – 2,8446%),
де А – значення ІМТ (кг/м²);
В – значення ОС (см).

Або

$$\% \text{ ЖМ} = 29{,}47335 + (0{,}20125 \cdot \text{М}) + (0{,}13456 \cdot \text{В}) - (0{,}16368 \cdot \text{Д})$$

(стандартна похибка – 3,0056%),
де М – значення МТ (кг);
В – значення ОС (см);
Д – показник зросту (см).

Отримані результати обов'язково слід реєструвати в амбулаторній карті пацієнта.

Досвід засвідчує, що доцільно вкладати до амбулаторної карти сигнальне повідомлення для лікаря, якого пацієнт планує відвідати, у разі якщо у нього: 1) ІМТ – на рівні 25,0 (кг/м²) і вище; 2) пацієнт – чоловік, у якого ОТ>93 см чи/або ОТ/ОС>1,00 чи/або % ЖМ>20%; 3) пацієнт – жінка, у якої ОТ>79 см чи/або ОТ/ОС>0,84 чи/або % ЖМ>30%.

Сигнальне повідомлення складають на розсуд колективу поліклінічного закладу. Під час апробації різних підходів щодо ролі долікарського кабінету на базі Інституту проблем ендокринної патології було застосовано таку форму: «Інформація для лікаря! Антропометричні параметри пацієнта свідчать про надмірну вагу. Є ризик розвитку ускладнень. Пацієнт потребує консультування в центрі корекції ваги (каб. № __)».

У консультативній поліклініці Інституту проблем ендокринної патології було апробовано декілька підходів щодо направлення пацієнтів із надлМТ до Центру корекції ваги, у тому числі оцінювали ефективність направлення пацієнтів безпосередньо медичним персоналом долікарського кабінету. Проте показник звертання до Центру корекції ваги при цьому виявився на 74% нижчим, ніж під час направлення до центру лікарем поліклініки. Після додаткового вивчення цього питання було виявлено, що причина полягає у більшому ступені довіри обстеженого населення до порад лікарів, ніж до середнього медперсоналу. І цю особливість міського населення України слід ураховувати.

Роль лікаря загальної практики, терапевта, сімейного лікаря

Завдання первинного прийому:

Уточнення показань для проведення корекції надлМТ.

Вибір тактики її проведення.

Для уточнення показань щодо проведення корекції надлМТ необхідно:

А) оцінити % ЖМ;

Б) охарактеризувати тип відкладання жирової тканини;

В) уточнити інтенсивність і тривалість наростання МТ;

Г) виявити родинний анамнез, у тому числі щодо цукрового діабету, серцево-судинних та онкологічних захворювань;

Д) з'ясувати наявність і характер супутніх патологічних станів, у тому числі гормонально зумовлених;

Є) виявити протипоказання до лікування надлМТ на цей час.

Оцінка % ЖМ пацієнта

Визначення % ЖМ виконують згідно з рекомендаціями ВООЗ (2010 р.) (табл. 3).

У разі виявлення у пацієнта високого і дуже високого рівня % ЖМ призначають додаткові обстеження, серед яких, зокрема:

– вимірювання АТ;
– електрокардіографія;
– експрес-аналіз рівня глюкози капілярної крові;
– визначення рівня холестерину та його фракцій у сироватці крові;
– визначення рівня гама-глютамілтрансферази;
– консультація кардіолога;
– консультація ендокринолога;
– консультація фахівців Центру корекції ваги.

Характеристика типу відкладення жирової тканини

Лікар орієнтується на результати вимірювання ОТ, ОС, розрахунок індексу ОТ/ОС у долікарському кабінеті.

По-перше, якщо у пацієнта-чоловіка ОТ>93 см чи/або ОТ/ОС>1,00, а у жінки >79 см чи/або ОТ/ОС>0,84, незалежно від рівня ІМТ чи % ЖМ у повному обсязі слід призначити обстеження, зазначені вище.

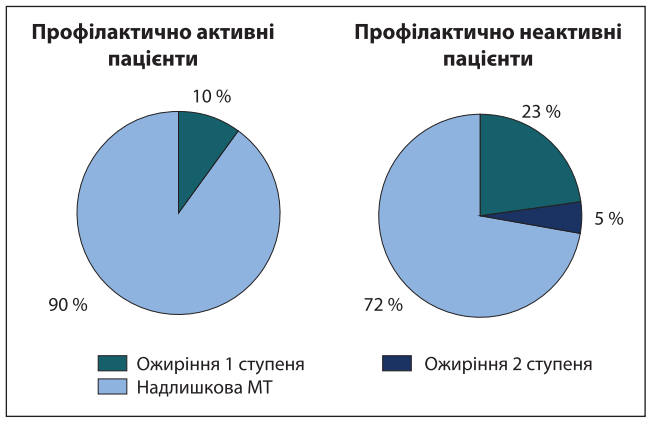


Рис. 8. Характеристика профілактичної активності пацієнтів

Уточнення інтенсивності і тривалості наростання МТ

Якщо пацієнт скаржиться на збільшення МТ на 5 кг і більше протягом останніх 6 місяців (незалежно від рівня ІМТ) та на неефективність вжитих перед цим заходів щодо її зниження, його необхідно консультувати у Центрі корекції ваги і направити на консультацію до ендокринолога.

Оцінка родинного анамнезу

У разі виявлення в родинному анамнезі наявності ОЖ, цукрового діабету, серцево-судинних та онкологічних захворювань пацієнтові необхідна консультація ендокринолога та фахівців Центру корекції ваги – навіть при рівні% ЖМ і ОТ, що відповідають помірному ризику.

Оцінка наявності та характеру супутніх патологічних станів

За наявності у пацієнта хронічної серцево-судинної патології, цукрового діабету або порушеної толерантності до глюкози, дисліпідемії його обов'язково направляють на консультацію до Центру корекції ваги – навіть при рівні % ЖМ і ОТ, що відповідають нормальним значенням або помірному ризику.

За наявності у пацієнта жовчнокам'яної хвороби, деформуючого остеоартрозу, хронічної венозної недостатності його обов'язково направляють на консультацію до фахівців Центру корекції ваги, навіть якщо рівні % ЖМ і ОТ відповідають помірному ризику.

Згідно із результатами дослідження провокуючих факторів надлМТ серед міського населення **особам із нМТ також можна запропонувати консультацію фахівців Центру корекції ваги у разі якщо:**

– пацієнт – жінка після вагітності та закінчення грудного вигодовування; штучного переривання вагітності;

– інший фахівець рекомендував пацієнтові прийом транквілізаторів, трициклічних антидепресантів, гестагенів, кортикостероїдів;

– пацієнт повідомляє про наявність стресових ситуацій;

– у відвідувача поліклінічного закладу планується чи відбулися зміни місця роботи та способу життя, у тому числі вихід на пенсію.

Виявлення протипоказань до лікування надлМТ на сьогодні

Тимчасові протипоказання:

– вагітність;
– лактація;
– некомпенсовані психічні захворювання;
– некомпенсовані соматичні захворювання;
– загострення жовчнокам'яної хвороби;
– загострення хронічного панкреатиту.

Таких хворих направляють до відповідних фахівців, а також на консультацію до Центру корекції ваги, обов'язково зазначивши в амбулаторній карті діагноз та наявність протипоказань.

Завдання лікаря-ендокринолога поліклінічного закладу

1. Визначення гормонально зумовлених причин надлМТ.
2. Вибір тактики лікування, її коригування в динаміці.

Обстеження хворого із надлМТ різного ступеня лікарем-ендокринологом має передбачати визначення рівня:

– інсуліну натщесерце;
– кортизолу сечі;
– глікозильованого гемоглобіну;
– глюкози на тлі стандартного глюкозотолерантного тесту (0-120 хв);
– лютеїнізуючого, фолікулостимулюючого гормона, пролактину, естрадіолу, тестостерону, тиреотропного гормона, вільного тироксину (за показаннями).

За показаннями також рекомендовано проведення рентгенографії черепа, магнітно-резонансної томографії.

