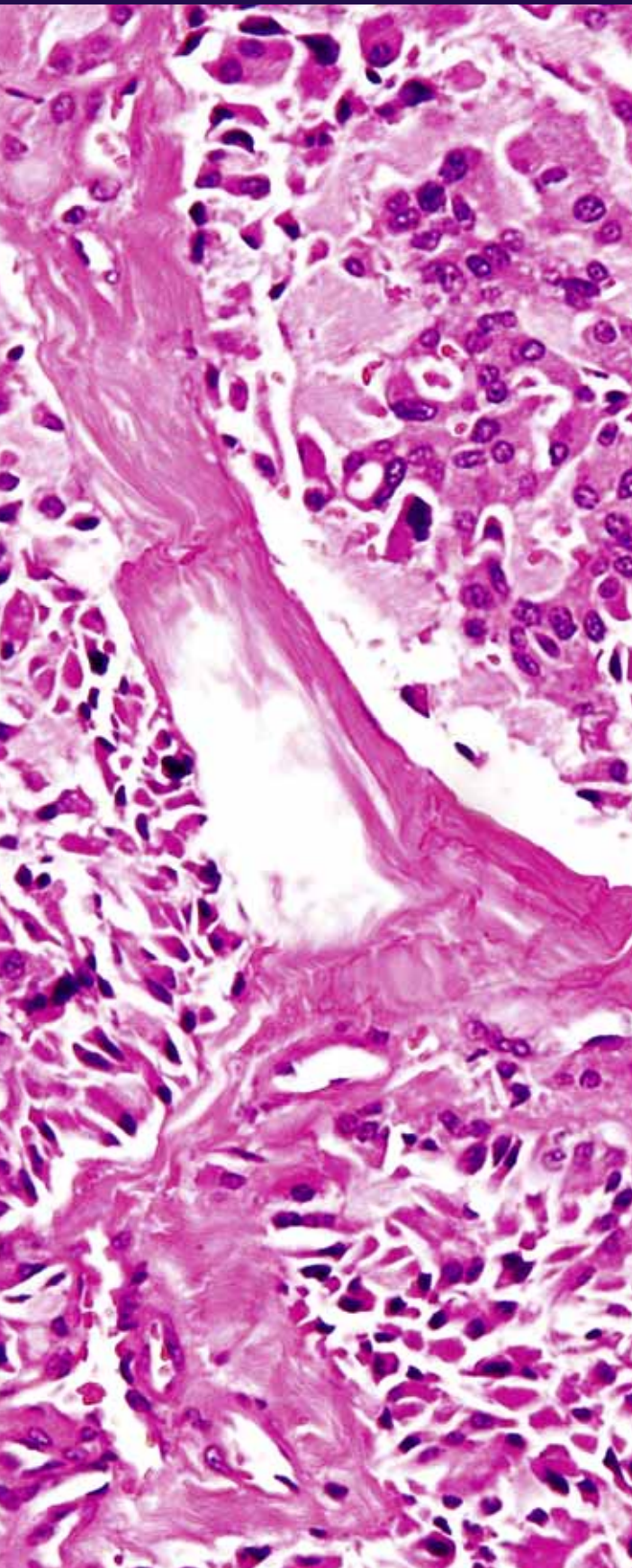


CONSILIUM MEDICUM [ЭНДОКРИНОЛОГИЯ]

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Инсулинотерапия сахарного диабета типа 2

Диабетическая полинейропатия

Индивидуальные и госпитальные
глюкометры

Органопротекторные и метаболические
эффекты таурина

Принципы заместительной терапии
гипотиреоза

Профилактика йододефицитных
состояний и аутоиммунные заболевания
щитовидной железы

Особенности топической диагностики
инсулином

Феохромоцитома/параганглиома

Врожденная дисфункция коры
надпочечников

Нарушение метаболизма кальция
после бариатрических вмешательств

Современные подходы к диагностике
и лечению остеопороза

Гипогонадизм у мужчин с ожирением:
современные подходы к терапии

Главный редактор номера:

Д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН
М.В. Шестакова

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете
Российской Федерации по печати.
Рег. номер: ПИ № ФС77-43299
Общий тираж 55 тыс. экз.

Авторы, присылающие статьи для публикаций,
должны быть ознакомлены с инструкциями
для авторов и публичным авторским договором.
Информация на сайте www.hrmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может не совпадать
с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только
с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. 2014 г.

Научное производственно-практическое издание.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-
практического издания допускается без размещения
знака информационной продукции.



**объединённая
редакция**

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hrmp.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (руководитель отдела),

М.Б. Капелович, Е.В. Наумова,

Д.А. Катаев

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



«МедиаМедика»

Адрес: 115054, Москва,

Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-2983

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:

Т.Л. Скоробогат
tatiana@con-med.ru

Менеджер по работе с ключевыми

клиентами:

Н.А. Зуева
nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина,
Ю.В. Соболева, Е.Д. Кандина, А.С. Барина

Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

**Аллергология
и иммунология**

Н.И. Ильина
Е.С. Феденко
Р.М. Хаитов

Ангиология

В.Ю. Богачев
И.А. Золотухин
В.М. Кошкин
А.В. Покровский
Ю.М. Стойко

**Анестезиология
и интенсивная терапия**

А.В. Бутров
Б.Р. Гельфанд
И.В. Молчанов
В.А. Руднов
А.И. Салтанов
Л.Е. Цыпин
Е.М. Шифман

Внутренние болезни

О.М. Драпкина
Л.Б. Лазебник
А.Л. Сыркин

**Гастроэнтерология
и гепатология**

Ю.В. Васильев
В.Т. Ивашкин
А.В. Калинин
И.В. Маев
О.Н. Минушкин
М.Ю. Надина
А.И. Парфенов
С.Д. Подымова
П.Л. Щербаков

Гематология

А.Г. Румянцев

Гериатрия

Л.И. Дворецкий
Ю.В. Конев

Гинекология

И.В. Кузнецова
А.Д. Макацария
В.Н. Прилепская
В.Н. Серов
В.П. Сметник

**Дерматология
и венерология**

В.И. Кисина
Н.Г. Кочергин
Ю.К. Скрипкин
С.М. Федоров
А.А. Халдин

**Инфекции
и антимикробная
терапия**

Н.В. Белобородова
В.Б. Белобородов
И.И. Деревянко
С.В. Сидоренко
С.В. Яковлев

Кардиология

Ю.Н. Беленков
Ю.А. Бунин
М.А. Гуревич
А.И. Мартынов
О.Д. Остроумова
Б.А. Сидоренко
С.Н. Терещенко
И.Е. Чазова
Е.В. Шляхто

**Клиническая
фармакология**

Ю.Б. Белоусов
А.Л. Верткин
Т.Е. Морозова
Е.А. Ушкалова
Е.В. Ших

**Неврология
и нейрохирургия**

А.Н. Бойко
О.В. Воробьева
Е.И. Гусев
И.В. Дамулин
Т.Л. Демина
П.Р. Камчатнов
В.В. Крылов
О.С. Левин
Л.Б. Лихтерман
В.И. Скворцова
З.А. Сулина
А.И. Федин
Н.Н. Яхно

Неотложная помощь

Б.М. Блохин

Нефрология

Л.В. Козловская
Н.А. Мухин

Онкология

А.М. Гарин
И.В. Поддубная

Оториноларингология

М.Р. Богомильский
С.Я. Косяков
А.И. Крюков
А.С. Лопатин
А.Ю. Овчинников

**Педиатрия
и детская хирургия**

А.А. Баранов
Н.Н. Ваганов
Н.А. Геппе
О.В. Зайцева
И.Н. Захарова
Ю.Ф. Исаков
Н.А. Коровина
В.А. Ревякина
Г.А. Самсыгина
В.К. Таточенко
В.Ф. Учайкин

**Профессиональные
болезни**

С.А. Бабанов
В.В. Косарев

**Психиатрия
и наркология**

Ю.А. Александровский
Н.Н. Иванец
А.Б. Смулевич

Пульмонология

С.Н. Авдеев
А.С. Белевский
А.А. Визель
М.М. Илькович
Н.П. Княжеская
В.Е. Нонинов
С.И. Овчаренко
А.И. Синопальников
А.Г. Чучалин

Ревматология

Н.В. Бунчук
Е.Л. Насонов
Н.А. Шостак

**Стоматология
и челюстно-лицевая
хирургия**

И.М. Макеева
Е.А. Скатова

Урология

Ю.Г. Аляев
Л.М. Гориловский
К.И. Забиров
О.Б. Лоран
Д.Ю. Пушкарь
М.Ф. Трапезникова

Фтизиатрия

С.Е. Борисов
В.Ю. Мишин
Е.И. Шмелев

Хирургия

М.Д. Дибиров
А.И. Кириенко
В.П. Кочуков
В.С. Савельев

Эндокринология

Ан.А. Александров
А.С. Аметов
И.И. Дедов
И.Ю. Демидова
Г.А. Мельниченко
Е.А. Трошина
В.В. Фадеев
М.В. Шестакова

НОВОСТИ

Инновации, технологии, компетенции: Ринсулины	5
--	---

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЯ

Инсулинотерапия сахарного диабета типа 2: что мы знаем о ее начале? Е.В.Бирюкова	7
Диабетическая полинейропатия И.В.Гурьева, О.С.Левин	12
Индивидуальные и госпитальные глюкометры: баланс между несомненной пользой и безопасностью Т.В.Моругова, М.В.Шестакова	19
Метформин – коррекция инсулинорезистентности и не только С.В.Подачина	23
Контроль гликемии – залог успешной профилактики осложнений при сахарном диабете М.А.Гарбузова	27
Метформин: достижения и перспективы Т.В.Никонова	31
Место прегабалина в лечении болевых форм диабетической полинейропатии В.Б.Бреговский	34

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Органопротекторные и метаболические эффекты таурина при терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом типа 2 М.Е.Стаценко, Н.Н.Шилина, А.А.Винникова	40
---	----

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Принципы заместительной терапии гипотиреоза Интервью с В.В.Фадеевым	48
Профилактика йододефицитных состояний и аутоиммунные заболевания щитовидной железы Ф.М.Абдулхабирова	50

ЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ

Особенности топической диагностики инсулином А.А.Кривко, О.В.Ремизов, Т.В.Солдатова, Ю.Г.Лейтес	54
Феохромоцитома/параганглиома М.Ю.Юкина, Е.А.Трошина	56

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Состояние репродуктивной функции и критерии компенсации заболевания у взрослых пациентов с классическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников А.И.Сазонова, Н.В.Молашенко, Е.А.Трошина	63
Особенности ведения взрослого пациента с врожденной дисфункцией коры надпочечников: клинический случай М.О.Галиева, Н.М.Платонова, Е.А.Трошина, Е.Н.Андреева, Д.А.Деркач, Н.П.Гончаров	68

ОЖИРЕНИЕ

Нарушение метаболизма кальция после бариатрических вмешательств (лекция для врачей) Е.А.Трошина, Н.В.Мазурина, Н.А.Огнева, Ю.И.Яшков	72
Основные принципы регуляции энергетического баланса Т.И.Романцова	75
Совместное применение Редуксина и комбинированных оральных контрацептивов Л.С.Сотникова	80

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Современные подходы к диагностике и лечению остеопороза Е.А.Пигарова, Л.Я.Рожинская	82
Гипогонадизм у мужчин с ожирением: современные подходы к терапии. Лекция для врачей Е.А.Трошина	88

Инновации, технологии, компетенции: Ринсулины

Препараты Ринсулин® – первые российские препараты генно-инженерного инсулина человека, полный цикл производства которых осуществляется по уникальной отечественной технологии на современном высокотехнологичном заводе «ГЕРОФАРМ-Био»

Завод «ГЕРОФАРМ-Био» в Московской области – это первое в Российской Федерации производство генно-инженерного инсулина человека по принципу полного цикла: от биосинтеза субстанции до выпуска готовой лекарственной формы. Завод представляет собой образец лучшей производственной практики: производство соответствует международным стандартам GMP, технологическое проектирование выполнено с привлечением ведущих европейских организаций, на площадке установлено оборудование фирм – мировых лидеров в области фармацевтического производства.

Предприятие является уникальным для РФ, так как создает условия для обеспечения лекарственной безопасности страны, локализуя все этапы производства социально значимого препарата на территории страны и обеспечивая независимость от иностранных поставщиков сырья. Ввод нового предприятия, который состоялся в октябре 2013 г., позволил масштабировать выпуск жизненно важного препарата, что поддерживает курс на импортозамещение в рамках федеральной стратегии «Фарма-2020». На новом производственном комплексе препараты выпускаются в новых современных упаковках, в форме картриджей и флаконов, в 2014 г. планируется старт выпуска препаратов также в шприц-ручках. Объем производства составляет 25 млн флаконов и 5 млн картриджей в год.

ОАО «ГЕРОФАРМ-Био» производит препараты инсулина короткого действия под торговой маркой Ринсулин Р (раствор, короткое действие) и Ринсулин НПХ (суспензия, средняя продолжительность действия). Три независимые сертифицированные европейские лаборатории – Proteome Factory AG Berlin, Prolytic GmbH Frankfurt am Main, Labor L+S AG – высоко оценили качество субстанции и признали его соответствующим требованиям Британской и Американской фармакопей. В настоящее время компания ведет разработку препаратов – аналогов инсулина.

Приоритетное внимание на предприятии уделяется обеспечению качества производства. Система менеджмента качества является одним из элементов философии компании и каждого сотрудника. Сегодня система менеджмента качества компании строится на принципах процессного подхода, который декларирован в стандарте ISO 9001. Для достижения высокого качества выпускаемой продукции «ГЕРОФАРМ» внедряет передовые технологии и новейшие методы контроля. На предприятии создана система обеспечения качества, включающая в себя организацию работы по GMP, контроль качества и систему анализа рисков.

Проверку качества продукции на всех этапах технологической цепочки осуществляет департамент качества «ГЕРОФАРМ». Основу службы качества составляют более 30 высококвалифицированных

специалистов в этой области. В состав службы входит испытательная лаборатория, аттестованная Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии (Аттестат аккредитации испытательной лаборатории № РОСС RU.0001.22ФМ98 от 04.02.2011 г.). 17 мая 2013 г. завод «ГЕРОФАРМ-Био» прошел сертификационный аудит с целью подтверждения соответствия системы менеджмента качества требованиям международного стандарта ISO

9001:2008 и национального стандарта ГОСТ ISO 9001-2011.

Большую часть операций на заводе выполняют автоматизированные производственные системы, аналогов которых сегодня в РФ нет. Качество продукции контролируется автоматизированными инспекционными машинами, что сводит к минимуму человеческий фактор. Всего на протяжении производственного цикла существует более 1 тыс. точек контроля.

Инсулинотерапия сахарного диабета типа 2: что мы знаем о ее начале?

Е.В.Бирюкова

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Сахарный диабет типа 2 (СД 2) является хроническим заболеванием с эпидемическими темпами распространения, приводящим к высокой инвалидизации, смертности и снижению качества жизни (КЖ) вследствие осложнений диабета. Несмотря на возможности современной сахароснижающей фармакотерапии, все еще не решены многие проблемы, связанные с достижением должного метаболического контроля, равно как и с предотвращением хронических осложнений СД 2 [4, 6]. Осознание выбора эффективного и быстро дающего результат лечения основано на представлении о патофизиологии СД 2 – непрерывно прогрессирующего заболевания со снижением секреторного потенциала β -клеток уже на ранних стадиях дисгликемии и ухудшением показателей гликемии [29, 34].

По мере увеличения длительности СД 2 данным заболеванием все труднее управлять, поэтому для достижения и поддержания целевых показателей гликемии возникает потребность в инсулине (рис. 1) [10, 12, 15, 16].

Этот отрезок времени четко определен в исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), где было показано, что через 6 лет после постановки диагноза 1/2 пациентов с СД 2 была необходима инсулинотерапия (ИТ), а спустя 10–12 лет уже около 80% больных нуждались в постоянной ИТ [33]. Общепринято, что успех любой терапии неинсулиновыми средствами зависит от остаточной функции β -клеток [10, 20, 25]. При диагностике недуга секреция инсулина в среднем снижается наполовину. В дальнейшем функция β -клеток ухудшается со скоростью примерно 4–6% ежегодно, что определяет необходимость выбора оптимальной терапии на каждом этапе развития заболевания [29, 31]. Уменьшение глюкотоксичности на ранних стадиях заболевания потенциально позволяет сохранить функциональную активность β -клеток. Например, в исследовании J.Weng и соавт. [35], включавшем пациентов с впервые выявленным СД 2 (HbA_{1c} 9,7%), ранняя ИТ характеризовалась благоприятными исходами относительно восстановления I фазы секреции инсулина, сохранения функции β -клеток и достижения ремиссии по сравнению с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП).