У разі діагностування хронічної ендокринної патології тактика лікування має відповідати загальноприйнятим стандартам.

Таблиця 3. **Характеристика рівня % ЖМ з урахуванням статі (за даними ВООЗ, 2010 р.)**

Стать	Недостатній	Оптимальний	Високий	Дуже високий
Чоловіки	<10	10-19,9	20-24,9	>25
Жінки	<20	20-29,9	30-34,9	>35

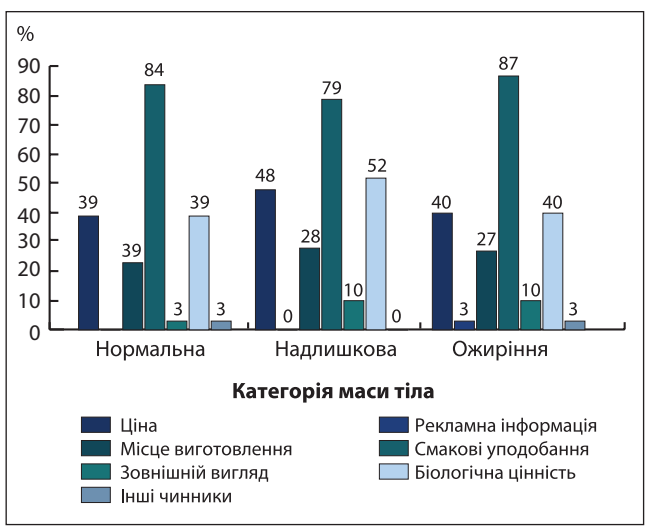


Рис. 6. Пріоритети обстежених осіб у виборі продуктів харчування

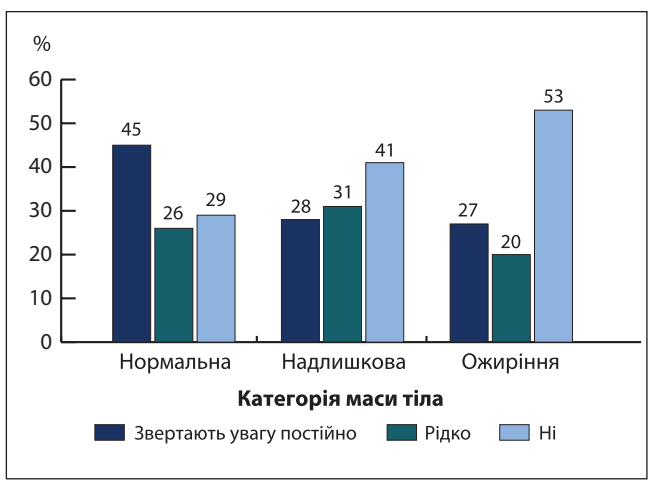


Рис. 7. Факт зацікавленості в отриманні інформації про харчову цінність продукту, вказану на етикетках, в учасників дослідження м. Харкова

Продовження на стор. 44.

Н.О. Кравчун, д.мед.н., професор, **К.В. Місюра,** к.мед.н.,
ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

Надлишкова маса тіла та ожиріння: стан проблеми, супутні захворювання, профілактичні заходи

Продовження. Початок на стор. 40.

Незалежно від наявності чи відсутності хронічної ендокринної патології пацієнта із надлМТ обов'язково консультують фахівці Центру корекції ваги!

Роль Центру корекції ваги поліклінічного закладу – профілактичне консультування (групове або індивідуальне) пацієнтів, яке має включати:

– інформування;

– формування мотивації, активного ставлення до корекції надлМТ;

– навчання навичкам самоконтролю харчової поведінки та вмінню складати раціони добового харчування;

– консультування психологом, дієтологом (за необхідності);

– динамічне спостереження за ефективністю та безпечністю лікування.

Перший етап надання допомоги – оцінка моделі профілактичної поведінки (оцінка готовності хворого до терапії).

Мета – з'ясувати (за допомогою методу анкетування):

– причини, що спонукали звернутися до Центру корекції ваги;

– факти спроби зниження ваги в минулому, їх характер та результат;

– розуміння пацієнтом причин виникнення надлишку ваги різного ступеня та його ускладнень;

– чи згоден пацієнт на тривале лікування з обов'язковою відмовою назавжди від усталених звичок і способу життя;

– готовність родини й оточуючих підтримувати пацієнта у повсякденному житті.

Світовий досвід засвідчує, що прогнозований успіх у зниженні надлМТ частіше спостерігається у пацієнтів з активним ставленням до свого здоров'я і які мають бажання до оздоровлення, але відчувають потребу в медичній допомозі (модель усвідомленої потреби в медичній допомозі).

У ході дослідження, проведеного в Інституті проблем ендокринної патології, було охарактеризовано деякі аспекти профілактичної поведінки міського населення України на прикладі м. Харкова. Так, було виявлено, що:

– самостійно за медичною допомогою з приводу надлМТ звертаються лише 8% усіх, хто цього потребує;

– населення із надлМТ в 2,6 раза частіше звертається за медичною допомогою, ніж особи, які мають ОЖ (рис. 8);

– профілактична активність щодо нормалізації МТ у жінок у 12 разів вища порівняно з чоловіками;

– найменша профілактична активність спостерігається серед таких соціальних груп міського населення, як пенсіонери, робітники та приватні підприємці;

– менш ніж 50% пацієнтів згодні на лікування понад півроку, решта хотіли б скинути зайву вагу за 2-3 місяці без постійного дотримання рекомендацій стосовно змін способу життя;

– понад 84% осіб із надлМТ різного ступеня не мають навичок самоконтролю харчової поведінки і не вміють правильно складати раціон добового харчування.

Таким чином, на сьогодні одними з основних завдань поліклінічних закладів, насамперед такого їх підрозділу, як Центр корекції ваги, мають стати: покращення інформованості населення України щодо принципів здорового харчування; формування у нього мотивації, активного ставлення до корекції надлМТ; навчання навичкам самоконтролю харчової поведінки – що і як слід виконувати на наступних етапах надання допомоги в центрах корекції ваги.

Профілактичне консультування щодо вищезазначених аспектів можна проводити як в індивідуальній, так і в груповій формах.

Із пацієнтами з хронічною ендокринною патологією, гострими захворюваннями або хронічною патологією у стадії загострення/декомпенсації заняття слід проводити тільки в індивідуальній формі.

За наявності у пацієнтів порушення когнітивних функцій профілактичне консультування також рекомендовано проводити і для членів сім'ї.

Другий етап надання допомоги: 1) консультування пацієнтів щодо принципів раціонального харчування, 2) розробка індивідуальних дієтичних і медикаментозних рекомендацій (якщо можливо, за участю лікаря-дієтолога), типу рухового режиму та програми фізичного навантаження (разом із медперсоналом кабінету лікувальної фізкультури); 3) за необхідності – організація надання пацієнту допомоги психотерапевтом.

Третій етап надання допомоги. На підставі досвіду Інституту проблем ендокринної патології раціональним є контроль у динаміці ефективності лікування у терміни 3, 5, 6, 9 і 12 міс від його початку.

Необхідні обстеження:

– загальні аналізи крові та сечі;

– уміст у сироватці крові натще: 1) цукру; 2) креатиніну та сечовини; 3) сечової кислоти; 4) білків та ліпідів різних фракцій;

– БІА;

– електрокардіографія (обов'язково на кожному з етапів у осіб віком старше 45 років; у молодших пацієнтів – за показаннями);

– УЗД органів черевної порожнини – 1 раз на півроку;

– консультація невролога, кардіолога, ендокринолога (за необхідності).

Терміни дослідження 3-6 міс, як правило, припадають на етап «вагового плато». Досвід свідчить про те, що саме на цьому етапі пацієнтові вкрай необхідне професійне консультування, у тому числі надання психологічної допомоги.

Щоразу під час кожного етапу консультування пацієнта в Центрі корекції ваги йому видають копію Карти пацієнта Центру корекції з індивідуально розробленими дієтичними рекомендаціями, планом фізичних навантажень та за необхідності – з медикаментозним лікуванням.

Обсяг допомоги особам із нМТ, які звернулися для консультації до Центру корекції ваги, включає профілактичне консультування щодо основних принципів раціонального харчування та профілактики аліментарно зумовленої патології.

Обсяг допомоги, який має отримати хворий у разі наявності протипоказань до лікування на базі Центру корекції ваги, включає індивідуально розроблені дієтичні рекомендації, спрямовані на стабілізацію МТ. У процесі динамічного спостереження в індивідуальному порядку вирішують питання про можливість і необхідність подальшого лікування.

Матеріально-технічне і методичне оснащення кабінету Центру корекції ваги:

1) Тонометр, глюкометр, ваги, ростомір, сантиметрова смужка, БІА (за наявності).

2) Наочні матеріали, у тому числі для розповсюдження серед відвідувачів занять.

3) Реєстраційно-облікові форми та журнал обліку відвідувачів.

4) План занять.

Ефективним можна вважати надання амбулаторної допомоги населенню з надлМТ, якщо спостерігається:

– зменшення МТ пацієнтів на 5-15% та її стабілізація підтримувальним лікуванням (консультуванням);

– закріплення мотивації у пацієнта, що контроль надлМТ – це не курс лікування, а новий спосіб життя, повсякденна здорова харчова поведінка.

Упродовж останніх років проблема надлМТ набуває дедалі більшого значення. У цій ситуації очевидна необхідність розробки ефективної стратегії профілактики та лікування ОЖ і попереднього його стану – надлМТ з урахуванням сучасних поглядів на розвиток і прогресування цієї патології.

Застосування багаторічного світового досвіду у вирішенні проблеми ОЖ у сучасних українських реаліях сприятиме поліпшенню якості та підвищенню ефективності надання медичної допомоги населенню з надлМТ.

Література

1. WHO, 2015. URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/.
2. Горман К. Пять скрытых опасностей ожирения [Текст] / К. Горман // В мире науки. – 2012. – № 10. – С. 82-83.
3. Гуліч М.П. Раціональне харчування та здоровий спосіб життя – основні чинники збереження здоров'я населення [Текст] / М. П. Гуліч // Пробл. старения и долголетия. – 2011. – № 2. – С. 128-132.
4. Методичні рекомендації з приводу консультування пацієнтів щодо основних засад здорового харчування (згідно з наказом МОЗ України № 16 від 14.01.2013 р.) // Междунар. эндокринол. журн. – 2013. – № 5 (53). – С. 138-147.
5. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме [Текст] / Г. Селье. – М.: Медгиз, 1960. – 56 с.
6. Дедов И.И. Проблема ожирения: от синдрома к заболеванию [Текст] / И.И. Дедов // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 1. – С. 2-4.
7. Аметов А.С. Ожирение – эпидемия 21 века [Текст] / А.С. Аметов // Терапевт. арх. – 2002. – № 10. – С. 5-7.
8. Турченко Н.М. Ожирение: современный взгляд на проблему [Текст] / Н.М. Турченко, С.Ю. Турченко // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 4 (42). – С. 39-45.
9. Дедов И.И. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты [Текст] / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М.: Мед. информ. агентство, 2006. – 456 с.
10. Потемкин В.В. Роль наследственных факторов в развитии ожирения у женщин (клинико-генеалогический анализ) [Текст] / В.В. Потемкин, С.Ю. Троицкая, Е.А. Федотова // Рос. мед. журн. – 2004. – № 4. – С. 8-9.
11. Лобыкина Е.Н. Организация профилактики и лечения ожирения и избыточной массы тела взрослого населения крупного промышленного центра [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.33 / Е.Н. Лобыкина. – Новокузнецк, 2009. – 331 с.
12. WHO. Obesity: Preventing and managing the Global Epidemic [Електронний ресурс]: Report of a WHO Consultation on Obesity. – Geneva, 3-5 june 1997. – Режим доступу: http: // www. who. int / nutrition / puplications / obesity – executive – summory / pdf.
13. Collins P. Drug treatment of obesity: from past failures to future successes? [Text] / P. Collins, G. Williams // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2001. – Vol. 51. – P. 13-25.
14. Bray G. Dietary fat intake does affect obesity! [Text] / G. Bray, B. Popkin // Am. J. Clin. Nutr. – 1998. – Vol. 68. – № 6. – P. 1157-1173.
15. Philipson T. The world-wide growth in obesity: an economic research agenda [Text] / T. Philipson // Health Economics. – 2001. – Vol. 10. – P. 1-7.
16. Romero-Corral A. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies [Text] / Romero-Corral A., Victor M. Montori, Virend K. Somers, et al. // The Lancet. – 2006. – Vol. 368. – P. 666-678.
17. Hainer V. Obesity Paradox Does Exist [Text] / V. Hainer, I. Aldhoon-Hainerova // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36, Suppl. 2. – P. 276-281.
18. The obesity paradox in chronic disease: facts and numbers [Text] / M. Lainscak, S. von Haehling, W. Doehner, S.D. Anker // J. Cachexia Sarcopenia Muscle. – 2012. – Vol. 3. – P. 1-4.
19. Мартиросов Э.Г. Технологии и методы определения состава тела человека [Текст] / Э.Г. Мартиросов, Д.В. Николаев, С.Г. Руднев. – М.: Наука, 2006. – 256 с.
20. Биоимпедансный анализ состава тела человека [Текст] / Д.В. Николаев, А.В. Смирнов, И.Г. Бобринская [и др.]. – М.: Наука, 2009. – 392 с.
21. Трушкина И.В. Оценка структуры тела у пациентов с различной степенью избытка веса [Текст] / И.В. Трушкина, Г.П. Филиппов, И.В. Леонтьева // Сибирский мед. журн. – 2010. – Т. 25. – № 3-1. – С. 38-44.
22. Ковалева О.Н. Особенности антигипертензивной терапии у пациентов с ожирением [Електронний ресурс] / О.Н. Ковалева, С.А. Шаповалова, И.В. Шоп // Артериальная гипертензия. – 2008. – № 1 (1). – Режим доступу: www. mif-ua. com / archive / article / 4117.
23. Влияние типа ожирения у женщин на уровни глюкозы и инсулина в крови в динамике перорального теста на толерантность к глюкозе [Текст] / Б.Б. Пинхасов, В.Г. Селятицкая, Ю.П. Шорин [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9. – С. 279-282.
24. General and abdominal adiposity and riskof death in Europe [Text] / T. Pischon, H. Boeing, K. Hoffmann [et al.] // N. Engl J. Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 2105-2120.
25. Close correlation of intra-abdominal fat accumulation to hypertension in obese women [Text] / H. Kanai, V. Matsuzawa, K. Kotani [et al.] // Hypertension. – 1990. – Vol. 16. – P. 484-490.
26. The Heart and Lung in Obesity [Text] / J.K. Alexander [et al.] // Armonk N.J.: Futura Publishing Compane. – 1998. – P. 213-238.
27. Central obesity and coronary heart disease in men [Text] / R.P. Donahue, R.D. Abbot, E. Bloom [et al.] // Lancet. – 1987. – Vol. 1. – P. 821-824.
28. Associations of general population obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Healthy Study [Text] / A.R. Folson, L.H. Kushi, K.E. Anderson [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 2117-2128.
29. Bogaard J. Waist circumference and body composition in relation to all-cause mortality in middleaged men and women [Text] / J. Bogaard, T.I. Fredriksen // Int. J. Obes. (Lond). – 2005. – Vol. 29. – P. 718-784.
30. A prospective study of adiposity and all-cause mortality: the Malmo Dret and Cancer Study [Text] / P.H. Lahmann, L. Lissner, B. Gullberg [et al.] // Obes. Res. – 2002. – Vol. 10. – P. 316-369.
31. Влияние типа ожирения у женщин на уровни глюкозы и инсулина в крови в динамике перорального теста на толерантность к глюкозе [Текст] / Б.Б. Пинхасов, В.Г. Селятицкая, Ю.П. Шорин [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9. – С. 279-282.
32. Berg A.H. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease [Text] / A.H. Berg, P.E. Scherer // Circ. Res. – 2005. – Vol. 96. – P. 939-949.
33. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies [Text] / A. Romero-Corral, V.M. Montori, V.K. Somers [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 368. – P. 666-678.
34. Calle E.E. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms [Text] / E.E. Calle, S.R. Kaak // Nat. Rev. Cancer. – 2004. – Vol. 4. – P. 579-591.
35. Standl E. Defending the Con Side: Obesity paradox Does Not Exist [Text] / E. Standl, M. Erbach, O. Schnell // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36 (2). – P. S286.
36. For the Health ABC Study. Low subcutaneous thigh fat is a risk factor for unfavorable glucose and lipid levels, independently of high abdominal fat: the Health ABC Study [Text] / M.B. Snijder, M. Visser, J.M. Dekker [et al.] // Diabetologia. – 2005. – Vol. 48. – P. 301-308.
37. Peripheral adiposity exhibits an independent dominant antiatherogenic effect in elderly women [Text] / L.B. Tanko, V.Z. Bagger, K.M. P. Alexandersen [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1626-1631.
38. Contribution of total and regional fat mass to risk of cardiovascular disease in older women [Text] / R.E. Van Polt, E.M. Evans, K.D. Schechman [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 282. – P. E1023-E1028.
39. What aspects of body fat are particular hazardous and how do we measure them [Text] / M.B. Snijder, R.M. Van Dam, M. Visser M. [et al.] // Int. J. Epidemiol. – 2006. – Vol. 35. – P. 83-92.
40. Frain K.N. Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux [Text] / K.N. Frain // Diabetologia. – 2002. – Vol. 45. – P. 1201-1210.
41. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys [Text] / K. Hotta [et al.] // Diabetes. – 2001. – Vol. 50. – P. 1126-1133.
42. Hu F.B. Obesity and mortality: watch your waist, not just your weight [Text] / F.B. Hu // Arch. Intern. Med. – 2007. – Vol. 167. – P. 875-876.
43. Tsend C.H. Waist-to-height ratio is independently and better associated with urinary albumin excretion rate than waist circumference or waist-to-hip ratio in chins adult type 2 diabetes women bat not men [Text] / C.H. Tsend // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 2249-2251.
44. Weight, shape and mortality risk in older person: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death [Text] /
45. Price G.M., Uany R., Breeze E. [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2006. – Vol. 84. – P. 449-490.
46. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality: sixteen years of follow-up in the US women [Text] / C. Zhand, K.M. Rexrode, R.M. Van Dam [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 1658-1667.
47. Tracking of overweight status from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study [Text] / P. Deshmukh-Taskar [et al.] // Europ. J. Clin. Nutr. – 2006. – Vol. 60. – P. 48-57.
48. Grundy S.M. Does a diagnosis of metabolic syndrome have a value in clinical practice? [Text] / S.M. Grundy // Am. J. Clin. Nutr. – 2006. – Vol. 83. P. 1248-1251.
49. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ и стратегии ее решения [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/74747/E90711R.pdf.