Надо сказать, что ИТ относится к одному из наиболее востребованных фармакологических подходов: у 30–40% пациентов с СД 2 только она позволяет достичь контроля гликемии [10, 13, 15, 33]. По применению инсулина в лечении диабета накоплен самый большой клинический опыт; это наиболее эффективный гипогликемизирующий препарат, при его использовании достигается наиболее выраженное снижение HbA_{1c} – до 2,5–3,5% [10, 15, 25]. Более того, в отличие от других сахароснижающих препаратов не существует максимальной дозы инсулина, выше которой не будет терапевтического эффекта. Следует иметь в виду, что для преодоления инсулинорезистентности при СД 2 и снижения HbA_{1c} до целевого уровня в ряде случаев необходимо назначить относительно большие дозы инсулина (≥ 1 ЕД/кг), чем для лечения СД типа 1 [20, 25].

Однако на практике, чтобы реализовать все известные преимущества терапии инсулином, следует избегать клинической инерции, и в случае неэффективно-

сти неинсулиновых препаратов своевременно осуществлять начало ИТ. Назначение инсулина на этом этапе лечения, когда показатели HbA_{1c} уже не на целевом уровне, но еще не столь высоки, сопровождается меньшим количеством возможных побочных эффектов ИТ (гипогликемия, прибавка массы тела) для больного СД 2; немаловажно, что для достижения целевого гликемического контроля обычно необходима меньшая доза препаратов инсулина [4, 10]. К сожалению, на практике все еще наблюдаются неприемлемые задержки в изменении фармакотерапии больных (рис. 2), что является одной из причин высокого риска осложнения СД 2, а также неудовлетворительной компенсации углеводного обмена даже на фоне ИТ [12, 18].

В настоящее время выработана определенная последовательность в переходе на ИТ для больных с неудовлетворительным гликемическим контролем на комбиниро-

Рис. 1. Со временем эффективность ПССП теряется.

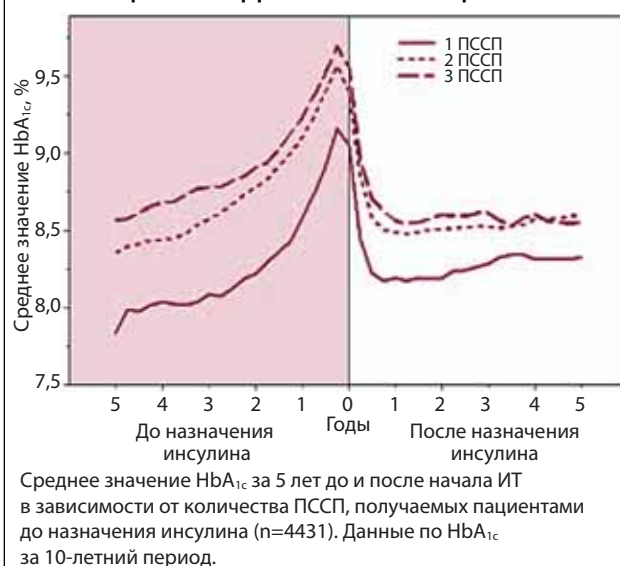


Рис. 2. Поздний старт ИТ является причиной длительной декомпенсации HbA_{1c} .



рованной терапии максимально переносимыми дозами других сахароснижающих препаратов. Старт ИТ целесообразно начинать с базального инсулина [10, 15, 18, 20].

Начало ИТ с использованием базального инсулина. Преимущества оптимизации сахароснижающей терапии с добавлением базального аналога длительного действия

Начало ИТ с применением базального инсулина в дополнение к ПССП у пациента с СД 2 может быть осуществлено посредством одной ежедневной инъекции, что, безусловно, помогает преодолеть страх пациента перед инъекциями инсулина [4, 5, 25]. Назначение базального инсулина в вечернее время имеет четкое патофизиологическое обоснование, поскольку у большинства больных СД 2 в ночные часы происходит избыточная гепатическая продукция глюкозы. Введенный вечером (или перед сном) базальный инсулин препятствует ночному повышению гликемии, позволяет нормализовать глюкозу крови натощак (ГКН), а также контролировать гликозотоксичность. Своевременная оптимизация метаболического контроля имеет большое значение в контексте возможности снижения частоты хронических осложнений. Так, было установлено, что существует прямая связь не только между развитием сердечно-сосудистых заболеваний и постпрандиальной гипергликемией, но и ГКН. При уровне показателя, превышающего 6,1 ммоль/л, риск развития сердечно-сосудистых событий в последующие 12,4 года повышался в 1,33 раза [8]. В исследованиях было продемонстрировано, что устранение гликозотоксичности с помощью инсулина существенно улучшает чувствительность организма к инсулину [15, 20].

Назначение базального инсулина, добавляемого к ПССП, приводит к существенному улучшению суточного профиля гликемии, поскольку эти лекарственные средства могут обеспечить лучший постпрандиальный контроль, если уровень ГКН снижается до нормального [18, 20, 32]. Важно, что адекватный гликемический контроль с помощью базального инсулина требует постепенного титрования его дозы, что позволяет достичь рекомендуемых целевых значений HbA_{1c} и одновременно предотвратить развитие гипогликемических эпизодов [5, 10, 24] (табл. 1).

С появлением препаратов инсулина с улучшенными фармакологическими свойствами стала возможной

более точная имитация эндогенной секреции гормона, что позволило на практике эффективно и безопасно достигать компенсации углеводного обмена у пациентов с СД 2 [16, 30, 36]. Начиная с 2000 г., в клинической практике стал применяться 1-й аналог человеческого инсулина длительного действия – инсулин гларгин (Лантус®) – однократное введение которого обеспечивает базальный контроль гликемии в течение суток [5, 15, 32]. Инсулин гларгин отличается от человеческого инсулина добавлением 2 остатков аргинина в С-конец В-цепи (+ Arg B31, Arg B32) и заменой аспарагина на глицин в положении 21 А-цепи инсулина (AspA21 GlyA21) [19]. Беспиковый предсказуемый профиль действия инсулина гларгин позволяет максимально имитировать физиологическую базальную секрецию инсулина, что значительно снижает риск гипогликемий и вариабельность концентраций глюкозы в течение суток по сравнению с другими базальными инсулинами [10, 15, 18, 19]. Кроме того, 24-часовая длительность действия инсулина гларгин позволяет вводить его 1 раз в сутки, что является несомненным преимуществом. Важно, что инсулин гларгин обеспечивает базальный контроль гликемии в течение суток независимо от времени введения (утром или перед сном) и места введения (подкожная клетчатка плеч, бедер или живота). Эффективность и безопасность его применения у пациентов с СД 2 была неоднократно подтверждена в контролируемых клинических исследованиях (КИ) [17, 19, 21, 28, 32].

Как инициировать терапию базальным инсулином?

Стартовая доза инсулина у пациентов с СД 2, не получавших инсулин, составляет 10 МЕ или 0,1–0,2 МЕ/кг массы тела в сутки. В дальнейшем доза может титроваться в зависимости от средних показателей ГКН с повышением дозы до достижения индивидуального целевого уровня. Разработаны 2 простых и доступных алгоритма титрации для инсулина гларгин (табл. 2).

Согласно 1-й схеме [24] рекомендуется изменять дозу инсулина гларгин 1 раз в неделю, пока не будут достигнуты целевые показатели ГКН, если среднее значение показателя за эти дни превышает 5,5 ммоль/л. С учетом 2-го алгоритма доза инсулина гларгин увеличивается на 2 МЕ каждые 3 дня до достижения целевых показателей ГКН [32]. При любом варианте титрации дозу инсулина не увеличивают, если в течение предыдущей недели регистрировали снижение уровня ГКН менее 4,0 ммоль/л. При развитии тяжелой гипогликемии (требующей посторонней помощи) или снижении уровня ГКН менее 3,1 ммоль/л в течение предыдущей недели доза инсулина уменьшается на 2–4 МЕ/сут.

Важно, что такое начало терапии инсулином легко выполнимо для пациентов с СД 2 после обучения технике инъекции, правилам распознавания и профилактики гипогликемии, принципам самоконтроля [9, 27, 28].

Проведенные исследования показали эффективность самостоятельной титрации пациентами с СД 2 дозы инсулина гларгин. Результаты КИ свидетельствуют, что активная титрация дозы инсулина гларгин повышает результат сахароснижающей терапии и обеспечивает достижение целевого $HbA_{1c} \leq 7\%$ большинству пациентов [5, 24, 27, 28, 32] (рис. 3).

После того как на монотерапии метформином наблюдается ухудшение гликемического контроля, по сути существует несколько вариантов дальнейшей интенсификации терапии. На практике нередко обсуждается вопрос относительно возможности дополнительного назначения инсулина гларгин на самых ранних этапах СД 2 при неэффективности монотерапии метформином: каковы эффективность и безопасность,

Таблица 1. Преимущества своевременного старта ИТ при СД 2 с базального режима

- Способствует сохранению эндогенной секреции инсулина
- Позволяет легко и безопасно добавить инсулин к базовой терапии ПССП
- Нормализует ГКН и улучшает контроль постпрандиальной гликемии на ПССП
- Позволяет уменьшить суточную дозу инсулина и предотвращает увеличение массы тела
- Преодолевает барьер ИТ – неудобства вследствие необходимости делать частые ежедневные инъекции инсулина

Таблица 2. Схемы титрации дозы базального аналога инсулина гларгин

Самоконтроль ГКН за 2 предшествующих дня и в день титрации (среднее значение всех 3 измерений) при отсутствии тяжелой гипогликемии или ГКН < 4 ммоль/л		Алгоритм 1 (титрация 1 раз в 7 дней)	Алгоритм 2 (титрация дозы 1 раз в 3 дня)
		увеличение дозы инсулина в неделю, МЕ	увеличение дозы каждые 3 дня
ГКН, ммоль/л	5,6–6,7	2	0–2
	6,7–7,8	4	2
	7,8–10,0	6	2
	>10,0	8	2

есть ли преимущества у подобной комбинации? В этом плане актуальны результаты исследования EARLY (2012 г.), проведенного в условиях реальной клинической практики, в котором изучали эффективность, целесообразность и безопасность раннего назначения инсулина гларгин у пациентов с СД 2 ($n=1438$) при недостаточном контроле на монотерапии метформинном в максимальных терапевтических дозах в течение не менее 3 мес [14]. Через 24 нед терапии уровень HbA_{1c} снизился с 8,7 до 7,4% ($p<0,001$), а ГКН – с 10,1 до 7,2 ммоль/л ($p<0,001$). В течение периода лечения симптоматические гипогликемии были зарегистрированы у 2,45% пациентов, тяжелая гипогликемия – у 0,07%, а ночная – у 0,65%; масса тела пациентов в среднем снизилась на 1 кг. Результаты исследования позволили сделать авторам вывод о том, что добавление инсулина гларгин к метформину на раннем этапе является рациональной комбинацией и может приостановить прогрессирование СД 2.

Комбинация метформина с инсулином гларгином является рациональной и имеет четкое обоснование с позиций патофизиологии заболевания, ведь нередко диагноз СД 2 ставится с запозданием, а снижение секреторной функции β -клеток происходит задолго до начала сахароснижающей терапии.

Инсулин гларгин – баланс эффективности и безопасности

Важным преимуществом инсулина гларгин в отличие от НПХ-инсулина (нейтрального протаминна Хагедорна – изофана-инсулина) является отсутствие пика действия – это значительно снижает риск развития гипогликемий (рис. 4), в том числе и столь опасных ночных, что было неоднократно доказано в многочисленных КИ [1, 15, 18, 24].

Данные метаанализа, включившего результаты долгосрочных (продолжительностью более 5 лет) КИ, продемонстрировали высокую безопасность терапии гларгином, которая сопровождалась на 50% меньшим риском развития ночных гипогликемий по сравнению с НПХ-инсулином (рис. 5).

Меньшая частота гипогликемических эпизодов при терапии инсулином гларгин вызывает особый интерес, поскольку именно опасения развития гипогликемий являются одним из основных препятствий к старту ИТ и оптимизации его дозы [5, 10, 13]. В этом плане актуальны результаты исследования ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) [21]. Напом-

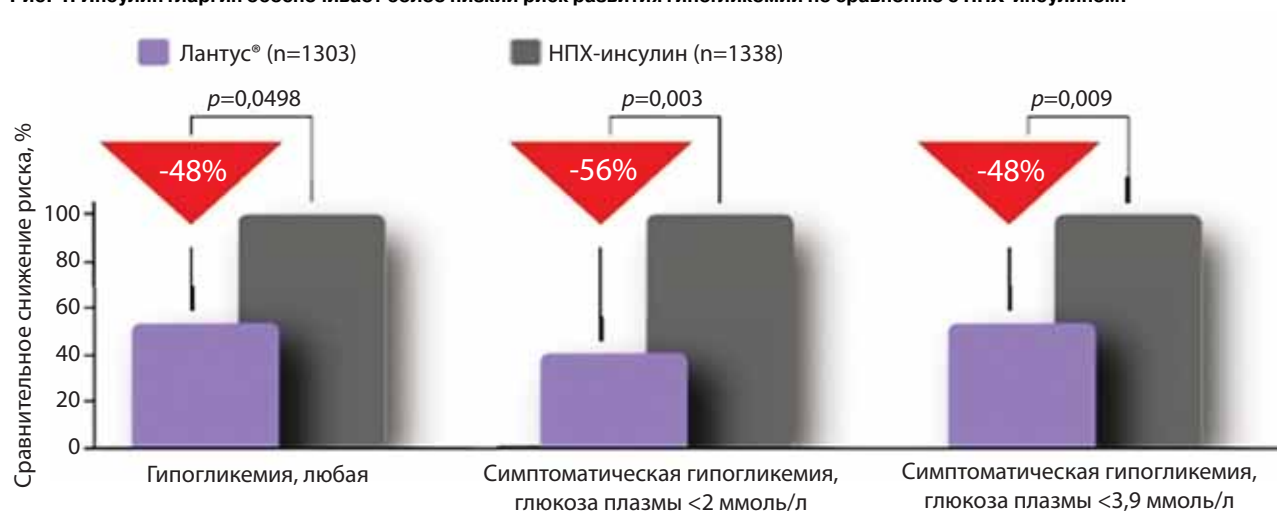
Рис. 3. Инсулин гларгин обеспечивает достижение целевого $HbA_{1c} \leq 7\%$ по данным многих КИ.



ним, что в него были включены пациенты, входящие в группу высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний, с метаболическими нарушениями, предшествующими диабету, или с СД 2 на ранней стадии. Результаты ORIGIN свидетельствуют о низкой частоте как любого гипогликемического эпизода, так и тяжелых гипогликемий. Более того, у 43% пациентов, получавших инсулин гларгин, гипогликемических эпизодов не было зафиксировано на протяжении всего исследования. В группе больных, получавших инсулин гларгин, частота тяжелой гипогликемии составила 1,0 эпизода на 100 пациенто-лет, а в группе больных, получавших стандартную терапию, – 0,31 на 100 пациенто-лет ($p<0,001$). Общая частота гипогликемий в группе больных, получавших инсулин гларгин, составила 16,7 пациента на 100 пациенто-лет по сравнению с 5,2 пациента на 100 пациенто-лет стандартной терапии ($p<0,001$).