О.В. Швец, главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Диетология»

Кофеин и кофеиносодержащие напитки – возможная польза при разумном употреблении

О.В. Швец

Чай, кофе и другие напитки с кофеином ежедневно употребляются более чем 90% взрослых людей в разных странах мира. Сам кофеин (1,3,7-триметилксантин) является широко распространенным в природе растительным алкалоидом. Он считается самой используемой фармакологически активной субстанцией на Земле.

Наиболее обширные данные о влиянии кофеина на здоровье были получены из исследований, в которых большие группы людей сами сообщали об уровне употребления кофеиносодержащих напитков. Далее изучалась связь потребления с частой различных заболеваний, позитивными и негативными влияниями на здоровье. Такой подход неизбежно связан со сложностями трактовки, поскольку кроме кофеина на различные физиологические процессы могут влиять и множество других веществ, попадающих в организм с продуктами, напитками, вдыхаемым воздухом и т.д.

Тем не менее собранная в разных странах мира информация установила влияние употребления кофеиносодержащих напитков на нейропсихологическую сферу человека, его сердечно-сосудистую, эндокринную и пищеварительную системы. Особенности этого влияния могут быть связаны с генетическими, возрастными, половыми факторами, с приемом лекарственных препаратов и воздействием других факторов окружающей среды.

Потребление напитков, содержащих кофеин

Безопасный уровень потребления

Для большинства взрослых людей употребление 400 мг кофеина в день признается безопасным в течение последних десятилетий [1]. Последнее научное обоснование безопасных уровней потребления кофеина сформулировано и опубликовано экспертами Европейской администрации по пищевой безопасности (EFSA) в 2015 году [2].

Существуют убедительные научные доказательства того, что здоровый взрослый человек одномоментно может потребить 200 мг кофеина без каких-либо отрицательных эффектов для собственного здоровья. В то же время, беременным женщинам EFSA рекомендует ограничить употребление кофеина менее 200 мг в день [2].

Для представления этих количеств в виде привычных нам напитков сообщим, что в чашке натурального фильтрованного кофе содержится 90 мг кофеина и половина этого количества – в чашке черного чая. В обычной упаковке энергетического напитка (250 мл) немного меньше кофеина (82 мг), чем в чашке (200 мл) растворимого кофе (90 мг). Более подробно о содержании кофеина в различных напитках и продуктах можно узнать из таблицы 1.

Информация об уровне потребления кофеина

К сожалению, современная и объективная информация об уровнях потребления таких напитков доступна не во всех странах. Тем не менее, например, в США более 150 млн людей пьют кофе ежедневно, что относит его в разряд важных факторов, влияющих на здоровье. Средний уровень употребления кофе в США составляет около двух чашек (чашкой в США принято считать объем, соответствующий 240 мл), что эквивалентно 280 мг кофеина в день. Людей, выпивающих четыре или более чашек кофе в день (>560 мг кофеина в сутки), относят в группу высокого потребления кофе. Мужчины потребляют больше кофе в сравнении с женщинами. Этот напиток доминирует над чаем в развитых странах, особенно в Европе (кроме Англии и Ирландии), Австралии и Северной Америке. Развитые страны потребляют более 70% всего кофе [3], выпиваемого в мире (рис. 1).

В развивающихся странах люди предпочитают чай кофе (более 75% мирового потребления чая), особенно это касается стран Латинской Америки и Азии. Чай уступает только воде по уровню потребления населением Земли и в три раза превосходит кофе [3].

Безалкогольные газированные напитки, содержащие кофеин, являются другим значительным источником кофеина, особенно для детей, подростков и молодежи. На рынке представлены сотни различных брендов, производящих напитки, которые содержат кофеин. Для здоровых детей употребление «небольших» количеств кофеина не представляет опасности [4]. Под «небольшими» количествами, к примеру, в Канаде понимают 2,5 мг на кг массы тела ребенка [5].

В таблице 1 приведено содержание кофеина в распространенных и популярных напитках и продуктах.

Активные вещества и их превращения в организме

Всасывание кофеина интенсивно и быстро происходит в пищеварительном канале. После этого ферменты печени, относящиеся к системе цитохрома P450 1A2 (CYP1A2), осуществляют деметилирование кофеина. Дефекты фермента CYP1A2 приводят удлинению периода полувыведения кофеина и пролонгации его

Таблица 1. **Содержание кофеина в популярных продуктах и напитках**

Напиток или продукт	Размер порции	Содержание кофеина, мг
Кофе		
Сваренный в турке	200 мл	114
Фильтрованный	200 мл	152
Фильтрованный без кофеина	200 мл	3
Растворимый	200 мл	90
Растворимый без кофеина	200 мл	4
Эспрессо	50 мл	60
Эспрессо без кофеина	50 мл	8,5
Кофе латте	200 мл	30
Капуччино	200 мл	25-50
Чай		
Черный листовой или в пакетиках	200 мл	30
Зеленый чай	200 мл	25
Растворимый чай	200 мл	13
Чай без кофеина	200 мл	0
Холодный чай	200 мл	17
Холодный чай без кофеина	200 мл	<4
Травяной чай	200 мл	0
Шоколадные напитки		
Шоколадное молоко	200 мл	7
Шоколадные кондитерские изделия		
Шоколадный торт	100 г	7,5
Шоколадное печенье	100 г	6,7
Шоколадный пудинг	150 г	9,3
Шоколадный сироп	30 г	5
Мороженое		
Кофейное мороженое	200 г	50
Безалкогольные напитки/энергетические напитки		
Кока-кола	330 мл	43
Кока-кола диетическая	330 мл	43
Спрайт	330 мл	0
Рэд булл	250 мл	82

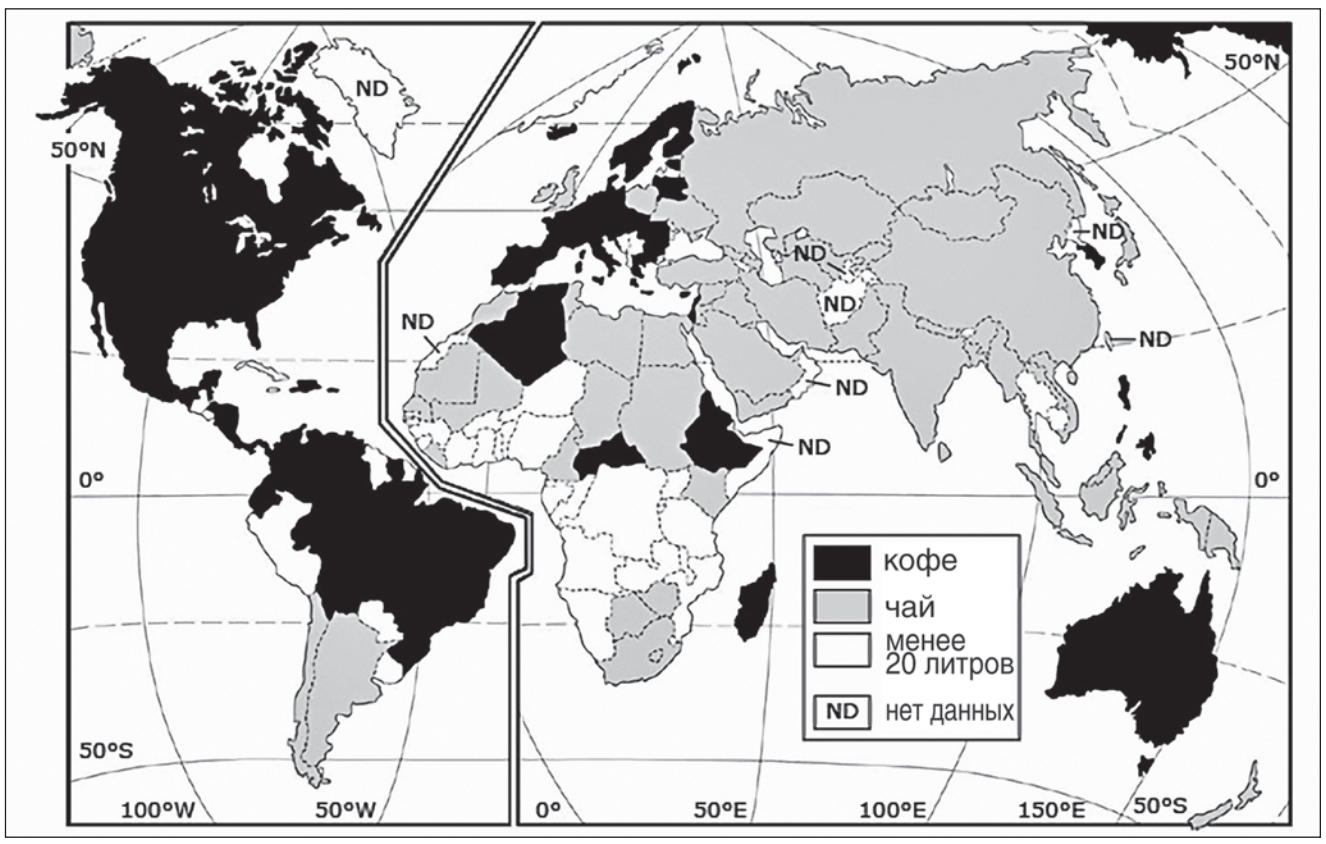


Рис. 1. Страны, где чай и кофе были лидирующими напитками в 1994-1996 годах. Потребление в литрах; страны с потреблением менее 20 литров чая и кофе в год на одного человек исключены. Данные Организации продуктов питания и сельского хозяйства ООН (2001 г.)

эффектов [6]. Генетический полиморфизм, влияющий на пути метаболизма с участием CYP1A2, может частично объяснять противоречивость исследований влияния кофеина на здоровье человека.

Кофеин является антагонистом рецепторов аденозина в центральной и периферической нервной системе, таким образом, он стимулирует продукцию нейромедиаторов с выраженными возбуждающими свойствами [7].

Кроме кофеина в кофе и чае содержатся и другие компоненты, способные оказывать влияние на физиологические механизмы в организме человека. Среди достаточно изученных веществ можно выделить следующие.

• Хлорогеновая кислота, входящая в состав кофе и черного чая, повышает концентрацию гомоцистеина в плазме крови [8]. Кроме того, полифенолы кофе, такие как кофеиновая кислота и хлорогеновая кислота, способны предотвращать канцерогенез путем влияния на синтез белков, угнетающих рост опухолей [9].

Продолжение на стр. 46.

О.В. Швец, главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Диетология»

Кофеин и кофеиносодержащие напитки – возможная польза при разумном употреблении

Продолжение. Начало на стр. 45.

• Дитерпеноиды, обнаруживаемые в нефильтрованном кофе, имеют неблагоприятное влияние на обмен жиров, повышая в плазме крови уровень атерогенных липопротеинов низкой плотности и снижая содержание полезных липопротеинов высокой плотности [10].

• Экспериментальные исследования на клеточном материале из печени крыс показали, что кофе стимулирует выработку антитоксических ферментов (например, глутатион-S-трансферазы), защищая ткани от повреждения [11].

• Неустановленные компоненты кофе, скорее всего, не кофеин, активируют симпатическую нервную систему и способны вызывать повышение артериального давления [12]. Этот эффект непродолжителен и отмечается у людей, которые изредка употребляют кофе. У них также может отмечаться повышение давления даже при потреблении кофе без кофеина.

• В кофе, какао и чае присутствуют также некоторые другие антиоксиданты, специфическая активность которых варьирует в широких пределах, они могут обусловливать разнообразные позитивные эффекты для организма [13]. Антиоксиданты в основном проходят неизмененными через кофейные фильтры.

Фармакологические эффекты лекарственных средств, содержащих кофеин, изучались в сотнях серьезных клинических исследований. Учитывая, что его количество в таких препаратах колеблется от 100 до 200 мг, доза, поступающая в организм человека с обычными продуктами и напитками, является аналогичной. Таким образом, результаты, полученные в исследованиях лекарственных препаратов, могут быть экстраполированы на людей, ежедневно выпивающих существенное количество напитков, содержащих кофеин. Кроме того, проводились исследования влияния систематического потребления продуктов питания и напитков. Результаты, полученные в таких наблюдениях для различных органов и систем организма, приведены ниже в виде дайджеста. Следует отметить, что не все аспекты влияния кофеина сегодня окончательно установлены, и у ученых остается широкое поле для дальнейшего изучения этого растительного алкалоида, стимулирующего многие физиологические функции организма человека.

Специфические физиологические эффекты кофеина

Влияние на нервную систему и высшую нервную деятельность

Существуют определенные противоречия в результатах исследований кофеина, отмечается его доказанный эффект в отношении способности человека к усвоению знаний и улучшения настроения, включая кратковременную и длительную стимуляцию. Однако ученые сообщают о том, что подобные эффекты сильно варьируют в различных группах людей (например, в разном возрасте или при наличии сопутствующих заболеваний), а также существенно меняются в зависимости от дозы и длительности применения [14].