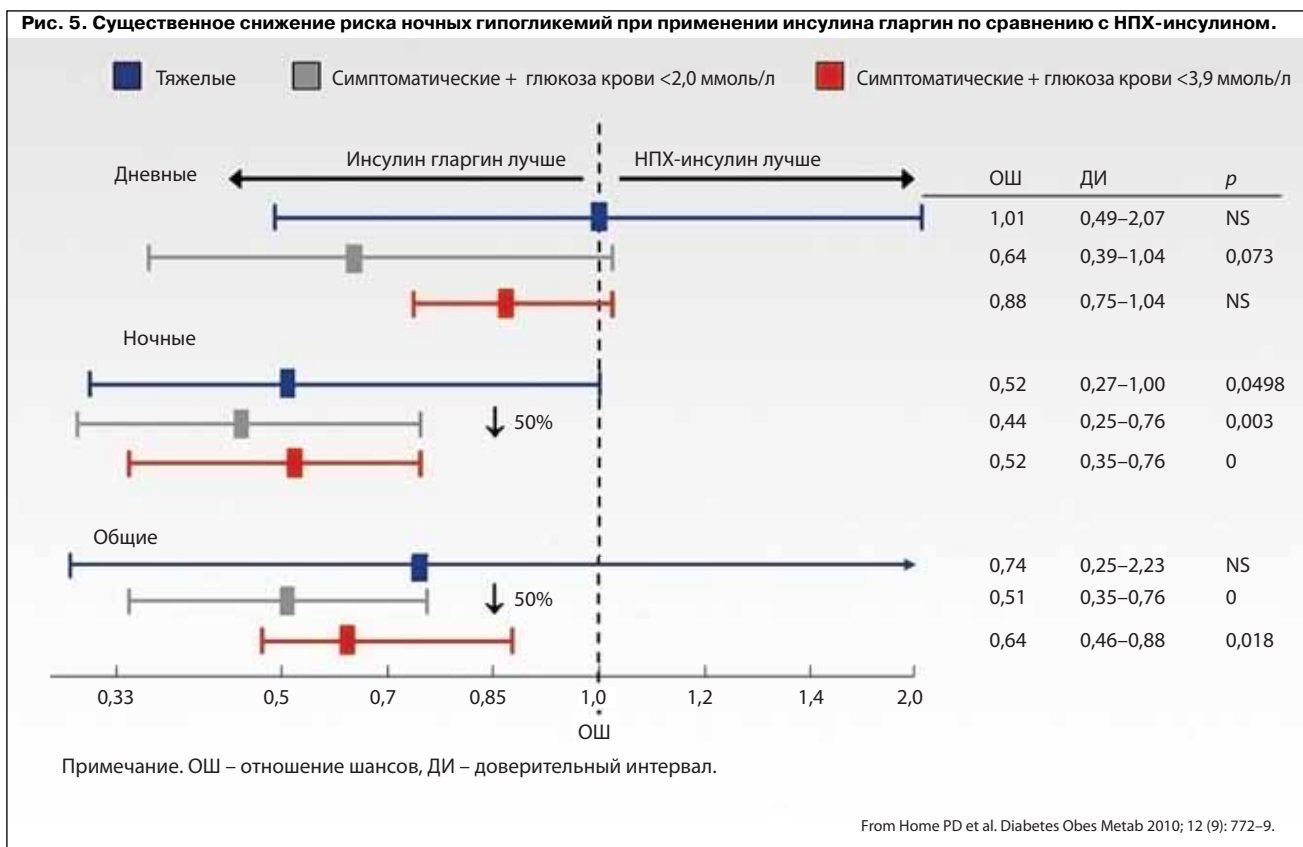
Проблемой лечения СД 2 нередко является повышение массы тела пациентов, в частности на ИТ [7, 25]. Тем не менее следует учитывать, что чем меньше первоначальная концентрация HbA_{1c} при старте ИТ, тем и меньше ожидаемая прибавка массы тела [18, 36]. Важно отметить, что и длительная эффективная терапия инсулином гларгин больных СД 2, 85–90% из которых имеют ожирение, не сопровождается отрицательным влиянием на массу тела. Так, в исследовании S.Schreiber и соавт. приняли участие 12 216 больных СД 2, наблюдавшихся у врачей общей практики, с неудовле-

Рис. 4. Инсулин гларгин обеспечивает более низкий риск развития гипогликемий по сравнению с НПХ-инсулином.



Метаанализ 5 открытых рандомизированных исследований пациентов с СД 2, получавших терапию инсулином гларгин или НПХ-инсулином + ПССП. Продолжительность исследований 24–52 нед.

Home PD et al. Diabetes Obes Metab 2010; 12: 772–9.



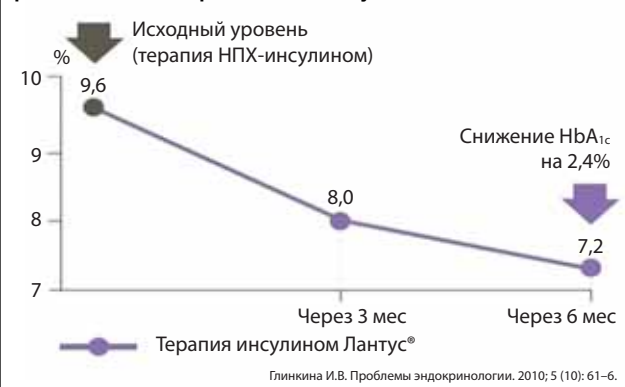
творительным контролем гликемии (HbA_{1c} 8,7%), несмотря на лечение ПССП [27]. Результаты КИ четко продемонстрировали, что добавление инсулина гларгин к ПССП сопровождалось не только быстрым достижением хорошего контроля гликемии, но и нейтральным влиянием на массу тела пациентов. Через 2,5 года терапии индекс массы тела пациентов с СД 2 составил $28,5 \text{ кг/м}^2$ при исходных значениях – $29,0 \text{ кг/м}^2$, что является дополнительным преимуществом инсулина гларгин. В исследовании ORIGIN при длительном применении инсулина гларгин процент увеличения массы тела был незначительным. Подобные результаты имеют большое значение, ведь увеличение массы тела у больных СД 2 со временем становится одной из причин ухудшения гликемического контроля [10, 18].

Большое значение для практики имеют результаты наблюдательных программ применения инсулина гларгин в повседневной жизни. В нескольких наблюдательных программах по СД 2 было отмечено снижение уровня HbA_{1c} на 1,22–2,4% после перевода на инсулин гларгин с НПХ-инсулина в случае малоэффективного лечения, сопровождающегося меньшей частотой гипогликемий [1, 28].

Актуальны результаты исследования И.В.Глинкиной, целью которого была оценка эффективности, безопасности и удовлетворенности врачей применением инсулина гларгин у пациентов с СД 2, не достигших компенсации углеводного обмена в результате терапии НПХ-инсулином в сочетании с ПССП/прандиальными инсулинами [1]. Пациенты, включенные в программу ($n=6802$; в возрасте $58,3 \pm 9,0$ года; с длительностью заболевания $10,5 \pm 4,7$ года; HbA_{1c} $9,6 \pm 1,7\%$; ГГН $10,3 \pm 2,5$ ммоль/л), были переведены с терапии НПХ-инсулином на инсулин гларгин с последующей титрацией дозы. Замена на инсулин гларгин в течение 3 мес привела к ощутимому улучшению компенсации СД 2, через 6 мес уровень HbA_{1c} снизился с $9,6 \pm 1,7$ до $7,2 \pm 1,0\%$ ($p < 0,001$); рис. 6.

Важно, что целевой уровень $HbA_{1c} < 7\%$ был достигнут у 53,8% через 6 мес после перевода на инсулин гларгин. Значимым результатом явилось то, что после перевода

Рис. 6. Динамика уровня HbA_{1c} у пациентов СД 2, ранее не компенсированных на инсулине НПХ.



на инсулин гларгин отмечено снижение частоты легких и тяжелых гипогликемий как в дневное, так и ночное время.

На практике надо учитывать, что в случае перехода с двукратного введения НПХ-инсулина на инсулин гларгин доза последнего должна составлять 70–80% суточной дозы НПХ-инсулина. В случае если больные делали 1 инъекцию НПХ-инсулина, то переходить на лечение инсулином гларгин следует в эквивалентной дозе, а затем ее индивидуально титровать, ориентируясь на показатели гликемии натощак.

Интересные данные представлены в недавно опубликованном анализе национальной базы Германии относительно пациентов с СД 2, которым впервые был назначен базальный инсулин ($n=44\ 366$). При сравнении с НПХ-инсулином инсулин гларгин обеспечивал большую продолжительность ИТ в базальном режиме до интенсификации и 1-го назначения болюсного инсулина [22]. Иными словами, необходимость интенсификации ИТ у пациентов, получавших инсулин гларгин, возникла на 1,75 года позже по сравнению с получавшими НПХ-инсулин (рис. 7).

Аналоги инсулина длительного действия: есть ли разница?

По разным данным, другой аналог инсулина длительного действия – инсулин детемир – эффективно осуществляет гликемический контроль у пациентов с СД 2, что обеспечивается однократным или двукратным ежедневным введением препарата [10, 18]. Детемир обладает средней длительностью в диапазоне от 5,7 ч в самой низкой дозе до 23,2 ч в самой высокой дозе [23].

Прямое сравнение 2 режимов терапии базальными аналогами инсулина проведено в исследовании J.Rosenstock и соавт. (2008 г.). В течение 52 нед больные СД 2 ($n=522$) в дополнение к сопоставимой в 2 группах пероральной сахароснижающей терапии получали инсулин гларгин 1 раз в сутки (исходно HbA_{1c} $8,64 \pm 0,78\%$) или инсулин детемир (исходно HbA_{1c} $8,62 \pm 0,7\%$) 1 или 2 раза в сутки [26]. Дозы инсулинов титровались до достижения целевой ГКН $\leq 6,0$ ммоль/л. В конце исследования уровень HbA_{1c} снизился в группе гларгина до 7,1%; детемира – 7,2%, что свидетельствовало о равноценной эффективности препаратов; профиль безопасности инсулинов не различался. Для достижения подобного результата 55% пациентов в группе детемира потребовалось добавление 2-й инъекции инсулина для нормализации гликемии перед ужином, что обусловлено прежде всего более длительным эффектом инсулина гларгин в сравнении с таковым инсулина детемир. В итоге средняя доза инсулина гларгин составила 0,44 МЕ/кг; инсулина детемир – 1,0 МЕ/кг (2 раза в сутки) и 0,52 МЕ/кг (1 раз в сутки).

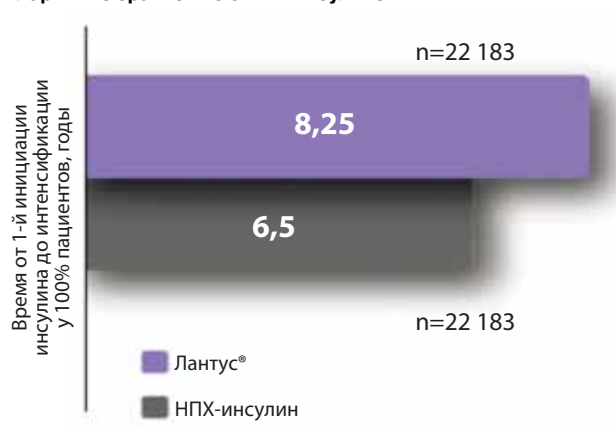
В другом международном открытом сравнительном КИ L2T3 (Lantus versus Levemir Treat-To-Target Study, 2010) участвовали 973 пациента с СД 2 в возрасте 40–75 лет с неудовлетворительным контролем гликемии ($7 \leq HbA_{1c} \leq 10,5\%$) на стабильной терапии ПССП, ранее не получавшие инсулин [2]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на группы терапии гларгином и детемиром (2 раза в сутки – во время завтрака и перед ужином). Через 24 нед терапии инсулином средний уровень HbA_{1c} снизился и составил в группе гларгина $7,2 \pm 0,9\%$; детемира – $7,1 \pm 0,9\%$. При этом уровни HbA_{1c} менее 7,0% достигли 44,1% в группе гларгина и 47,8% пациентов в группе детемира ($p=0,254$). Конечная доза инсулина была достоверно выше в группе детемира ($76,5 \pm 50,5$ МЕ/сут) по сравнению с $43,5 \pm 29,0$ МЕ/сут в группе гларгина ($p < 0,001$). Профиль безопасности инсулинов не различался за исключением дневных симптоматических гипогликемий с уровнем глюкозы крови менее 3,1 ммоль/л, частота которых в пересчете на количество случаев/пациенто-лет была достоверно реже в группе гларгина ($1,64 \pm 5,42$) по сравнению с $1,06 \pm 3,13$ в группе детемира ($p=0,046$).

Результаты исследования L2T3 продемонстрировали, что при равной сахароснижающей эффективности и равной безопасности в отношении развития гипогликемий инсулин гларгин позволяет достичь целевых значений гликемии при однократном введении в меньшей дозе.

Инсулин гларгин и КЖ пациентов с СД 2 – краеугольный камень обеспечения качественного лечебного процесса

СД остается серьезной проблемой, в том числе и потому, что оказывает значительное негативное влияние на КЖ пациентов [3]. Наряду с КЖ удовлетворенность лечением пациента с учетом пожизненной терапии этого заболевания также должна приниматься во внимание при выборе лекарственного средства. За последнее время появилось много данных о положительном влиянии терапии инсулином гларгин на КЖ пациентов с диабетом, на приверженность лечению и приемлемость для них лечения [11, 13, 16]. По результатам КИ

Рис. 7. Большая продолжительность терапии на инсулине гларгин по сравнению с НПХ-инсулином.



F.Eliaschewitz и соавт., включавшего пациентов с СД 2 на терапии ПССП в сочетании с гларгином/НПХ-инсулином, достоверно большее число пациентов были удовлетворены проводимым лечением в группе гларгина [11]. Интересно, что доля тех больных, которые были вынуждены пропускать работу или изменять намеченные планы из-за наличия СД, была статистически значимо ниже среди пациентов, получавших гларгин, по сравнению с НПХ-инсулином (1,3% vs 3,0% соответственно).

Следует учесть, что нередко низкая приверженность ИТ как пациентов, так и врачей обусловливается опасением гипогликемических состояний, что вынуждает использовать меньшие, недостаточно эффективные дозы инсулина [3, 13]. Кроме того, возникающий после гипогликемии страх ее повторения заставляет большинство больных СД 2 изменять свое привычное поведение, что, безусловно, сказывается на КЖ. Повышение КЖ, большая удовлетворенность лечением с применением инсулина гларгин связаны не только с удобством применения, но и с меньшим страхом гипогликемии у пациентов.

Подводя итоги, следует отметить, что со времени открытия инсулина Ф.Бантингом и Ч.Бестом прошел без малого целый век, но инсулин по-прежнему остается наиболее эффективным сахароснижающим средством. Все еще необходимы значительные усилия для повышения эффективности гликемического контроля у пациентов с СД 2. Раннее и обоснованное назначение инсулина гларгин, своевременная титрация дозы препарата вносят незаменимый вклад в успешное лечение заболевания, позволяют максимально оптимизировать лечебный процесс, повысить комплаентность и КЖ пациентов, страдающих этим тяжелым недугом.

Литература

1. Глинкина И.В. Результаты наблюдательной программы по применению инсулина гларгин (Лантус) в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами или прандиальными инсулинами для лечения сахарного диабета 2-го типа в повседневной клинической практике. Проблемы эндокринологии. 2010; 5 (10): 61–6.
2. Залевская А.Г., Вербова Н.И., Родионова Т.И., Викулова О.К., Шестакова М.В. Базальная инсулиноterapia у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии на пероральной сахароснижающей терапии: результаты прямого сравнительного исследования аналогов инсулина Лантус и Левемир. Сахарный диабет. 2010; 2: 106–12.
3. Шишкова Ю.А., Суркова Е.В., Мотовилин О.Г., Майоров А.Ю. Качество жизни при сахарном диабете: определение понятия, современные подходы к оценке, инструменты для исследования (обзор литературы). Сахарный диабет. 2011; 3: 70–5.
4. Abrahamson MJ. Basal insulins: Pharmacological properties and patient perspectives. Primary Care Diabetes 2010; 4 (Suppl. 1): S19–S23.
5. Barnett A. Dosing of insulin glargine in the treatment of type 2 diabetes. Clin Ther 2007; 29: 987–99.
6. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus- present and future perspectives. Nat Rev Endocrinol 2012; 8: 228–36.

7. Colosia AD, Palencia R, Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013; 6: 327–38.
8. Coutinho M, Gerstein H, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22 (2): 233–40.
9. Davies M, Storms F, Shuller S et al. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care* 2005; 28 (6): 1282–8.
10. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003; 289 (17): 2254–64.
11. Eliašbewitz FG, Calvo C, Valbuena H et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Arch Med Res* 2006; 37 (4): 495–501.
12. Evans ML, Sharplin P, Owens DR et al. Insulin usage in type 2 diabetes mellitus patients in UK clinical practice: a retrospective cohort-based analysis using the THIN database. *Br J Diabetes & Vasc Dis* 2010; 10 (4): 178–82.
13. Gwalthney C, Martin ML, Gruenberger JB. Type 2 Diabetes patient perspectives on hypoglycemia. *Value in Health* 2010; 13 (7): A297.
14. Hanefeld M, Fleischmann H, Landgraf W, Pistrosch F. EARLY Study: early basal insulin therapy under real-life conditions in type 2 diabetics. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 2012; 2: 91–7.
15. Hirsch IB, Bergenstal RM, Parkin CG et al. A real-world approach to insulin therapy in primary care practice. *Clin Diabetes* 2005; 23 (2): 78–86.
16. Holz B, Schroder-Bernardi D, Kostev K. Prevalence and outcome of insulin analogue treatment comparing Germany, UK, and France. *Value in Health* 2010; 13 (7): A285.
17. Home PD, Lagareme P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia* 2009; 52 (12): 2499–506.
18. Joshi S, Joshi P. A review of insulin and insulin regimens in type 2 diabetes SA. *Fam Pract* 2009; 51 (2): 97–102.
19. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000; 49 (12): 2142–8.
20. Neumiller JJ, Odegard PS, Wysam CH. Update on insulin management in type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum* 2009; 22: 85–91.
21. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein H et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367 (4): 319–28.
22. Pfohl M, Dippel FW, Kostev K et al. Different persistence on initial basal supported oral therapy in type 2 diabetics is associated with unequal distributions of insulin treatment regimens under real-life conditions in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48 (11): 761–6.
23. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care* 2005; 28 (5): 1107–12.
24. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Treat-to-Target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3080–6.
25. Robertson C. Physiologic insulin replacement in type 2 diabetes: optimizing postprandial glucose control. *Diabetes Educator* 2006; 32 (3): 423–32.
26. Rosenstock J, Davies M, Home P et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51 (3): 408–16.
27. Schreiber SA, Haak T. Insulin glargine benefits patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic treatment: an observational study of everyday practice in 12 216 patients. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 31–8.
28. Schreiber SA, Russmann A. The effects of insulin glargine treatment and an educational program on glycaemic control in type 2 diabetes patients in clinical practice. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (2): 335–41.
29. Shim WS, Kim SK, Kim HJ. Decremental of postprandial insulin secretion determines the progressive nature of type-2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006; 155 (4): 615–22.
30. Singh SR, Ahmad F, Lal A et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180 (4): 385–97.
31. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocr Res* 2007; 32: 19–37.
32. Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006; 49: 442–51.
33. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet.* 1998; 352 (9131): 837–53.
34. Wajsbienberg BL. β -Cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocrine Rev* 2007; 28: 187–218.
35. Weng J, Li Y, Xuet W et al. Effect of intensive insulin therapy on β -Cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008; 371: 1753–60.
36. Jr White JR, Campbell RK, Hirsch I. Insulin analogues: new agents for improving glycemic control. *Postgrad Med* 1997; 101 (2): 58–70.