Бдительность. Употребление кофеина приводит к стимуляции внимания, мобилизации умственной энергии и способности к концентрации, особенно в состоянии усталости и во время работы в ночное время. Очевидно, что это основная причина регулярного потребления кофеина людьми. Кофеиносодержащие напитки и продукты способны облегчать последствия, связанные с недостаточным сном, в том числе влияя на ряд умственных функций. Метаанализ 13 рандомизированных исследований, включавший людей с нарушениями сна из-за длительных перелетов или посменной работы, установил позитивное влияние употребления кофеина на формулировку мыслей, обоснование, память, ориентацию, внимание и осмысление в сравнении с плацебо [15]. Стоит отметить, что вопреки ранее бытовавшему мнению, эти эффекты никоим образом не связаны с «синдромом отмены», то есть при отказе от кофеина перечисленные параметры не ухудшают своих показателей.

Головная боль. Кофеин может оказывать прямо противоположные эффекты в отношении этой широко распространенной проблемы.

С одной стороны, давно известно, что он имеет обезболивающее действие, благодаря чему широко используется для лечения головной боли, как самостоятельно, так и в комбинации с другими лекарственными средствами. Анализ высокодоказательных клинических исследований демонстрирует хороший обезболивающий эффект от использования комбинированных препаратов с кофеином (ацетилсалициловая кислота, парацетамол и кофеин) при спастической головной боли и/или мигрени в сравнении с применением только парацетамола или низких доз ибупрофена [16].

С другой стороны, привычное длительное употребление кофеина может быть связано с хронической мигренью. Сравнение людей, постоянно находящихся под влиянием кофеина, и лиц, избегающих потребления соответствующих продуктов и напитков, показывает, что у первых относительный риск появления мигрени в 2,9 раза выше, чем у вторых [17].

Эта противоречивая информация не позволяет сделать однозначный вывод в пользу или против употребления кофеина. В любом случае людям, страдающим головной болью, нужно приложить усилия для выяснения ее причин и относиться к потреблению кофеина с осторожностью.

Болезнь Паркинсона. Связь риска возникновения болезни Паркинсона с употреблением чая и кофе была предметом изучения в нескольких серьезных исследованиях. Обобщенные результаты свидетельствуют о том, что потребление этих напитков приводит к уменьшению вероятности заболевания, причем этот эффект является дозозависимым [18]. При этом конкретные защитные механизмы пока остаются невыясненными.

Такой очевидный протективный эффект не наблюдается у женщин, принимающих заместительную гормональную терапию, после прекращения менструаций. У таких женщин, по-видимому, кофеин может увеличивать вероятность болезни Паркинсона из-за своего взаимодействия с гормональными препаратами [19]. В исследовании здоровья медсестер высокое потребление кофе (более шести чашек в день) было связано с четырехкратным увеличением риска у женщин, принимающих гормоны.

Болезнь Альцгеймера. К сожалению, масштабных исследований взаимосвязи употребления кофеиносодержащих продуктов и напитков с частотой болезни Альцгеймера до сегодняшнего дня проведено не было. Однако в нескольких небольших исследованиях было показано снижение риска развития этого заболевания на 30% у людей, постоянно употребляющих кофе в сравнении с «кофейными абстинентами» [20]. Кроме того, лабораторные животные, в пищу которых добавляют кофеин, демонстрируют более низкий риск и медленное прогрессирование болезни Альцгеймера [21].

Психиатрические эффекты. Влияние кофеина связано с широким спектром психиатрических симптомов. В то же время веских доказательств причинно-следственной связи пока не существует. Сразу после приема существенных количеств кофеина может наблюдаться тревога, нервозность, бессонница, раздражительность у здоровых субъектов. Пациенты, у которых в истории отмечались тревожные состояния, более подвержены таким эффектам кофеина [22]. Исследование 3600 взрослых близнецов, проведенное в США, продемонстрировало, что прием кофеина связан с увеличением общей распространенности тревожных состояний, депрессий, антисоциального поведения и наркомании, особенно у людей, постоянно выпивающих большие количества кофе (более шести чашек в день) [23]. Однако после коррекции результатов с учетом генетических и экологических факторов ассоциация между психическими расстройствами и кофеином большинством экспертов считается недоказанной.

Интересные результаты получены в популяционном исследовании, включавшем более 50 тыс. женщин, которые не сообщали о случаях депрессии перед началом исследования и также были опрошены для установления частоты депрессии через 10 лет. Оказалось, что увеличение потребления кофе с кофеином дозозависимо уменьшает вероятность появления депрессии [24].

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Взаимосвязь приема кофеина с различными параметрами функций сердца и сосудов является наиболее хорошо изученной. Эта тема заслуживает отдельной публикации. Резюмируя результаты наиболее современных высокодоказательных исследований, можно сказать, что традиционные мнения о негативном влиянии кофеина не подтверждаются.

Например, установлено, что низкое и умеренное потребление кофе (до трех чашек в день) может защищать от возникновения инфаркта миокарда. Также продемонстрировано, что привычные к кофе и чаю субъекты не рискуют заболеть серьезными заболеваниями сердечной мышцы, у них не отмечается достоверного повышения артериального давления и учащения сердечного ритма. Только большие количества кофеина у чувствительных к нему людей могут привести к неблагоприятным последствиям, включая провоцирование нарушений сердечного ритма и кровообращения в сосудах сердца.

Воздействие на обмен веществ и эндокринную систему

Прием кофеина связан с уменьшением риска появления сахарного диабета.

Несмотря на то что кратковременные исследования демонстрируют возможность появления резистентности тканей к инсулину и ухудшение переносимости глюкозы непосредственно после поступления кофеина в организм [25], результаты нескольких масштабных длительных исследований установили, что употребление чая и кофе ассоциируется с улучшением чувствительности к инсулину и лучшим контролем уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом [26].

Достоверные механизмы таких воздействий пока не ясны. Современные гипотезы строятся вокруг следующих моментов:

• увеличение потребления кофе с кофеином приводит к увеличению количества адипонектина – гормона, который снижает устойчивость тканей к инсулину [27];

• кофеин увеличивает транспорт глюкозы в мышечную ткань [28];

• у лабораторных животных установлен рост выработки инсулина и увеличение чувствительности к нему на фоне длительного введения кофеина [29].

Сахарный диабет 2 типа. Многочисленные масштабные исследования в разных странах мира доказали снижение риска этого чрезвычайно распространенного заболевания при увеличении потребления кофе. Аналогичный позитивный эффект отмечался в исследованиях субъектов без диабета, включая тех, кто страдает нарушением толерантности к глюкозе. В то же время защитный эффект кофе в отношение диабета отмечен и для кофе без кофеина. Это позволяет предположить ведущую роль других компонентов кофе. Стоит отметить и то, что существенной разницы в выраженности такого позитивного эффекта при потреблении разных видов кофе (растворимого, фильтрованного, эспрессо и др.) не установлено [30].

Пищеварительная система

Запор. Поскольку кофеин является стимулятором сокращений гладкой мускулатуры, логичным будет предположение, что он должен влиять на опорожнение кишечника. Исследование 1705 женщин с запорами показало умеренное уменьшение их выраженности при потреблении кофе [31]. Однако в том же исследовании было продемонстрировано усугубление запоров при употреблении чая, что, по-видимому, связано с нивелированием эффекта кофеина на гладкие мышцы другими компонентами, которые содержатся в нем.

Цирроз печени. Установлена ассоциация употребления кофе со снижением риска цирроза печени. В метаанализе, включавшем 16 эмпирических исследований, лица, регулярно употребляющие кофе, имеют на 39% меньшую вероятность этого тяжелого заболевания в сравнении с теми, кто воздерживается от кофе [32].

Регулярное употребление кофе также ассоциировано со снижением скорости прогрессирования морфологических изменений в печени при хроническом вирусном гепатите С.

Злокачественные новообразования

До настоящего времени не было продемонстрировано связи между употреблением кофеина и увеличением риска развития рака [33].

Хорошо известно, что кофе и чай содержат много антиоксидантов. Принимая во внимание этот факт, теоретически логичным было бы предполагать уменьшение вероятности возникновение рака при их постоянном употреблении. Тем не менее, с одной стороны, существуют трудности в проведении соответствующих исследований, прежде всего, длительность является основной проблемой, так как для соответствующих выводов нужны десятилетние наблюдения. В систематическом обзоре, опубликованном в этом году, речь идет о противоречивых данных в отношении ассоциации между употреблением зеленого чая и раком пищеварительной системы, предстательной железы, молочной железы, легких, яичников и мочевого пузыря [34].

Добавляет ценность диагнозу

СИНЭВО
медицинская лаборатория

ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

В.В. Галицкая, руководитель эндокринологического направления лабораторной диагностики медицинской лаборатории «Синэво»

Субклинический гипертиреоз: диагностические критерии и принципы лечения

Обзор руководства Европейской тиреоидной ассоциации 2015 года «Diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism»

Продолжение. Начало в номере «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади» № 3 2016

Третий уровень исследования: установить объем необходимого лечения

8. Компьютерная томография без контраста или магнитно-резонансная томография должны быть использованы для оценки компрессии дыхательных путей у пациентов с многоузловым зобом больших размеров и соответствующими симптомами и признаками (1 / +++).

Рекомендации по клинической оценке пациентов с ЭСГ перед началом лечения

Третий уровень исследований: оценить риски, связанные с ЭСГ

9. Электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру и допплеровская эхокардиография рекомендуются с целью оценки сердечного ритма, морфологии сердца и сосудов у отдельных пациентов с 2-й степенью эндогенного субклинического гипертиреоза (ЭСГ) – (то есть у пациентов с нарушениями сердечного ритма, ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью (СН) (1 / + 00).

10. Исследование минеральной плотности костной ткани и, возможно, биохимических маркеров костного обмена должны быть проведены у отдельных пациентов со 2-й степенью ЭСГ (то есть женщины в постменопаузе, пожилые пациенты и больные с факторами риска остеопороза) (1 / + 00).

Рекомендации по ведению пожилых пациентов с ЭСГ и низким или неопределяемым уровнем ТТГ

11. Лечение ЭСГ рекомендуется у пациентов в возрасте старше 65 лет при 2-й степени ЭСГ, чтобы снизить риски, связанные с некомпенсированным ЭСГ 2-й степени (то есть прогрессирование до манифестного гипертиреоза, повышение общей смертности, смертность от ИБС, фибрилляции предсердий, переломы бедра без переломов позвоночника) (1 / ++ 0).

12. Лечение симптоматических и бессимптомных пациентов старше 65 лет с 1-й степенью ЭСГ можно считать оправданным, чтобы предотвратить риск фибрилляции предсердий (2 / + 00). Учитывая потенциальный риск сердечно-сосудистых осложнений, мы считаем, что лечение 1-й степени ЭСГ рекомендуется у пациентов старше 65 лет, с сопутствующими заболеваниями сердца, сахарным диабетом, почечной недостаточностью, предыдущим инсультом или транзиторными ишемическими атаками, дилатацией левого предсердия, факторами риска развития инсульта, СН, ИБС, заболеваниями клапанов сердца, патологиями коронарных или периферических артерий (2 / + 00).

Рекомендации по ведению молодых пациентов с ЭСГ и низким или неопределяемым уровнем ТТГ

13. Мы рекомендуем лечение пациентов моложе 65 лет со 2-й степенью ЭСГ при стойком снижении тиреотропного гормона (ТТГ) и/или симптомами избытка гормона щитовидной железы, особенно если упорно определяются антитела к рецепторам ТТГ (АТ-рТТГ) и/или повышен захват радиофармпрепарата по данным сцинтиграфии щитовидной железы(2 / + 00). Лечение ЭСГ может улучшить качество жизни и снизить высокий риск прогрессирования заболевания у этих пациентов. Пациентам с симптомами тиреотоксикоза могут быть назначены селективные β-блокаторы и/или использованы методы лечения, направленные на щитовидную железу (2 / + 00). Доза β-блокатора определяется частотой сердечных сокращений (2/++0).

14. Мы рекомендуем лечение больных с 2-й степенью ЭСГ у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска или сопутствующими заболеваниями (1 / + 00).

15. Лечение ЭСГ у молодых бессимптомных пациентов с низким, но определяемым ТТГ (1-я степень ЭСГ) не рекомендуется (нет доказательств о преимуществах лечения; 2 / + 00). Эти пациенты должны наблюдаться из-за низкого риска прогрессирования до манифестного гипертиреоза, возможности спонтанной ремиссии ЭСГ и слабой доказательной базы о неблагоприятных исходах для здоровья в этой группе лиц.

16. Наблюдение рекомендуется пациентам с 1-й степенью ЭСГ при отсутствии ультразвуковых и сцинтиграфических признаков патологии щитовидной железы, нормальной частотой сердечного ритма по данным ЭКГ, нормальной плотностью костной ткани и при отсутствии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза (1 / + 00).

17. ТТГ, $свТ_4$, $общТ_3$ или $свТ_3$ должны быть оценены каждые 6-12 месяцев у пациентов с ЭСГ, которые не получают лечение, или в случае появления симптоматики (1 / + 00).

Рекомендации по лечению ЭСГ в соответствии с этиологией

18. Тиреостатические препараты должны быть средством первого выбора у молодых пациентов с болезнью Грейвса и 2-й степенью ЭСГ и у больных старше 65 лет с болезнью Грейвса и 1-й степенью ЭСГ, потому что ремиссия ЭСГ после 12-18 месяцев лечения тиреостатическими препаратами достигает 40-50% (1 / + 00). Терапия радиоактивным йодом показана, если есть непереносимость тиреостатических препаратов, в случае рецидива заболевания и у пациентов с заболеваниями сердца (1 / + 00).

19. Лечение тиреостатическими препаратами или радиоактивным йодом рекомендуется пациентам с болезнью Грейвса и 2-й степенью ЭСГ у пациентов старше 65 лет и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, потому что у этих больных высок риск их декомпенсации (1 / + 00).

20. Терапия радиоактивным йодом или хирургическое вмешательство должны быть предпочтительным вариантом у пациентов старше 65 лет с 1-й и 2-й степенью ЭСГ вследствие многоузлового токсического зоба или тиреотоксической аденомы, потому что у этих больных ЭСГ имеет стойкий характер. Кроме того, 2-я степень ЭСГ может прогрессировать до манифестного гипертиреоза после чрезмерного потребления йода (1 / ++ 0). В случаях, когда назначение радиоактивного йода невозможно (например, престарелым пациентам хосписов, и/или при большом зобе и сопутствующей тяжелой патологии, и/или при симптомах компрессии), вариантом лечения может быть прием низких доз тиреостатиков на протяжении всей жизни (2 / + 00).

21. Хирургическое лечение рекомендуется пациентам с ЭСГ в сочетании с большим зобом, симптомами компрессии, сопутствующим гиперпаратиреозом или при подозрении на злокачественное новообразование щитовидной железы (1 / +++). Тотальная тиреоидэктомия является операцией выбора при наличии тех или иных факторов, препятствующих назначению радиоактивного йода, при 2-й степени ЭСГ (1 / ++ 0).

Рекомендации по предотвращению потенциальных неблагоприятных эффектов лечения ЭСГ

22. Низкие дозы тиамазола (5-10 мг/день) следует использовать для быстрого восстановления эутиреоза у пациентов с ЭСГ (1 / + 00). Пациенты должны быть проинформированы о возможности побочных эффектов тиамазола (1 / + 00). Общий анализ крови и оценка уровня печеночных трансаминаз должны быть проведены перед началом лечение тиамазолом (1 / + 00).

23. Целью лечения радиоактивным йодом является достижение эутиреоидного состояния (на фоне заместительной терапии L-тироксином или без нее) (1 / + 00).