Диабетическая полинейропатия

Взгляд эксперта-эндокринолога

И.В.Гурьева

ФГУП Федеральное бюро медико-социальной экспертизы;
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

Взгляд эксперта-невролога

О.С.Левин

Кафедра неврологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России,
Москва

Взгляд эндокринолога

Клинические проявления

Диабетическая полинейропатия (ДПН) наблюдается у 30% людей, страдающих сахарным диабетом (СД), и сопровождается высокой заболеваемостью и смертностью. Наиболее часто встречается типичная диабетическая периферическая сенсомоторная форма нейропатии, которая по международному согласительному совещанию экспертов в Торонто является результатом многофакторного поражения, вызванного хронической гипергликемией и микрососудистыми нарушениями, а также другими сердечно-сосудистыми факторами риска [1]. В связи с важнейшим установленным фактором риска ДПН как хронической гипергликемией длительность диабета имеет важное значение. Таким образом, превентивные стратегии должны фокусироваться на выявлении начальных симптомов ДПН и

проведении ранних профилактических мероприятий. Интенсивный контроль диабета важен, однако не может полностью предотвратить развитие и прогрессирование микрососудистых осложнений, особенно при СД типа 2, поэтому дополнительные терапевтические стратегии, основанные на патогенетической концепции развития ДПН, оправданны, несмотря на персистирующую гипергликемию (исследование Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications – DCCT/EDIC Neuropathy Trial).

Различают **болеую** (острая и хроническая) и **безболеую форму ДПН**. Как первая, так и вторая приносят значительные ограничения в жизнь пациента. **Невропатическая боль** характеризуется стреляющими и жгучими болями, позитивным симптомом «онеме-

ния в ногах», а также парестезиями, в некоторых случаях стимулозависимой болью, например аллодинией, когда прикосновение постельного белья вызывает интенсивную боль. Вместе с ноцицептивными структурами могут поражаться рядом расположенные нервные образования, проводящие глубокую чувствительность, и нервные структуры, обеспечивающие движения. Особенно типично это для периферической невропатической боли, так как в нерве все волокна (двигательные, чувствительные, автономные) располагаются рядом друг с другом. Поэтому возможно обрамление болевой симптоматики другими сенсорными симптомами, двигательным (парезы) или вегетативным (появление отеков, изменения кожи) дефектом. В основе развития невропатической боли лежат разные механизмы повышения возбудимости болевых рецепторов и нервных волокон, нейронов центральной нервной системы (ЦНС). При периферическом поражении на болевых нервных волокнах появляется много натриевых каналов и возникают эктопические очаги возбуждения. Болевые нейроны ЦНС становятся гипервозбудимыми, и в этих условиях страдают нисходящие тормозные антиноцицептивные влияния, которые блокируют боль на уровне заднего рога спинного мозга.

Терапия ДПН с позиции доказательной медицины

Хроническая боль – это не только симптом заболевания, но и болезнь сама по себе, и она требует обязательного лечения. Согласно разным международным рекомендациям и отечественным алгоритмам, основывающимся на доказательной медицине, были сформированы следующие позиции: установлена и подтверждена эффективность трициклических антидепрессантов – например, амитриптилин (характеризуется большим количеством побочных эффектов); противосудорожных – прегабалин, габапентин; ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина – дулоксетин, венлафлаксин; опиоидов – трамадол. С 2010 г. в международных гайдлайнах появились рекомендации по назначению α -липоевой кислоты (АЛК) для лечения невропатической боли (уровень доказательств А) [1].

Данные препараты имеются в арсенале российских эндокринологов для лечения пациентов с невропатической болью, связанной с ДПН.

Клинически типичная безболевая форма ДПН проявляется в прогрессирующем развитии болевой и температурной анестезии, а также снижении или утрате тактильной, вибрационной и проприоцептивной чувствительности, снижении ахилловых и коленных рефлексов, развитием типичных деформаций стоп, составляющих так называемую стопу риска (см. рисунок) [2].

Обнаружение стопы риска указывает на серьезное поражение периферических нервов [3]. При отсутствии проведения мер профилактики развивается невропатическая язва в зонах риска или нейроостеоартропатия (стопа Шарко), проявляющаяся асептической деструкцией и остеоллизисом.

Для **скрининга больных ДПН**, составляющих группу риска синдрома диабетической стопы, апробированы некоторые методы, позволяющие оценить отсутствие «защитной чувствительности» на стопах.

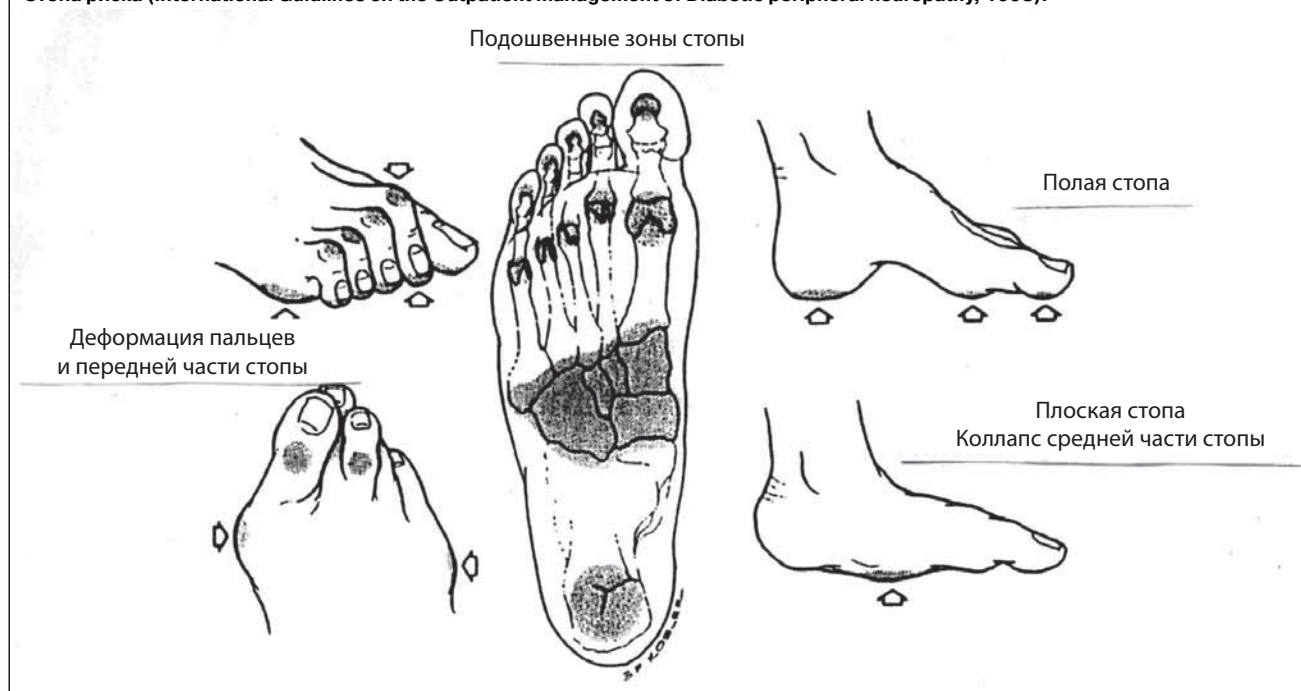
Наиболее отвечающей задачам скрининга считается детекция порогов вибрационного и тактильного чувства. Для определения степени защиты кожи от внешних воздействий используется прибор – детектор монофиламент SW (Semanns-Weinstein). Монофиламент позволяет оказывать стандартизированное тактильное воздействие на группу быстро адаптирующихся механорецепторов кожи, передающих импульс в ЦНС через крупные миелинизированные нервные волокна.

Защитная чувствительность на стопах считается сохранной, если ощущается давление монофиламентом 4,17 (логарифм силы монофиламента весом 1,5 г). Однако существует зависимость порога тактильной чувствительности от пола (женщины ощущают монофиламент лучше, чем мужчины), возраста и места прикосновения (передняя часть стопы или пятка).

В целом отсутствие защитной чувствительности диагностируется, если пациент не ощущает на стопе воздействие монофиламента 5,07 весом 10 г. R.Johansson и соавт. [4] показали, что сенсорное нарушение анестезированной стопы, соответствующее сохранной чувствительности к монофиламенту, является минимальным порогом защитной чувствительности.

По мнению международных экспертов и результатам научных исследований, для скрининга пациентов с невропатией, составляющих группу риска, рекомендуются следующие методы:

Стопа риска (International Guidelines on the Outpatient management of Diabetic peripheral neuropathy, 1998).



- Укол тупой иглой на тыльной поверхности большого пальца.
- 10-граммовый монофилament (5,07 Semmes-Weinstein) на подошве.
- Камертон, вибрирующий с частотой 128 Гц на большом пальце.

У пациента есть риск развития синдрома диабетической стопы, если он не ощущает прикосновения монофилamenta более чем в одной точке, либо не чувствует боли при уколе тыльной поверхности большого пальца, либо вибрационная чувствительность по показаниям камертона 3 у.е. и менее.

Для получения более точного результата рекомендовано применение хотя бы двух методов одновременно [2, 5].

Важнейшим фактором, способствующим развитию диабетических язв стоп, является высокое **плантарное давление**. Воздействует данный фактор только в комбинации с нейропатией. Именно поэтому любое лечение должно обязательно учитывать необходимость частичной или полной разгрузки определенных зон или всей стопы.

По мнению практически всех исследователей, причиной повышенных плантарных давлений у больных диабетом является сенсомоторная нейропатия в сочетании с синдромом ограничения подвижности суставов, который приводит к снижению объема движений в стратегически важных суставах – подтаранном, таранно-пяточном и 1-м метатарзальном [6, 7]. При обследовании больных с повышенным плантарным давлением в течение 2,5 года у 28% из них возникли язвы, в то время как у пациентов с нормальным давлением не было зарегистрировано ни одного случая образования язвы.

Ограничение подвижности суставов – одна из основных причин, вызывающих повышение плантарных давлений. Для скрининга ограничения подвижности суставов достаточно измерять дорсифлексию большого пальца. При измерении гониометром нормальной считается дорсифлексия равная 700 по одним данным и более 300 – по другим. Значительное снижение угла дорсифлексии ассоциировано с повышением плантарного давления в области большого пальца и 1-го метатарзального сустава [6, 8].

Развитию деформаций стоп при диабете способствует **моторная нейропатия**. Ослабление мелких мышц стопы, дисфункция мышц сгибателей и разгибателей пальцев приводят к опусканию свода стопы и формированию типичных молоткообразных пальцев. При этом защитная жировая ткань перемещается проксимально, оголяя головки метатарзальных костей. В зонах повышения плантарного давления формируется мозоль или **гиперкератоз**, который является дополнительным фактором, усиливающим воздействие как вертикальных сил давления на стопу, так и горизонтальных, или «разделяющих» сил (shear-stress). По мнению A.Boulton и соавт., гиперкератоз – это результат сочетания сухой кожи (как следствие автономной нейропатии) и действия вертикальной и горизонтальной сил, но до конца генез возникновения гиперкератозов остается неясным [9]. Многие склонны рассматривать их как инородное тело, постоянно травмирующее подлежащие мягкие ткани. В исследовании, проведенном H.Murray, показатель соответствия гиперкератозов (odds ratio) был равен 77,3, т.е. язвы в 77 раз чаще возникают в местах локализации мозолей [10]. Это очень важное открытие, так как гиперкератозы без труда идентифицируются при рутинном осмотре и, следовательно, могут быть вовремя замечены и удалены.

Гиперкератоз является патогномоничным проявлением нейропатической стопы. Наиболее часто гиперкератоз располагается плантарно в области головок плюсневых костей, а также в области I пальца. Локализация гиперкератоза четко указывает на зоны избыточной нагрузки нейропатической стопы. Иногда гиперке-

ратоз и язвенный дефект локализуются одновременно на подушечке пальца и в области тыла межфаланговых суставов пальцев (tip-top-toe ulcer pressure syndrom).

Среди внешних факторов повышения плантарного давления наиболее часто наблюдаются использование неадекватной обуви, а также обработка стоп острыми предметами [8].

Патогенез

На основании анализа научных данных сформулированы основные механизмы патогенеза ДПН:

- сосудистый (уменьшение в плазме количества оксида азота, увеличение активности протеинкиназы C и блокада обмена жирных кислот с уменьшением содержания сосудистых простагландинов с развитием гипоксии и ишемии);
- активация полиолового пути обмена глюкозы (с накоплением сорбитола и фруктозы, с уменьшением содержания миоинозитола, снижением активности Na^+/K^+ -аденозинтрифосфатазы);
- блокирование гексозаминового пути утилизации глюкозы с накоплением промежуточных продуктов обмена глюкозы, а именно глюкозо-6-фосфата, с активацией сигнальных полимераз – поли(аденозиндифосфат-рибоза)-полимеразы – PARP;
- неферментативное гликирование белков с образованием избыточного количества конечных продуктов гликирования;
- снижение уровня факторов роста нервов, инсулиноподобного фактора роста, нейротрофина-3;
- нарушение аксонального транспорта;
- иммунологический механизм [11, 12].

Центральным механизмом в развитии поздних осложнений СД являются **нарушения энергетического обмена**, играющего первостепенную роль в жизнедеятельности тканей, особенно нервной, а также усиление оксидативного стресса [12]. Данные процессы приводят к ослаблению антиоксидантной защиты, что служит мощным фактором повреждения нервной ткани, приводя к демиелинизации и аксональной дегенерации, сопровождаясь снижением скорости проведения возбуждения по нерву и, соответственно, нарушением его функции. Оксидативный стресс играет ключевую роль в повреждении эндоневрального кровотока [13].

Оксидативный стресс – один из наиболее важных факторов развития ДПН. Его причиной при СД является образование большого числа свободных радикалов на фоне недостаточности собственных антиоксидантных систем [13–15]. Эту гипотезу отчасти подтверждает зависимость сроков развития ДПН от полиморфизма генов митохондриальной и эндотелиальной супероксиддисмутазы и гена PARP [12, 13].

Важным остается вопрос о возможности профилактики развития ДПН и улучшении функции периферических нервов при нормализации углеводного обмена. В исследовании DCCT/EDIC было продемонстрировано уменьшение риска развития ДПН у больных СД типа 1 при хорошем гликемическом контроле [16]. Результаты исследований UKPDS и ADVANCE не показали достоверного влияния хорошего гликемического контроля в течение длительного времени на состояние периферических нервов больных СД типа 2 [17, 18].

Возможности патогенетической терапии

Современные представления о механизмах формирования ДПН определяют использование в качестве патогенетической терапии метаболических препаратов с выраженным антиоксидантным эффектом, снижающих оксидативный стресс, обеспечивающих предупреждение развития и прогрессирования нейропатии.

АЛК (при внутривенном назначении) является единственным средством патогенетической терапии с под-

твержденной эффективностью в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях и мета-анализе (уровень рекомендаций А) [1]. Терапия АЛК способствует не только регрессу клинической симптоматики, но и улучшает объективные показатели функции периферической нервной системы [19–23]. При пероральной терапии ДПН используются разные схемы и режимы назначения АЛК. В большинстве случаев пероральная суточная доза АЛК составляет 600–1800 мг. Клиническая эффективность препаратов АЛК зависит не только от исходного уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), но и от степени сенсорного дефицита [23, 24]. Наиболее эффективен прием АЛК у пациентов без выраженного сенсорного дефицита, тяжелой полинейропатии и уровнем $HbA_{1c} < 8\%$. Следует отметить, что если АЛК применяется с целью предотвращения прогрессирования сенсорного дефицита (патогенетическая терапия), то длительность

лечения должна быть значительной. В частности, в исследовании NATHAN, в котором было показано влияние АЛК на прогрессирование сенсорного дефицита, длительность приема препарата составила 4 года [25].