24. Предварительное лечение тиамазолом перед терапией радиоактивным йодом или хирургическим лечением может рассматриваться у пациентов старше 65 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями (фибрилляция предсердий, ИБС, СН), а также у больных с повышенным риском их декомпенсации в связи с утяжелением гипертиреоза, хотя нет данных, подтверждающих это предложение (2 / + 00). В случае назначения в этой ситуации тиамазола рекомендуется увеличение обычной дозы радиоактивного йода на 10-15% (1 / +++).

25. Перед проведением терапии радиоактивным йодом необходима оценка риска прогрессирования орбитопатии (курильщики, значительное повышение уровня $свТ_3$ и АТ-рТТГ) (1 / + 00). Профилактика глюкокортикоидами рекомендуется пациентам с клинически явной орбитопатией и курильщикам (1 / + 00).

26. В соответствии с рекомендациями Американского колледжа кардиологов/Американской кардиологической ассоциации мы рекомендуем, чтобы первой линией лечения фибрилляции предсердий и СН у пациентов с нарушением функции щитовидной железы было восстановление эутиреоидного состояния, поскольку на фоне гипертиреоза большинство кардиотропных препаратов малоэффективны. Лечение ЭСГ тиреостатическими препаратами должно быть первой линией терапии у пожилых пациентов со 2-й степенью ЭСГ, осложненным фибрилляцией предсердий и/или СН, чтобы получить спонтанное восстановление синусового ритма (1 / + 00).

27. Необходима профилактика тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий вследствие ЭСГ. Американская кардиологическая ассоциация рекомендует у пациентов с ЭСГ и фибрилляцией предсердий поддерживать международное нормализованное отношение (МНО) в интервале 2,0-3,0 (1 / + 00).

28. После терапии радиоактивным йодом необходима достаточно частая оценка функции щитовидной железы на протяжении первого года и далее ежегодно для оценки нормализации функции щитовидной железы или развития гипотиреоза (1 / + 00).

29. После терапии радиоактивным йодом или тиреоидэктомии при развитии гипотиреоза показана заместительная терапия L-тироксином (1 / +++).

30. При хирургическом лечении болезни Грейвса следует отдавать предпочтение тиреоидэктомии, чтобы предотвратить сохранение или избежать рецидива, наблюдающихся после частичной резекции щитовидной железы. В случае солитарных автономных узловых образований может быть предпринята гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка. Тиреоидэктомия должна выполняться у пациентов с токсичным многоузловым зобом, с частотой рецидива <1% (1 / ++ 0).

Тесты, рекомендованные «Синэво»:

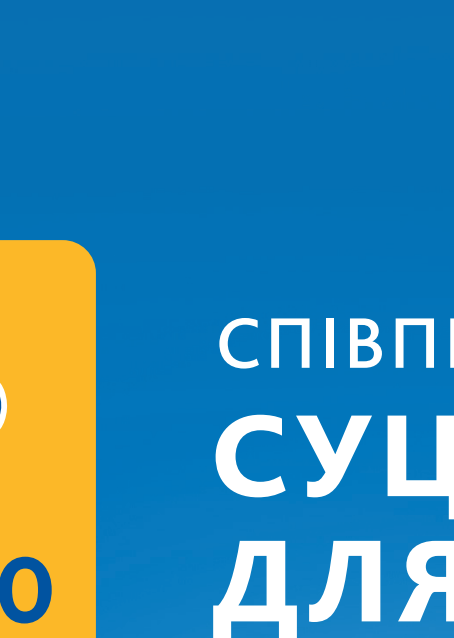
1096	**Пакет № 2 (Тиреоидный: ТТГ, Т3 св., Т4 св.) (Тиреотропный гормон (ТТГ); Тироксин свободный (Т4 свободный); Трийодтиронин свободный (Т3 свободный)**
1106	**Рецепторы ТТГ, антитела IgG (АТрТТГ)**

сінево
медична лабораторія

СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» —

СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр досліджень на кращому світовому обладнанні



Міжнародний контроль якості досліджень і довіра понад 20 тисяч лікарів в Україні

72 медичні лабораторії у 16 країнах Європи

Інформаційна підтримка та зручні онлайн-сервіси для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно з усіх номерів

044 20 500 20

www.synevo.ua

synevolab

Амарил®
Глімепірид

— висока ефективність[1, 2] при дбайливому впливі на β-клітини[3]

Амарил®
- **Стартова доза — 1 мг[4]**
- **Високий комплаєнс[5]: застосування — 1 раз на добу[4]**
- **Зручність підбору дози: різноманітні форми випуску (2, 3, 4 мг), застосування 1 таблетки[4]**

1. Полозова Л. Г. МЭЖ. 2013; 4 (52): 36—41. 2. Weitgasser et al. Diabetes Research and Clinical Practice. 2003; 61: 13—19. 3. Müller G. et al. Diabetes Res Clin Pract. 1995 Aug; 28 Suppl: S115—37. 4. Інструкція для медичного застосування препарату АМАРИЛ®. Наказ МОЗ України № 945 від 23.11.2012, зі змінами, внесеними наказом МОЗ України № 291 від 19.05.2015. 5. Colombo G. et al. Patient Prefer Adherence. 2012; 6:653—61.

Інформація про препарат АМАРИЛ®

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/7389/01/01, UA/7389/01/02, UA/7389/01/03 (Амарил®), наказ МОЗ України № 945 від 23.11.2012. Зміни, внесені до реєстраційного посвідчення, затверджені наказом МОЗ України № 291 від 19.05.2015.

Склад*. Активна речовина: глімепірид; 1 таблетка містить глімепіриду 2 мг або 3 мг, або 4 мг.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТС А10В В12.

Фармакологічні властивості*. Глімепірид — гіпоглікемічний (цукрознижувальний) препарат для перорального застосування — похідне сульфонілсечовини. Глімепірид діє переважно шляхом стимуляції вивільнення інсуліну із бета-клітин підшлункової залози. Крім того, глімепірид чинить виражену позапанкреатичну дію.

Показання. Цукровий діабет 2-го типу у дорослих, якщо рівень цукру в крові не можна підтримувати лише дієтою, фізичними вправами та зниженням маси тіла.

Протипоказання. Амарил® не призначений для інсулінозалежного цукрового діабету 1-го типу, діабетичного кетоацидозу, діабетичної коми. Застосування препарату протипоказане хворим із тяжкими порушеннями функції нирок або печінки. У випадку тяжких порушень функції нирок або печінки потрібно перевести пацієнта на інсулін. Амарил® не можна застосовувати хворим із підвищеною чутливістю до глімепіриду або до будь-якого допоміжного інгредієнта, що входить до складу препарату, до похідних сульфонілсечовини або інших сульфаніламідних препаратів (ризик розвитку реакцій підвищеної чутливості). Період вагітності або годування груддю.

Спосіб застосування та дози*. Початкова доза становить 1 мг (1/2 таблетки по 2 мг) глімепіриду на добу. Якщо така доза дозволяє досягти контролю захворювання, її слід застосовувати для підтримувальної терапії. Якщо глікемічний контроль не є оптимальним, дозу потрібно збільшувати до 2, 3 чи 4 мг глімепіриду на добу поетапно (з інтервалом в 1—2 тижні). Максимальна рекомендована доза — 6 мг препарату Амарил® на добу.

Побічні реакції*. Метаболічні та аліментарні розлади. Рідко (≥1/10 000 до <1/1 000): гіпоглікемія. З боку крові та лімфатичної системи. Рідко (≥1/10 000 до <1/1 000): тромбоцитопенія, лейкопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз, еритропенія, гемолітична анемія та панцитопенія, які, як правило, є зворотними після відміни препарату.

Упаковка. № 30 (15 × 2): по 15 таблеток у блістері, по два блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

* Інформацію подано скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції з медичного застосування препарату, затвердженій наказом МОЗ України № 945 від 23.11.2012, зі змінами, внесеними наказом МОЗ України № 291 від 19.05.2015.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату. SAUA.GLI.16.02.0056.

**ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилянська, 48-50а,
тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01. www.sanofi.ua**

SANOFI