Таким образом, применение АЛК (например, препарата Берлитион®) оправдано при более раннем выявлении ДПН, при легком и умеренном сенсомоторном дефиците. Лечение должно быть индивидуализировано в зависимости от цели: коррекция болевой симптоматики (внутривенный курс и пероральная поддерживающая фаза лечения) либо предотвращение прогрессирования и развития позднего моторного дефицита, в том числе слабости мелких мышц стоп и деформаций (постоянный многолетний прием).

Вероятны разные комбинации АЛК с другими препаратами патогенетического действия (бруфотиамин, Актовегин), половыми стероидами, витамином D, адъювантными анальгетиками [26].

Взгляд невролога

Поражение периферической нервной системы – ПНС (диабетическая невропатия) относится к наиболее частым осложнениям сахарного диабета (СД). Также СД является самой частой причиной периферических невропатий в развитых странах. В среднем частота невропатии среди пациентов с СД составляет около 25%, однако при углубленном клиническом исследовании этот показатель возрастает до 50%, а при электрофизиологических методах исследования, исследовании вегетативных функций и количественной оценки чувствительности – до 90%. Полиневропатия с тяжелыми проявлениями встречается в 5–10% случаев СД. Наличие диабетической невропатии, особенно с поражением вегетативных волокон, у больного СД повышает риск летального исхода и служит основным фактором развития диабетической стопы.

Выделяют разные **варианты диабетической невропатии**, которые отличаются по клинической картине, патогенезу, гистологическим изменениям, течению, реакции на лечение, прогнозу. Как и другие заболевания ПНС, диабетические невропатии могут быть условно разделены на:

- **фокальные** (моновневропатии, радикулопатии, плексопатии);
- **множественные, или мультифокальные** (множественные невропатии);
- **диффузные** (полиневропатии).

Полиневропатия – наиболее частая форма поражения ПНС при СД, характеризуется диффузным поражением нервных волокон и проявляется относительно симметричной симптоматикой. Особенностью СД является нередкая комбинация разных форм поражения ПНС, поэтому выделить «чистые формы» представляется возможным далеко не всегда.

По течению диабетические невропатии можно разделить на острые (краниальные и другие моновневропатии, радикулопатии, радикулоплексопатия, острая сенсорная полиневропатия и др.) и хронические (дистальная сенсомоторная и вегетативная полиневропатия, туннельные невропатии и т.д.); см. таблицу. Острые часто бывают обратимыми, могут развиваться на любой стадии диабета, в том числе и ранней, а их тяжесть плохо коррелирует с уровнем гипергликемии. Они в основном возникают у пациентов с СД типа 2, особенно у мужчин среднего и пожилого возраста. Хрониче-

ские наблюдаются более часто и, как правило, возникают у лиц, длительно страдающих СД и имеющих другие его осложнения. Они примерно с одинаковой частотой наблюдаются у пациентов с СД типов 1 и 2, у мужчин и женщин. Тяжесть хронических невропатий в большей степени соответствует уровню и длительности гипергликемии.

По распределению симптомов невропатии могут быть разделены на симметричные и асимметричные. По определению только первые могут быть формально отнесены к полиневропатиям.

В некоторых случаях полиневропатия предшествует появлению клинических признаков СД, и на момент диагностики СД невропатию можно выявить примерно у 10% больных. Со временем частота диабетической полиневропатии неуклонно возрастает, и спустя 10–20 лет она выявляется примерно у 1/2 больных. Однако частота полиневропатии зависит не только от продолжительности СД, но и от эффективности контроля гипергликемии. При удовлетворительном контроле уровня глюкозы в крови частота невропатии через 15 лет с момента развития заболевания не превышает 10%, тогда как при плохом контроле гликемии – увеличивается до 40–50%. Однако прямая зависимость между тяжестью СД и вероятностью невропатии прослеживается не всегда. Например, тяжелые формы невропатии иногда наблюдаются у лиц с относительно легким диабетом.

Ключевую роль в развитии диабетической полиневропатии играет гипергликемия. Гипергликемия может приводить к повреждению нервной ткани за счет разных механизмов. Возникающая в результате гипергликемии активация полиолового пути через ряд промежуточных этапов приводит к избыточному образованию активных форм кислорода – свободных радикалов, превышающему возможности естественных антиоксидантных систем (окислительный стресс).

Чувствительность к окислительному стрессу может повышаться при нарушении продукции энергии в нейронах. Важным фактором поражения нервных волокон может быть также интенсификация неферментативного гликирования белков, что сопровождается быстрым накоплением в клетках токсичных конечных продуктов гликирования (КПГ), которые могут играть важнейшую роль в развитии многих осложнений диабета. Содержание КПГ в нервных волокнах и vasa ner-

vogum у больных СД типа 2 существенно выше, чем в норме, и более того – коррелирует с численностью миелинизированных волокон в периферическом нерве. Накопление полиолов, КППГ, интенсификация перекисного окисления липидов могут приводить к дисфункции эндотелия и снижению продукции оксида азота (NO), сопровождающемуся уменьшением реактивности сосудов и развитием ишемии. Финальным путем развития полиневропатии может быть торможение аксоплазматического транспорта, что в конечном итоге вызывает дистальную аксональную дегенерацию, которая может сопровождаться вторичной демиелинизацией. Помимо чисто метаболических и сосудистых нарушений в развитии невропатии важную роль играют наследственные и дизиммунные механизмы.

Патоморфологически при диабетической полиневропатии выявляется широкий спектр изменений, включающий аксональную дегенерацию, сегментарную демиелинизацию, ремиелинизацию, атрофию шванновских клеток, регенерацию нервных волокон с явлениями спрутинга. Наряду с вторичной демиелинизацией при СД возможна и первичная демиелинизация, связанная с нарушением метаболизма шванновских клеток, однако она, по-видимому, не играет решающей роли в развитии и прогрессировании клинической симптоматики.

Хроническая дистальная сенсомоторная полиневропатия – самая частая форма диабетической невропатии, преимущественно поражающая аксоны нервных волокон, уязвимость которых четко зависит от их длины. Симптоматика начинается с дистальных отделов нижних конечностей, иннервируемых наиболее длинными волокнами, и затем по мере вовлечения все более коротких волокон распространяется в проксимальном направлении. Практически облигатно страдает болевая и температурная чувствительность, отражая преимущественное и наиболее раннее вовлечение тонких миелинизированных и немиелинизированных волокон. В связи с этим часто отмечается и развитие вегетативной невропатии, что проявляется, в частности, гипогидрозом и сухостью кожи, вазомоторными нарушениями и снижением температуры на стопах. В меньшей степени и на более позднем этапе страдают крупные миелинизированные волокна, обеспечивающие глубокую чувствительность, и еще в меньшей степени – двигательные волокна. Поэтому слабость и атрофия мышц у большинства больных отсутствуют либо бывают выражены слабо.

В клинической картине доминируют нарушения чувствительности в виде ощущений боли, онемения, парестезий в нижних конечностях. Парестезии выявляются как ощущения холода, покалывания, жжения, которые могут проявляться спонтанно или при прикосновении. Боль может быть жгучей, режущей, рвущей, пронизывающей, реже – тупой. Часто она отмечается в покое и усиливается в ночное время, нарушая сон. Кожа становится крайне болезненной. В типичных случаях больной не может выносить даже прикосновения шерстяного одеяла, а иногда и обычного постельного белья.

Классификация диабетических невропатий

Течение	Симметричные	Асимметричные
Острые	Транзиторная гипергликемическая полиневропатия Острая сенсорная полиневропатия	Краниальные невропатии Изолированная периферическая невропатия Радикулоплексопатия
Хронические	Дистальная сенсомоторная полиневропатия Вегетативная полиневропатия	Пояснично-крестцовая радикулоплексопатия Множественная мононевропатия Туннельные невропатии

Причины боли при диабетической полиневропатии во многом остаются неясными. По-видимому, она не связана с регенерацией тонких немиелинизированных волокон. У большинства больных боль имеет тенденцию к спонтанному улучшению в течение нескольких месяцев, но иногда она неуклонно нарастает. Регресс боли может свидетельствовать не только о восстановлении функций, но и о дальнейшем прогрессировании патологического процесса (в последнем случае боль уменьшается на фоне расширения зоны снижения поверхностной чувствительности).

При неврологическом осмотре выявляется снижение болевой и температурной чувствительности в дистальных отделах (по типу «носков» и «перчаток»), снижение вибрационной чувствительности (иногда оно бывает наиболее ранним проявлением полиневропатии), ослабление или отсутствие ахилловых, на более поздней стадии – коленных рефлексов. Двигательные и чувствительные нарушения на руках всегда выражены слабее, чем на ногах. В тяжелых случаях нарушения чувствительности захватывают передние отделы грудной клетки и живота. Из-за снижения чувствительности больные часто не замечают микроtraum ног (от тесной обуви, камней и т.д.), что со временем может приводить к развитию на стопах трофических язв. При преимущественном поражении тонких волокон сухожильные рефлексы могут длительное время оставаться сохранными, несмотря на нарушение поверхностной чувствительности. При вовлечении толстых волокон обнаруживаются нарушения вибрационной чувствительности и суставно-мышечного чувства, выпадение сухожильных рефлексов, сенситивная атаксия, возможно похудение мелких мышц стоп и кистей.

В местах давления (например, в области головок плюсневых костей) могут образовываться безболезненные язвы, чему способствуют нарушение кровообращения и трофические изменения в конечности. В патогенезе язв имеет значение несколько факторов: поражение мелких сосудов, нарушение чувствительности, вегетативная дисфункция, вторичная инфекция. Вследствие атрофии мышц и деформации стопы происходит увеличение площади контакта подошвы с опорой, что повышает риск травм. Мелкие травмы (в том числе связанные с неправильно подобранной обувью) из-за нарушения болевой чувствительности остаются незамеченными, что нередко приводит к инфицированию. У 15% больных на фоне сенсомоторной и вегетативной полиневропатии развивается нейроартропатия Шарко, проявляющаяся прогрессирующей деформацией голеностопного сустава или суставов стопы. В развитии трофических нарушений в костной ткани и нейроартропатии важное значение может иметь усиление кровотока, вызванное раскрытием денервированных артериовенозных шунтов. Невропатические язвы и нейроартропатия приводят к выраженной деформации суставов, вторичному инфицированию с развитием остеомиелита или гангрены (диабетическая стопа).

Часто используется **классификация** P.Dyck и соавт. В клинической практике можно использовать упрощенную схему, предусматривающую выделение трех основных стадий диабетической полиневропатии:

- I – соответствует асимптомной (субклинической) полиневропатии, выявляющейся с помощью электромиографии (ЭНМГ), количественного исследования чувствительности и/или вегетативных тестов;
- II – соответствует легко или умеренно клинически выраженной полиневропатии, которую можно выявить при обычном неврологическом осмотре по характерным субъективным проявлениям, выпадению рефлексов, снижению чувствительности и т.д.;

- III – соответствует тяжелой полиневропатии, сопровождающейся развитием выраженного (существенно ограничивающего функциональные возможности, инвалидизирующего) сенсорного или сенсомоторного дефекта, вегетативной недостаточности, тяжелого болевого синдрома и таких осложнений, как трофические язвы, нейроартропатия или диабетическая стопа.

Поражение вегетативных волокон с развитием той или иной степени вегетативной дисфункции (вегетативная, или автономная, полиневропатия) – характерная черта диабетической невропатии, отражающая особую уязвимость тонких вегетативных нервных волокон к метаболическим нарушениям при СД. Клинические проявления вегетативной невропатии выявляются более чем у 1/2 больных с разными вариантами диабетической невропатии. Проявления сенсомоторной и вегетативной полиневропатии в большинстве случаев развиваются параллельно, но иногда вегетативная невропатия выходит на первый план. В клинической практике проявления вегетативной невропатии нередко игнорируются или ошибочно интерпретируются. Между тем, выявление вегетативной дисфункции при диабетической невропатии имеет исключительно важное практическое значение. Наличие вегетативной невропатии сопряжено с более неблагоприятным прогнозом СД и увеличивает смертность почти в 5 раз. При этом коррекция ее проявлений – важнейший резерв повышения качества жизни больных СД.

Проблема **диагностики** диабетической полиневропатии включает два аспекта:

- 1) раннее выявление признаков поражения ПНС у пациентов с уже установленным диагнозом СД;
- 2) диагностика СД и установление его этиологической роли у пациента с клинически явной полиневропатией.

Раннее выявление и адекватная терапия диабетической полиневропатии может уменьшать риск тяжелых осложнений и повышать качество жизни больных. У всех больных СД, независимо от наличия характерных жалоб, необходим ежегодный скрининг на полиневропатию, который должен включать исследование:

- 1) болевой чувствительности;
- 2) чувствительности с помощью монофиламента;
- 3) вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона.

Снижение чувствительности при исследовании монофиламентом и камертоном не только помогает в ранней диагностике невропатии, но и позволяет выявить пациентов, которым угрожает изъязвление стопы. Для диагностики вегетативной недостаточности проводятся кардиоваскулярные тесты (оценка изменения пульса при глубоком вдохе, после вставания из положения лежа, при пробе Вальсальвы, изменения арте-

риального давления в тесте на сжатие рук и ортостатической пробе).

Электрофизиологическое исследование редко необходимо в типичных случаях диабетической полиневропатии и обычно проводится при сомнениях в диагнозе. При ЭНМГ могут выявляться признаки, соответствующие как аксонопатии (снижение амплитуды М-ответа), так и демиелинизации (легкое или умеренное снижение скорости проведения по нервам, увеличение дистальной латенции, изменение F-волн).

Подходы к терапии. Поскольку гипергликемия – основной патогенетический фактор развития диабетической невропатии, оптимизация уровня сахара в крови – основное условие стабилизации и регресса всех проявлений диабетической невропатии. В то же время на фоне адекватного контроля сахара в крови ее проявления могут подвергаться частичному регрессу. Связь между улучшением контроля гипергликемии и более благоприятным течением полиневропатии четко выявляется у пациентов с СД типа 1, в то же время у пациентов с СД типа 2 ситуация менее определенная. В нескольких исследованиях не удалось показать, что более интенсивная терапия СД типа 2 замедляет прогрессирование полиневропатии. Таким образом, оптимизация контроля над гипергликемией, хотя и, безусловно, необходима, не решает всех проблем. В связи с этим сохраняется потребность в лекарственных средствах, воздействующих на разные звенья патогенеза диабетической невропатии.

Одним из средств патогенетической терапии с доказанной эффективностью является тиоктовая кислота. Лечебное действие тиоктовой кислоты объясняют прежде всего ее антиоксидантным эффектом – способностью инактивировать свободные радикалы и повышать активность антиоксидантных систем организма, восстанавливая внутриклеточный уровень глутатиона и витамина Е. Противостоя окислительному стрессу, тиоктовая кислота предупреждает ингибирование активности NO-синтазы и усиливает кровоток в эндоневрии, улучшает микроциркуляцию, снижая риск ишемического поражения нервной ткани и увеличивая скорость проведения импульса по нерву. Эффективность тиоктовой кислоты при диабетической полиневропатии подтверждена в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (ALADIN, ALADIN III, ORPIL, SYDNEY, DECAN и др.) [19, 21, 22, 27, 28]. Показано, что 3-недельный курс внутривенного введения тиоктовой кислоты (например, препарата Берлитион®) уменьшает позитивные сенсорные симптомы и другие клинические проявления полиневропатии. При выраженных симптомах полиневропатии тиоктовую кислоту первоначально назначают внутривенно в дозе 600 мг ежедневно или 5 раз в неделю, на курс 10–20 инфузий.

Литература

1. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation on Severity, and Treatments. *Diabetes Care* 2010; 33 (10).
2. Гурьева И.В., Комелягина Е.Ю., Кузина И.В. Диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия. Патогенез, клиника и диагностика. Метод. рекомендации. М., 2000.
3. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology* 1992; 42: 1164–70.
4. Johansson RS, Vallbo AB. Tactile defection. *J Physiol* 1979; 297: 405–22.
5. Комелягина Е.Ю. Алгоритм выявления пациентов из группы риска развития синдрома диабетической стопы. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
6. Fernando D, Masson E, Veyes A, Boulton AJM. Relationship of limited joint mobility to abnormal foot pressure and diabetic foot ulceration. *Diabetes Care* 1991; 14 (1): 8–11.
7. Cavanagh PR, Ulbrecht IS, Caputo GM. Biomechanical aspects of diabetic foot disease: aetiology, treatment and prevention. *Diabet Med* 1996; 13 (1): 17–22.
8. Ferguson MWJ, Herrick SE, Spenser M-J et al. The histology of diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 1996; 13 (1): 30–4.
9. Boulton AJM. The importance of abnormal foot pressure and gait in the causation of foot ulceration. In: *The diabetic foot. Proc. of the 1st Intern. Symp. on the Diabetic foot. Excerpta Med* 1991; p. 35–50.
10. Murray HI, Young MJ, Boulton AJM. Relationship between callus formation, pressures and neuropathy in diabetic foot ulceration. *Diabet Med* 1994; 11 (2): 5–9.
11. Строков И.А., Строков К.И., Албекова Ж.С. Взгляд невролога и эндокринолога на вопросы лечения диабетической полиневропатии. Эффективная фармакотерапия. Журн. неврологии и психиатрии. 2011; 4: 4–13.
12. Городецкий В.В. Лечение диабетической полиневропатии и других дистрофически-дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболитическими препаратами. Метод. рекомендации. М., 2004; с. 27.
13. Строков И.А. Диабетическая невропатия. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. М., 2011; с. 506–29.
14. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2000; 130 (10): 437–41.

15. Чернышова Т.Е. Патогенетические подходы к терапии диабетической автономной невропатии. *ТОП-Медицина*. 2001; с. 26–8.
16. Allen JW, Herman WH, Pop-Busui R et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the DCCT on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010; 33: 1090–96.
17. The Advance Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 560–68.
18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837–53.
19. Ziegler D, Hanefeld M, Rubnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid. A 3 week multicenter randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995; 38: 11425–33.
20. Ametov A, Barinov A, Dyck P et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid. *Diabetes Care* 2003; 26 (23): 770–76.
21. Rubnau KJ, Meissner HP, Finn JR et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thi-octic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 1999; 16: 1040–3.
22. Ziegler D, Ametov A, Barinov A et al. Oral Treatment With α -Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy (The SYDNEY 2 trial). *Diabetes Care* 2006; 29: 2365–370.
23. Бреговский В.Б., Посохина О.В., Карпова И.А. Препараты эффективности лечения диабетической полинейропатии нижних конечностей альфа-липоевой кислотой. *Тер. архив*. 2005; 10: 15–9.
24. Храмлини В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю. Оценка эффективности различных режимов пероральной терапии альфа-липоевой кислотой болевой формы диабетической периферической полинейропатии. *Сахарный диабет*. 2010; 2: 3–7.
25. Ziegler D, Low P, Litchby W et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2054–60.
26. Гурьева И.В., Светлова О.В. Перспективные стратегии в лечении диабетической полинейропатии: роль антиоксидантной терапии. *Фарматека*. 2013; 5 (528): 76–80.
27. Ziegler D, Nowak H, Kempler P et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21: 114–21.
28. Ziegler D, Schatz H, Conrad F et al. Effect of treatment with the antioxidant α -lipoic acid in cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients (DECAN Study). *Diabetes Care* 1997; 20: 369–73.

Индивидуальные и госпитальные глюкометры: баланс между несомненной пользой и безопасностью

Т.В.Моругова¹, М.В.Шестакова²

¹ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа;

²ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

Лечение сахарного диабета (СД) – это сложная задача, решение которой предусматривает выполнение следующих основных принципов: соблюдение диетических рекомендаций, определяющих индивидуальную физическую активность больного СД, соблюдение режима приема сахароснижающих препаратов и самоконтроля показателей гликемии, обучение пациентов.

Одним из основных элементов управления СД является контроль углеводного обмена, который подразумевает достижение целевых показателей гликемии, что необходимо для снижения риска развития микро- и макрососудистых осложнений СД, являющихся причиной инвалидизации пациентов. Постоянное мониторирование уровня глюкозы крови стало возможным с появлением доступных средств самоконтроля: сначала тест-полосок, а затем портативных глюкометров. С появлением глюкометров началась новая эра в управлении СД – осознанное участие больных в лечении. Глюкометры позволяют определять содержание глюкозы крови во внебольничных условиях. Поскольку эти показатели определяются в повседневных, привычных больному условиях, они имеют большую ценность для коррекции лечения, чем исследованные в стационаре или поликлинике.

В последние годы глюкометры стали все шире применяться в медицинских учреждениях как приборы, используемые в urgentных ситуациях, помогающие в диагностике, а также дифференциальной диагностике острых состояний и не только: они стали приборами коллективного пользования в медицинских учреж-

дениях закрытого типа (хосписы, Вооруженные Силы, МЧС и т.д.).

Глюкометры входят в таблицу оснащения медицинских учреждений разного уровня: сельской амбулатории, бригады скорой медицинской помощи, многопрофильных больниц, консультативно-диагностических центров, диспансеров, санаториев-профилакториев, коммерческих медицинских кабинетов и центров. Широкое распространение глюкометров в медицинских учреждениях связано с преимуществами измерения перед стационарными аппаратами:

- Простота: определение глюкометром не требует специального медицинского оборудования, глюкометром можно пользоваться, ознакомившись с инструкцией. Глюкометр имеет капиллярную систему забора крови (прокалывание пальца руки), а также позволяет использовать альтернативные легкодоступные места тестирования – плечо, предплечье, но не кровь из вены или артерии, что затрудняет забор крови неподготовленным медицинским персоналом.
- Быстрота: измерение глюкозы занимает не более 2 мин, на стационарном глюкозном определителе – от 1 до 4 ч, в зависимости от пропускной способности аппарата.
- Срочность: ситуации срочности возникают как у врачей скорой медицинской помощи (для диагностики гипогликемии), так и у врачей отделений многопрофильных больниц (с целью коррекции сахароснижающей терапии больным СД, нуждающимся в суточном мониторировании глюкозы). Необходимость срочного определения гликемии возникает при оперативных вмешательствах

(интраоперационная коррекция глюкозы), у больных в острый период острого инфаркта миокарда и нарушения мозгового кровообращения.

- Портативность и автономность: глюкометры работают автономно, так как имеют батарейное электропитание, а весь комплект (глюкометр, тест-полоски, прокалыватель с ланцетами) помещается в кармане медицинского халата.
- Экономичность: себестоимость одного определителя без учета трудозатрат медицинского персонала составляет примерно 15 руб., а себестоимость лабораторного анализа на стационарном анализаторе – не менее 70 руб., поскольку требует привлечения специально обученного медицинского персонала.

С другой стороны, глюкометры уступают биохимическим анализаторам в точности. Точность глюкометра отображает близость результата, полученного на нем, к результатам измерения эталонным анализатором (например, YSI 2300, производство США).

Результаты измерений глюкозы на самых лучших лабораторных автоанализаторах отклоняются от результатов YSI 2300 не более чем на $\pm 10\%$, а у самых лучших глюкометров это отклонение несколько больше. В России в отношении индивидуальных глюкометров действует стандарт ГОСТ ISO 15197-2011 (ISO – International Standardization Organization), который является аналогом уже устаревшего международного стандарта ISO 15197:2003. В соответствии с указанным стандартом результаты считаются точными, если из них как минимум 95% находится в пределах $\pm 0,83$ ммоль/л от референсных значений при концентрации глюкозы менее 4,2 ммоль/л и $\pm 20\%$ – при концентрации глюкозы 4,2 ммоль/л и более. Чем выше точность измерения уровня глюкозы крови, тем более однозначна тактика ведения пациента. В одних случаях точность глюкометра достаточна для выбора тактики, а в некоторых – нет. Именно отсутствие достаточной точности глюкометров не позволяет их использовать для постановки диагноза СД.

Точность измерений уровня глюкозы зависит от ряда факторов. В основе методов измерения уровня глюкозы в некоторых глюкометрах лежат электрохимические реакции, суть которых заключается в регистрации электрического тока, образующегося в результате биохимического превращения глюкозы под действием ферментов. Величина тока соответствует определенной концентрации глюкозы крови. Точность результата зависит от свойств фермента, его специфичности к глюкозе (фермент не должен обладать активностью по отношению к мальтозе, ксилозе, галактозе), а также от точности системы, анализирующей сигнал и измеряющей ток [1]. На степень точности прибора влияет и очень маленький объем исследуемого образца крови: от 0,3 до 4 мкл.

Немаловажную роль играют срок годности и условия хранения тест-полосок. Необходимо отметить, что некоторые метаболиты и некоторые лекарственные препараты (повышенный уровень холестерина, триглицеридов, витамина С, допамин, маннитол) могут искажать результаты определения уровня глюкозы крови. Низкие значения гематокрита могут завышать, а высокие – занижать показатели содержания глюкозы крови. Ургентные ситуации, сопровождающиеся шоком, дегидратацией, кетоацидозом, гиперосмолярным синдромом, циркуляторной гипоксией, могут занижать показатели глюкозы, измеренные как на стационарном лабораторном оборудовании, так и на глюкометре [2].

Однако, несмотря на указанные недостатки точности определения уровня глюкозы с помощью портативных приборов, глюкометры все шире используются в практике медицинских учреждений, что превращает их в приборы коллективного пользования, применяе-

мые для контроля уровня глюкозы крови с посторонней помощью (КГПП), или, другими словами, в госпитальные глюкометры для профессионального использования медицинским персоналом. Перечень учреждений, где лица могут получать помощь по контролю глюкозы крови, достаточно разнообразен: больницы, дома престарелых с медицинским обслуживанием, тюрьмы, медицинское обслуживание на дому, доврачебные и врачебные кабинеты, научно-исследовательские лаборатории, санитарно-просветительные школы, детские лагеря, приюты и др. Необходимость экспресс-определения гликемии с посторонней помощью возникает при госпитализации больного.

Таким образом, госпитальные глюкометры приносят безусловную пользу как пациентам, так и врачам. Используемые в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) глюкометры оказывают влияние на качество предоставляемой медицинской помощи, поскольку оно зависит от материально-технического оснащения ЛПУ и от безопасности больничной среды, соответствия санитарным нормам условий пребывания пациентов. Если самоконтроль глюкозы с использованием индивидуального глюкометра считается безопасной процедурой (отсутствует риск контакта с кровью пациента), то применение глюкометров в медицинских учреждениях связано с *проблемой повышенного риска инфицирования, а именно с гемоконтактным инфицированием человека*. Наиболее опасными инфекциями, передающимися с кровью больного, являются вирус иммунодефицита человека и гепатиты В и С. Вирусы остаются контагиозными в течение длительного времени, в частности вирус гепатита В сохраняет жизнеспособность в высохшей крови примерно 7 дней [3]. Риск заражения повышается при устойчивости возбудителя к дезинфицирующим средствам.

Ежегодно в России около 8% пациентов стационаров и поликлиник переносят внутрибольничные инфекции. Но не только пациенты подвержены риску инфицирования, в группе риска оказываются медицинские работники. Так, по данным Департамента здравоохранения г. Москвы на 2013 г., выявляемость вирусных гепатитов В и С среди медицинских работников составила 56,8 случая, ВИЧ – 2,3 случая на 10 тыс. обследованных. Всего в Москве зарегистрированы 250 340 медработников.

История применения инсулина отмечена не только победой в лечении СД типа 1, но и рядом драматических событий, связанных с неоднократными вспышками гепатита, возникшими по причине использования общего оборудования в больницах и домах престарелых [4–6]. В 1989–1990 гг. зарегистрирована вспышка вирусного гепатита В у 26 пациентов с СД в Калифорнии [7]. С 1990 по 2008 г. в США наблюдалось 18 вспышек вирусного гепатита В, которые были связаны с неправильным использованием оборудования для контроля уровня глюкозы крови.

Каким же образом глюкометры, предназначенные для индивидуальных целей самоконтроля глюкозы, могут стать источником гемоконтактного инфицирования пациентов? Проведенные в США исследования показали, что источником инфицирования могут стать все предметы комплекта глюкометров, но чаще всего – прокалывающее устройство (пружинный скарификатор типа penlet). Это самая «коварная» часть комплекта. Согласно инструкции колпачок ручки для прокалывания должен быть прижат к коже, а при прокалывании пальца больного капельки его крови могут попасть на торец колпачка. При несоблюдении протокола очистки и дезинфекции прокалывающее устройство может стать резервуаром инфекции для другого пациента во время повторного использования. Результаты исследования показали, что скарификатор типа penlet использовался у нескольких пациентов в 21% обследованных учреждений. В 17 (32%) из 53 учреждений глю-

кометр не подвергался очистке и дезинфекции после каждого использования [9, 10].

В 2005 г. Учебно-исследовательский центр тестирования у постели больного (РОСТ-CTR) Калифорнийского университета провел впервые многоцентровое исследование по изучению распространенности контаминации кровью глюкометров, используемых в условиях стационара, которые потенциально могут являться причиной распространения инфекций [11]. В 12 больницах было протестировано 609 глюкометров, в том числе 116 – в отделениях интенсивной терапии (ОРИТ). Средняя доля контаминированных кровью глюкометров в разных больницах была равна $30,2 \pm 17,5\%$ (диапазон 0,0–60,5%). Средняя частота контаминации глюкометров кровью в ОРИТ составляла $48,2 \pm 30,2\%$ (диапазон 0,0–100,0%). Контаминация глюкометров в ОРИТ оказалась в 2,2 раза выше, чем в других отделениях, причем вероятность контаминации глюкометров кровью была выше в городских больницах, нежели в пригородных и сельских.

Источником инфицирования могут служить загрязненные кровью и необработанные дезинфицирующим средством перчатки, а также неправильная утилизация средств дезинфекции (салфеток, ватных тампонов), например, с использованием открытых лотков вместо закрывающихся контейнеров с дезраствором.

Индивидуальные глюкометры не разработаны для того, чтобы выдерживать многократные процедуры дезинфекции, необходимые для минимизации риска заражения при использовании их в качестве приборов КГПП. Это требует проведения дезинфекции при переходе от одного пациента к другому. Неправильная дезинфекция или обработка прибора, не рассчитанного на многократный процесс дезинфекции, может нарушить его целостность и снизить достоверность измерений. Процессы дезинфекции, не рекомендованные производителем, могут привести к повреждению глюкометра [12–15]. Оценив эту тревожную ситуацию, в мае 2010 г. Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC) США в сотрудничестве с Подразделением CDC по повышению качества медицинских услуг, Подразделением гепатита, Центром обслуживания Medicare и Medicaid обсудили проблемы безопасности КГПП. Основная тема совещания: «Обеспечение безопасности: устранение риска передачи патогенных микроорганизмов с кровью при контроле уровня глюкозы крови».

Результатом совещания явились рекомендации по профилактике инфекции при контроле уровня глюкозы крови:

- по возможности каждый человек должен иметь свой глюкометр, совместное использование не допускается;
- оборудование, разработанное для личного использования, неприемлемо для проведения массового контроля гликемии;
- при проведении контроля уровня глюкозы в крови всегда следует надевать перчатки;
- для прокола пальца должны использоваться только одноразовые устройства;
- средства мониторинга уровня глюкозы в крови должны очищаться и дезинфицироваться после каждого использования;
- следует выбирать устройства, специально разработанные для

использования у большого числа пациентов;

- при необходимости обеспечения совместного применения глюкометра устройство должно пройти очистку и дезинфекцию после каждого использования в соответствии с инструкциями изготовителя, что позволит предотвратить перенос крови и инфекционных агентов. Если изготовитель не указывает метод очистки и дезинфекции устройства, то его совместное использование не допускается.

С более подробной информацией можно ознакомиться на сайте CDC: <http://www.cdc.gov/injectionsafety/blood-glucose-monitoring.html> [16].

Какие же глюкометры станут госпитальными, т.е. глюкометрами для профессионального использования? Смогут ли разработчики глюкометров создать при-

бор, который, сохраняя преимущества портативного аппарата, отвечал бы критериям безопасности и точности определения? Такие приборы должны соответствовать как минимум следующим требованиям:

- обладать точностью, близкой к точности лабораторных автоанализаторов глюкозы;
- обеспечивать возможность определения уровня глюкозы крови любым доступным методом;
- корректировать влияние на точность измерения интерферирующих лекарственных препаратов и эндогенных веществ;
- быть безопасными при многократном коллективном использовании.

Необходимо отметить, что в России пока действует единственный стандарт в отношении систем самостоятельного контроля уровня глюкозы крови – это упомянутый ранее ГОСТ ISO 15197-2011. И, хотя пока не существует стандартов для госпитальных глюкометров, в России зарегистрирован один из таких приборов, предназначенный для профессионального использования в оценке мониторинга уровня глюкозы крови, – *ВанТач Верлио Про+* (*OneTouch Verio® Pro+*). Сохранив преимущество портативных глюкометров (эргономичный дизайн), устройство выгодно отличается от предшественников, обеспечивая безопасное, надежное (точное) и простое тестирование в условиях ЛПУ. Клинические испытания этого прибора доказали его высокую точность, превосходящую критерии ISO 15197:2003: отклонения его результатов от результатов эталонного автоанализатора YSI 2300 при анализе капиллярной крови (n=600) не превысили $\pm 0,56$ ммоль/л в диапазоне концентраций глюкозы менее 4,2 ммоль/л и $\pm 15\%$ – в диапазоне 4,2 ммоль/л и более. При этом точность системы соответствует не только действующему в России ГОСТ ISO 15197-2011, но и более строгому международному стандарту точности госпитальных глюкометров CLSI POCT12-A3.

Прибор калиброван по плазме крови, при этом он измеряет глюкозу не только в капиллярной, но и в артериальной, и венозной крови. Благодаря высокой специфичности фермента флавинадениндинуклеотидзависимой глюкозодегидрогеназы (FAD-GDH) неглюкозные сахара крови, такие как мальтоза, не влияют на результаты теста. Кроме того, фермент FAD-GDH не взаимодействует с кислородом, поэтому результаты теста нечувствительны к колебаниям уровня кислорода в крови. Система *OneTouch Verio® Pro+* корректирует влияние 57 распространенных интерферирующих веществ: эндогенных метаболитов и наиболее часто используемых лекарственных средств (кардиотонических, антигипертензивных, мочегонных, антибактериальных) в нормальных или высоких терапевтических концентрациях.

Особую ценность этому прибору придают характеристики, обеспечивающие инфекционный контроль, которые делают его безопасным в плане передачи гемоконтактных инфекций. Например, имеется кнопочный эжектор, позволяющий автоматически удалить использованную тест-полоску, не прикасаясь к ней. Все

детали корпуса глюкометра изготовлены из особых материалов, устойчивых к сильному дезинфицирующему средству, – гипохлориту натрия, который убивает вирус гепатитов В и С, ВИЧ за 1 мин (что соответствует требованиям управления FDA). Система прошла испытания в НИИ Дезинфектологии (2012–2013 гг.), и для нее разработаны режимы дезинфекции, соответствующие современным санитарно-эпидемиологическим нормам (СанПиН 2.1.3.2630-10).

Оценка качества системы *OneTouch Verio® Pro+* подтверждена большой доказательной базой (9 исследований, утвержденных экспертным советом). Все описанные ранее преимущества системы позволяют ей занять достойное место в ряду госпитального портативного оборудования в медицинских учреждениях разного профиля.

Литература

1. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, UK, Department of Health, Medical device alert. MDA/2007/058 – Point of care and home-use blood glucose meters: Roche Accu-check and Glucotrend; Abbott Diabetes Care FreeStyle. 2007 Available from: www.mbragov.uk
2. Blank FSJ, Miller M, Nichols J et al. Blood glucose measurement in patients with suspected diabetic ketoacidosis: a comparison of Abbott Medisense PCx point-of-care meter values to reference laboratory values. *J Emerg Nurs* 2009; 35 (2): 93–6.
3. Bond WW, Favero MS, Petersen NJ et al. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet* 1981; 1: 550–1.
4. Counard CA, Perz JF, Linchangco PC et al. Acute Hepatitis B outbreaks related to fingerstick blood glucose monitoring in two assisted living facilities. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58 (2): 306–11.
5. Flaum A, Mahros H, Preston E. Elin nosocomiale icterus-epidememie. *Acta Med Scand* 1926; Suppl. 1: 544–53.
6. Desenclos JC, Bourdiol-Raze M, Rolin B et al. Hepatitis C in a ward for cystic fibrosis and diabetic patients: possible transmission by spring-loaded finger-stick devices for self-monitoring of capillary blood glucose. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22 (11): 707.
7. Polish LB, Shapiro CN, Bauer F et al. Nosocomial transmission of hepatitis B virus associated with the use of a spring-loaded finger-stick device. *N Engl J Med* 1992; 326 (11): 721–5.
8. Nosocomial of hepatitis B virus infection associated with reusable fingerstick blood sampling devices – Ohio and New York city, 1996. *CDC. MMWR* 1997; 46 (10): 217–21.
9. Polish LB, Shapiro CN, Bauer F et al. Nosocomial transmission of hepatitis B virus associated with a spring-loaded finger stick device. *N Engl J Med* 1992; 326 (11): 721–5.
10. Klonoff DC, Perz JF. Assisted monitoring of blood glucose: special safety needs for a new paradigm in testing glucose. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4 (5): 1027–31.
11. Louie RF, Lau MJ, Lee JH et al. Multicenter study of the prevalence of blood contamination on point-of-care glucose meters and recommendations for controlling contamination. *Point Care* 2005; 4 (4): 158–63.
12. Hellinger WC, Grant RL, Hemke DA. Glucose meters and opportunities for in-hospital transmission of infection: quantitative assessment and management with and without patient assignment. *Am J Infect Control* 2011; 39: 752–6.
13. Nichols JH. Blood glucose testing in the hospital: error sources and risk management. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5 (1): 173–7.
14. Wilkerson K, Hodge EM. P9-081: Glucometer cleaning: a process improvement following a state survey. *Am J Infect Control* 2011; 39 (5): E165.
15. Kost GJ, Tran NK, Louie RF et al. Assessing the performance of handheld glucose testing for critical care. *Diabetes Technol Therapeut* 2008; 10 (6): 445–1.
16. Centers for Disease Control and Prevention during blood glucose monitoring and insulin administration, CDC Atlanta, GA. 2010. Available from: <http://www.cdc.gov/injectionsafety/blood-glucose-monitoring.html>



Метформин – коррекция инсулинорезистентности и не только

С.В.Подачина

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Сахарный диабет (СД) типа 2 и ожирение – заболевания, которые имеют эпидемиологическую распространенность в экономически развитых странах. Эти заболевания часто осложняются сердечно-сосудистыми проблемами, легочной недостаточностью, патологией суставов, онкологическими заболеваниями и др.

В основе СД типа 2 лежат два патогенетических механизма – это **инсулинорезистентность (ИР)** и **дисфункция β-клеток**. Нельзя однозначно сказать, какой из этих двух факторов является ведущим. На фоне прогрессирующей ИР постепенно нарушается, а затем и снижается функция β-клеток. В 1995 г. были опубликованы результаты 6-летнего клинического исследования, проводившегося в Великобритании, UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Пациентам с СД типа 2 проводилась терапия разными сахароснижающими препаратами с целью добиться удовлетворительного гликемического контроля для предотвращения или снижения проявлений диабетических осложнений [14]. В отчете по исследованию, помимо результатов, касающихся снижения распространенности осложнений, были данные, которые оказали существенное влияние на понимание патофизиологии СД типа 2. По результатам этого исследования впервые было показано (с помощью индекса НОМА – суррогатная оценка функции β-клеток на основе измерений гликемии натощак и концентрации инсулина в крови натощак) [10], что к моменту постановки диагноза СД типа 2 функция β-клеток уже значительно снижена. В результате измерений индекса НОМА исследователи пришли к выводу, что секреция инсулина у больных СД типа 2 постепенно угасает по сравнению с пациентами без СД или с пациентами с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). В течение всех лет исследования также было показано, что на фоне лечения СД с течением времени возникает необходимость в интенсификации терапии, что позволило авторам сделать вывод о «постепенном увеличении гипергликемии, связанном со снижением функции β-клеток».

Индекс НОМА использовался для оценки изменений функции β-клеток с течением времени у пациентов с СД типа 2 в исследовании ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) [1, 9]. Пациентам проводилась монотерапия росиглитазоном, метформином или глибенкламидом. Основным выводом ADOPT было, что хотя три препарата отличались по длительности терапии (монотерапии) – это не предотвращало снижение функции β-клеток. Данные согласуются с результатами UKPDS. Если в начале лечения отмечалось улучшение гликемического контроля, то в дальнейшем следовали постепенное увеличение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и необходимость в интенсификации терапии.

Интересные данные приведены в статье G.Reaven (2009 г.) [23], в которой он доказательно опровергает возможность использования индекса НОМА для оценки функции β-клеток у больных СД, так как при повышении уровня глюкозы крови не может быть дана объективная оценка функции β-клеток. В другой статье описывается, как по-разному откликается β-клетка выработкой инсулина на нагрузку глюкозой у здоровых людей [7]. Таким

образом, функциональные возможности β-клеток индивидуальны и определяются степенью ИР.

В патогенезе СД типа 2 обязательно участвуют оба фактора: и ИР, и нарушение функции β-клеток. Соотношение этих двух компонентов патогенеза СД типа 2 различно как в отдельных популяциях, так и у конкретных больных в одной популяции. До конца не удается определить, какой же из этих двух дефектов является первичным. Так, у индейцев племени пима ИР предшествует СД типа 2. И при проведении глюкозотолерантного теста и нормальных показателях глюкозы при проведении теста имеет место гиперинсулинемия [7, 22]. У родственников больных СД типа 2 также отмечается повышение уровня инсулина на нагрузку глюкозой, что явно свидетельствует об имеющейся сниженной чувствительности тканей (печень, мышцы) к инсулину. ИР – это своего рода экзамен для β-клеток. Манифестация СД типа 2 развивается при неспособности β-клеток преодолеть постепенно нарастающую ИР.

ИР встречается не только при СД типа 2, но и при других заболеваниях/состояниях. Считается, что у 25% здоровых людей имеет место ИР, сопоставимая с больными СД типа 2. Изучение с помощью биостатора распространенности ИР у больных с НТГ, СД типа 2, дислипидемией, гиперурикемией и артериальной гипертензией показало, что ИР встречается у 84% больных СД типа 2, у 66% – с НТГ, при гиперхолестеринемии – у 55%, при гипертриглицеридемии – у 84%, при снижении уровня липопротеидов высокой плотности – у 88%, при гиперурикемии – у 62% и при гипертензии – у 58% больных [1, 4].

Причины и последствия ИР при СД типа 2

Причины ИР гетерогенны и до конца в настоящее время не изучены. В развитии ИР четко прослеживаются два фактора: генетический и приобретенный. Родственники 1-й степени родства с нормальной толерантностью к глюкозе имеют выраженную ИР по сравнению с лицами контрольной группы, гомозиготные близнецы заболевают СД типа 2 в 100% случаев.

Что касается приобретенной ИР, то механизмы ее развития гетерогенны и также недостаточно изучены. Несомненное значение в развитии ИР имеет ожирение, в частности абдоминальное ожирение. Жировая ткань является «хранилищем» запасов энергии в организме. Но этот тезис больше относится к периферическому жиру, тогда как абдоминальный тип ожирения, характеризующийся отложением жира в большом сальнике и ретроперитонеальном пространстве, является причиной множества метаболических нарушений. Абдоминальный тип ожирения сопровождается дислипидемией, сердечно-сосудистыми нарушениями, гипертензией. При этом типе ожирения в крови повышается уровень андрогенов (у женщин) и кортизола при снижении сексвязанного глобулина.

В абдоминальных жировых клетках скорость липолиза значительно выше, чем в подкожных адипоцитах, и свободные жирные кислоты (СЖК), которые освобождаются при липолизе по системе воротной вены, инфильтрируют печень, повышается синтез липопротеидов и активируются процессы атерогенеза. СЖК оказывают ингибирующее влияние на окисление глюкозы.

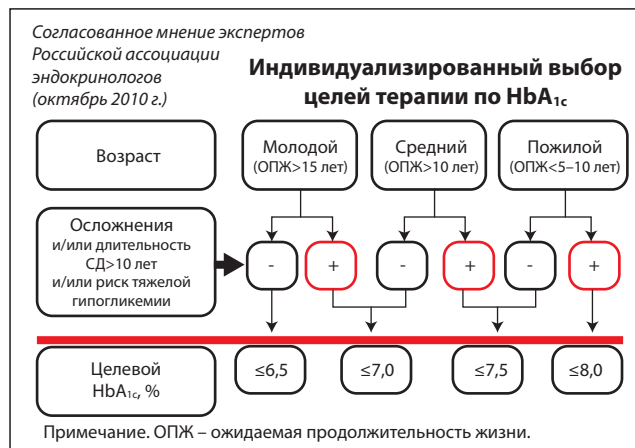
козы (цикл Рэндалла) и участвуют в поддержании и усилении состояния ИР. Инфузия липидов здоровым добровольцам в течение 48 ч приводит к ИР, хронической гипергликемии, которая сопровождалась гиперинсулинемией [1, 2, 4, 26]. В эксперименте на модели ожирелых диабетических крыс (Zucker diabetic fatty rat) показано, что значительное повышение в плазме крови концентрации жирных кислот и триглицеридов в преддиабетический период сочетается с резким увеличением содержания триглицеридов в островках поджелудочной железы. Такое влияние триглицеридов на β -клетки названо липотоксичностью [5]. Интересно, что диета с ограничением жиров, назначенная указанным экспериментальным животным, снижает гиперлипидемию, гипертриглицеридемию и накопление липидов в островках, что сопровождается улучшением функции β -клеток. Липотоксичность или длительное влияние повышенных концентраций СЖК на снижение функции β -клеток опосредуется нарушением регуляции индуцируемой NO-синтазы и повышенным образованием NO и усилением процессов оксидации и цитотоксичности. Кроме того, аккумуляция жирных кислот в островковых клетках приводит к ускорению апоптоза β -клеток [8]. Результатом повреждения β -клеток становится снижение их функциональных свойств, что наблюдается при СД типа 2. Нарушение пульсирующей секреции инсулина и влияния инсулина на распределение глюкозы в организме также являются факторами, способствующими ИР.

Биологическое действие инсулина основано на стимуляции поглощения глюкозы периферическими тканями, опосредуется инсулиновыми рецепторами. Комплексирование инсулина с рецептором является триггером образования вторичных мессенджеров и активации ферментных систем, участвующих в реализации биологического действия инсулина и, в частности, двух основных ферментов – гликогенсинтазы (контроль образования гликогена) и пируватдегидрогеназы (регуляция окисления глюкозы) [1].

При СД типа 2 возможны как снижение количества и аффинности рецепторов к инсулину, так и нарушение инсулино-рецепторного взаимодействия, что сопровождается усилением клинических проявлений ИР и восстановлением этих нарушений почти до нормы при снижении массы тела. Помимо рецепторных изменений, известно значительное число и пострецепторных механизмов, участвующих как в генезе ИР, так и в механизмах развития СД. Инициация передачи гормонального сигнала инсулина начинается с фосфорилирования β -субъединицы инсулинового рецептора, которое осуществляется тирозинкиназой. Фосфорилирование инсулинового рецептора позволяет передавать сигналы инсулина в клетку и активизировать глюкозные транспортеры (ГЛЮТ), наиболее важным из которых является ГЛЮТ-4. Этот транспортер экспрессируется в мышцах, мышце сердца и жировой ткани. Нарушение функции ГЛЮТ-4 сопровождается ИР [22].

Скорость образования глюкозы печенью является основным фактором, поддерживающим гомеостаз глюкозы в организме. Этот процесс поддерживается содержанием инсулина и глюкагона в крови. Поступающий в печень глюкагон повышает распад гликогена и стимулирует процессы глюконеогенеза, тогда как инсулин ингибирует как гликогенолиз, так и глюконеогенез. Помимо прямого влияния на скорость продукции глюкозы печенью, инсулин оказывает и опосредованное действие. На уровне α -клеток островков Лангерганса инсулин ингибирует секрецию глюкагона. В жировой ткани инсулин угнетает липолиз и, соответственно, концентрацию СЖК в крови. Перечисленные процессы нарушаются в условиях ИР [8].

Лечение СД типа 2 – это комплексная задача, она включает следующие компоненты: диета, физические



нагрузки, лекарственные препараты, обучение больного и самоконтроль [5, 13]. Лечение больных СД направлено на достижение компенсации углеводного обмена. Понятие компенсации СД в последние годы изменилось для российских врачей. И если раньше мы стремились к нормальным показателям глюкозы крови и HbA_{1c}, то современный подход предполагает оценку возраста пациента, возможность развития гипогликемических состояний, степень выраженности осложнений СД и сопутствующих заболеваний (см. рисунок) [2]. При СД типа 2 нарушение углеводного обмена сочетается с выраженными изменениями жирового обмена. При рассмотрении компенсации метаболических нарушений следует учитывать показатели липидного обмена как фактор риска развития сосудистых осложнений.

Адекватность терапии СД остается самым актуальным вопросом, так как установлено, что гипергликемия является пусковым моментом многих патогенетических механизмов, способствующих развитию сосудистых осложнений. Строгой компенсацией диабета в течение длительного времени удается предотвратить развитие его поздних осложнений.

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD), **метформин** – первый препарат, рекомендованный к использованию у больных СД типа 2. Многочисленные клинические исследования позволили оценить его терапевтическую значимость и спектр показаний для назначения метформина, который постоянно расширяется. Точкой приложения метформина является печень и в меньшей степени мышцы и жировая ткань. Повышая чувствительность печени к эндогенному инсулину, метформин не влияет на функцию β -клеток [13]. Повышение чувствительности периферических тканей опосредованно благоприятно влияет на β -клетки. При повышении чувствительности тканей к инсулину улучшается инсулиноопосредованная утилизация глюкозы тканями и, соответственно, снижается глюкозотоксичность в отношении β -клеток. На фоне уменьшения ИР снижается базальный уровень инсулина в сыворотке крови, нормализуется соотношение инсулин/проинсулин. У больных СД типа 2 нормализация гликемии происходит без опасности гипогликемии. Метформин абсорбируется в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Биодоступность метформина составляет 50–60%. Всасывание метформина в тонком кишечнике контролируется его концентрацией в кишечной стенке, таким образом всасывание метформина ограничивается его концентрацией в стенке тонкой кишки. Прием препарата 2–3 раза в сутки позволяет контролировать его уровень в крови, не допуская передозировки препарата [13].

В настоящее время назначение сахароснижающего лекарственного препарата должно быть с учетом воз-

возможного сердечно-сосудистого риска. В 2008 г. Американской администрацией по контролю за лекарствами и продуктами питания (Food and Drug Administration – FDA) выдвинуты требования для всех лекарственных препаратов для лечения СД [26]. Кроме того, назначение антидиабетических препаратов должно учитывать возраст больного, почечную функцию, длительность заболевания, возможность гипогликемических состояний. Метформин более 50 лет применяется для лечения больных СД, является препаратом 1-й линии лечения. Не обладает гипогликемизирующим действием, а действует как антигипергликемический препарат с минимальным риском гипогликемий. Исследование UKPDS показало, что при лечении метформином больных с избыточной массой тела отмечалось снижение риска инфаркта миокарда на 39%, любой конечной точки, связанной с диабетом, – на 32%, смерти, связанной с диабетом, – на 42%, смерти от всех причин – на 36% [14]. Метформин способствует уменьшению ИР, гиперинсулинемии и глюкозотоксичности, снижению уровня липопротеидов очень низкой плотности, триглицеридов и незначительно – холестерина, в сочетании с повышением липопротеидов высокой плотности. Метформин повышает фибринолитическую активность крови, улучшая тем самым микроциркуляцию, протективно влияет на сердечно-сосудистые риски. Метформин снижает массу тела, снижает активность оксидативного стресса и апоптоза, нейтрализует конечные продукты гликирования [24].

В Швеции с 2004 по 2010 г. проводилось исследование эффективности и безопасности метформина у больных СД. В исследовании принимали участие 51 675 больных с разной степенью почечной недостаточности. Средний период наблюдения составил 3,9 года [25]. В результате исследования были четко сформулированы показания метформина для больных с нарушением функции почек. При скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 60–89 мл/мин на 1,73 м² рекомендованная доза метформина 2000 мг/сут; 45–59 мл/мин на 1,73 м² – 1000 мг/сут; 30–44 мл/мин на 1,73 м² – 500 мг/сут.

Метформин снижает концентрацию глюкозы в крови путем угнетения глюконеогенеза в печени [16]. У больного СД типа 2 скорость глюконеогенеза в 3 раза выше нормы. Метформин снижает этот показатель более чем на 1/3 [17]. Метформин активизирует АМФ-активируемую протеинкиназу (АМФК) – фермент печени, который играет важную роль в инсулиновой сигнализации, во всем энергетическом балансе организма и метаболизме глюкозы и жиров [18]. Активация АМФК необходима для ингибирующего эффекта метформина на глюконеогенез в печени [19]. В исследовании, опубликованном в 2008 г., механизм действия метформина был подробно описан. Оно показало, что активация АМФК необходима для увеличения экспрессии белка SHP (англ. – Small heterodimer partner), который, в свою очередь, подавляет экспрессию фосфоенолпируват-карбоксикиназы и глюкозо-6-фосфатазы, участвующих в глюконеогенезе [20]. Механизм, посредством которого метформин активирует АМФК, остается непонятным, однако исследования показывают, что метформин увеличивает количество цитозольного АМФ.

Согласно Консенсусу Российской ассоциации эндокринологов (2011 г.), подбор сахароснижающей терапии должен быть индивидуальным и безопасным. Метформин отвечает этим требованиям абсолютно. Вследствие проводимых долгосрочных исследований доказаны безопасность препарата в отношении сердечно-сосудистой системы, влияния на массу тела и минимальный риск гипогликемических состояний. Метформин является препаратом 1-го ряда выбора в начале терапии, а также в комплексе с любым другим сахаросни-

жающим препаратом на любом этапе лечения при отсутствии противопоказаний.

Среди всех препаратов метформина наиболее востребованным и заслуживающим внимания является Метфогамма® («Вёрваг Фарма», Германия). Терапия препаратом Метфогамма® позволяет эффективно контролировать нарушение углеводного и жирового обмена, уменьшать риск сердечно-сосудистых осложнений, уменьшать риск тромбообразования, улучшая реологические свойства крови. Метфогамма® помогает снижать массу тела. Среди показаний для применения Метфогаммы: метаболический инсулинорезистентный синдром и ожирение. Терапия Метфогаммой (метформин) – это безопасная терапия в отношении гипогликемии и лактацидоза, также при хронической болезни почек III стадии показана терапия в соответствующей дозировке. Противопоказанием для назначения метформина является СКФ < 30 мл/мин на 1,73 м² (хроническая болезнь почек IV стадии).

Эффективность и безопасность препарата Метфогамма® подтверждены клиническими исследованиями [27, 28].

Метфогамма® выпускается в разных дозировках – 500, 850, 1000 мг по 30 и 120 таблеток в упаковке, что удобно для пациентов.

Список использованной литературы

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М.: Медицина, 2002.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 6. Российская ассоциация эндокринологов. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Информполиграф, 2013.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–65.
4. Agren JJ, Valle R, Vidgren H et al. Postprandial lipemic response is modified by the polymorphism at codon 54 of the acid-binding protein 2 gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1606–11.
5. Betteridge DL. Lipid-lowering trials in diabetes. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12 (6): 619–23.
6. Hayakawa T, Nagami Y, Nabara E et al. Variation of the fatty acid binding protein 2 gene is not associated with obesity and insulin resistance in Japanese subjects. *Metabolism* 1999; 48: 655–9.
7. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1169–71.
8. Boden G, Cheung P, Stein TP et al. FFA cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis. *Am J Physiol* 2002; 283: E12–E19.
9. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427–43.
10. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis Model Assessment (HOMA): insulin resistance and beta cell function from fasting

plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–19.

11. Peterson DT, Reaven GM. Evidence that glucose load is an important determinant of plasma insulin response in normal subjects. *Diabetes* 1971; 20: 729–33.

12. Reaven GM. Effect of metformin on various aspects of glucose, insulin and lipid metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus with varying degrees of hyperglycemia. *Diab Metab Rev* 1995; 11: S97–S108.

13. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163 (21): 2594–602.

14. UK Prospective Diabetes Study Group. UK prospective diabetes study 16: overview of 6 years of therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249–58.

15. Lissner L, Heitmann B. Dietary fat and obesity: evidence from epidemiology. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 79–90.

16. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update (PDF). *Ann Intern Med* 2002; 137 (1): 25–33.

17. Hundal R, Krssak M, Dufour S et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes (PDF). 2000. [DOI:10.2337/diabetes.49.12.2063](https://doi.org/10.2337/diabetes.49.12.2063) PMID 11118008

18. Towler MC, Hardie DG. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ Res* 2007; 100 (3): 328–41.

19. Schummann W, Petersen K, Landau B, Shulman G. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes (PDF). *Diabetes* 2000; 49 (12): 2063–9. [DOI:10.2337/diabetes.49.12.2063](https://doi.org/10.2337/diabetes.49.12.2063) PMID 11118008

20. Kim YD, Park KG, Lee YS et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP. *Diabetes* 2008; 57 (2): 306–14. [DOI:10.2337/db07-0381](https://doi.org/10.2337/db07-0381)

21. Dandona P, Weinstock R, Thush S et al. Tumor necrosis factor- α in sera of obese patients fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2907–20.

22. Jansen RC, Bogardus C, Takeda J et al. Linkage analysis of insulin secretion with GLUT 2 and glucokinase in Pima Indians and identification of a missense mutation in GLUT 2. *Diabetes* 1994; 43: 558–91.

23. Gerald M, Reaven. HOMA-beta in the UKPDS and ADOPT. Is the natural history of type 2 diabetes characterised by a progressive and inexorable loss of insulin secretory function? Maybe? Maybe not? *Diabetes Vasc Dis Res* 2009; 6 (2): 133–8.

24. Wiernsperger NF. Metformin: intrinsic vasculoprotective properties. *Diabetes Technol Ther* 2000; 2: 259–72.

25. Ekstrom N, Schioler I, Svensson AM et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open* 2012; 2 (4).

26. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry diabetes mellitus evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes (Internet) 2008. Available from <http://www.dagor/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf> en. 2012. Vol 2: e001076. [Doi:10.1136](https://doi.org/10.1136)

27. Мамедов М.Н., Косматова О.В. Опыт применения метформина у пациентов с метаболическим синдромом без сахарного диабета. Фарматека. 2006; 9.

28. Шилов А.М., Авиатулов А.П. и др. Коррекция факторов риска у пациентов с избыточной массой тела, сочетающейся с инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией. *Рус. мед. журн.* 2011; 19 (13).



Контроль гликемии – залог успешной профилактики осложнений при сахарном диабете

М.А.Гарбузова

Кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Сахарный диабет (СД) является неуклонно прогрессирующим заболеванием, влекущим за собой риск развития у пациентов микро- и макрососудистых осложнений, патогенез развития которых окончательно не изучен. Несмотря на многочисленные возможности медикаментозной терапии СД и доступность средств самоконтроля, в настоящее время прогрессирование осложнений, ухудшение качества жизни (КЖ), быстрая инвалидизация, сокращение продолжительности жизни пациентов с СД остаются высокими. В связи с чем эффективность сахароснижающей терапии и снижение рисков развития осложнений при СД остаются важными задачами современной эндокринологии.

В настоящее время доказано, что в развитии осложнений СД ведущая роль принадлежит неудовлетворительной компенсации гликемии. Кроме того, за счет феномена глюкозотоксичности постпрандиальная гипергликемия (ППГ) самостоятельно усугубляет нарушения секреции инсулина. К моменту установления диагноза СД типа 2 у большинства больных уже имеются те или иные осложнения в виде микроангиопатий, однако при длительном течении заболевания имеющиеся осложнения неминуемо прогрессируют. По данным исследования CODE-2 (Cost of Diabetes in Europe – Type 2), разные осложнения имели 59% пациентов, причем у 23% было 2 и у 3% – 3 осложнения на момент установления диагноза СД [2]. Сердечно-сосудистая и цереброваскулярная патология были обнаружены у 43 и 12% пациентов соответственно. Длительное течение СД обуславливает прогрессирование имеющихся нарушений, и через 10–20 лет частота встречаемости полинейропатии достигает при применении углубленных электрофизиологических методов 90%, ретинопатии – 60–80%. Больные СД чаще, чем другие, страдают от преждевременного поражения кровеносных сосудов атеросклерозом, начальные атеросклеротические изменения сосудов присутствуют у детей и подростков с СД типа 1 [3, 4]. Тем не менее правильное и эффективное использование современных достижений диабетологии позволяет снизить распространенность и тяжесть осложнений, а также улучшить прогноз заболевания.

Важность контроля гликемии

Ведущими факторами в возникновении и прогрессировании поздних осложнений СД в настоящее время принято считать хроническую гипергликемию и повторяющиеся эпизоды гипогликемий, что доказано многочисленными исследованиями [1, 5]. Ранняя и эффективная профилактика сосудистых осложнений требует поддержания хорошей компенсации углеводного обмена с момента дебюта СД, т.е. поддержания уровня глюкозы крови в пределах критериев компенсации. Важен контроль не только глюкозы крови натощак, наиболее часто контролируемый пациентами, но и особенно важен контроль ППГ. Быстрое и значительное повышение показателей глюкозы крови после еды является прямым фактором, способствующим эндотелиальной дисфункции, снижению биологической активности оксида азота, клеточному оксидативному стрессу, активации функции тромбоцитов, атерогенной дислипидемии и как следствие – развитию осложнений диабета и прогрессированию атеросклероза [3, 6–8].

Гипергликемия

Исследованиями последних лет доказано, что ППГ, а не гликемия натощак, непосредственно влияет на развитие атеросклероза, инфаркта миокарда и смертность [9, 10]. M.Hanefeld и соавт. (1999 г.) выявили, что структурные изменения средней оболочки сонной артерии [увеличение толщины комплекса интима–медиа (ТКИМ) сонных артерий] находятся в прямой зависимости от уровня повышения ППГ. Даже легкая и умеренная ППГ сопровождается значительным увеличением ТКИМ сонной артерии, что является начальным признаком атеросклероза и отражает прогрессирование процесса. При значениях гликемии через 2 ч после пищевой нагрузки 11,1 ммоль/л и более и нормальных показателях гликемии натощак риск развития кардиоваскулярных осложнений и смерти увеличивается в 2 раза.

В исследовании DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) оценивали риск смерти при разных вариантах гипергликемии более чем у 25 тыс. пациентов. Оказалось, что риск смерти от любых причин достоверно увеличивался при ППГ, в то время как повышение глюкозы натощак имело меньшее прогностическое значение. Так, повышение ППГ более 8–9 ммоль/л увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности в 2 раза, а выше 14 ммоль/л – уже в 3 раза. При этом эпидемиологические исследования говорят о высокой распространенности ППГ даже у больных СД с гликированным гемоглобином (HbA_{1c}) менее 7,0%. В связи с этим ППГ, наряду с гликемией натощак и HbA_{1c}, включена в качестве важного показателя, отражающего состояние метаболического контроля, в рекомендации по лечению СД. Таким образом, при выборе сахароснижающей терапии следует руководствоваться показателями контроля суточного мониторинга гликемии для достижения критериев компенсации и снижения риска сердечно-сосудистой патологии. Проведение интенсивного, структурированного самоконтроля гликемии позволяет улучшить контроль гликемии за счет своевременной коррекции сахароснижающей терапии и изменения пищевого поведения пациентами. В исследовании PRISMA, проведенном в Италии на базах 39 диабетологических клиник, было показано, что клинически значимое снижение показателей HbA_{1c} было достигнуто в группе пациентов с интенсивным структурированным самоконтролем гликемии, по сравнению с группой пациентов, проводивших измерение гликемии по своему усмотрению, получавших неструктурированные данные и не обращающихся к своему лечащему врачу.

Гипогликемия

Преждевременная инвалидизация пациентов с СД из-за микро- и макрососудистых осложнений диктует поиск новых стратегий гликемического контроля. Непрерывный мониторинг гликемии (НМГ) при помощи портативных устройств, анализ дневников самоконтроля пациента позволяют получать более точные данные контроля гликемии, чем мониторинг глюкозы крови 1 раз в месяц поликлинической лабораторией. Однако сенсоры для НМГ характеризуются недостаточной точностью показаний в диапазоне гипогликемии, что было показано при проведении анализа погрешностей с использованием зон разной клинической достовер-

ности. При тестировании существующих устройств для НМГ в режиме реального времени точные показания имели место только в 60–73% случаев анализа образцов с концентрацией глюкозы 2,2–4,4 ммоль/л. Поскольку точность показаний устройств для НМГ искажается под влиянием многочисленных факторов, обусловленных тяжестью состояния и проводимым в стационаре лечением, а для их калибровки используются показания глюкометров, которые также подвержены действию тех же самых факторов, использование НМГ для контроля гликемии у госпитализированных пациентов в настоящее время не рекомендуется.

Рабочая группы Американской диабетологической ассоциации предлагает следующую классификацию гипогликемий при СД:

1. Тяжелая гипогликемия.

Тяжелая гипогликемия – состояние, требующее помощи посторонних лиц для введения глюкозы, глюкагона или других действий. Данные об уровне глюкозы плазмы (ГП) во время приступа могут отсутствовать, однако исчезновение неврологической симптоматики после нормализации гликемии считается достаточным доказательством того, что приступ был вызван падением уровня глюкозы в крови.

2. Подтвержденная симптоматическая гипогликемия.

Подтвержденная симптоматическая гипогликемия – состояние, при котором типичные симптомы гипогликемии подтверждены измерением уровня ГП ≤ 70 мг/дл ($\leq 3,9$ ммоль/л).

3. Бессимптомная гипогликемия.

Бессимптомная гипогликемия – состояние, при котором уровень ГП ≤ 70 мг/дл ($\leq 3,9$ ммоль/л) не сопровождается типичными симптомами гипогликемии.

4. Вероятная симптоматическая гипогликемия.

Вероятная симптоматическая гипогликемия – состояние, при котором типичные симптомы гипогликемии не были подтверждены измерением уровня ГП, однако предположительно были вызваны падением уровня ГП ≤ 70 мг/дл ($\leq 3,9$ ммоль/л).

5. Относительная гипогликемия.

Относительная гипогликемия – состояние, при котором типичные симптомы гипогликемии у пациента с СД наблюдаются при глюкозе плазмы более 3,9 ммоль/л, т.е. при значениях глюкозы в рамках нормы (так как норма глюкозы плазмы составляет 3,9–6,1 ммоль/л).

Гипогликемия является самым частым побочным эффектом сахароснижающей терапии и имеет неблагоприятные последствия: повышение риска деменции [12], падений [13], связанных с падениями переломов [14], сердечно-сосудистых нарушений [15, 16], снижение КЖ [17, 18] и повышение риска смертности [19]. Наибольший риск гипогликемии наблюдается у пациентов с самыми низкими уровнями HbA_{1c}. В исследовании DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) была выявлена обратная связь между уровнем HbA_{1c} и частотой тяжелой гипогликемии у больных СД типа 1 [20]. В исследовании Diabetes and Aging Study оценивали связь между уровнем HbA_{1c} и риском тяжелой гипогликемии у больных СД типа 2. Из 9094 участников исследования (средний возраст – 59,5±9,8 года, средний уровень HbA_{1c} – 7,5±1,5%), 985 (10,8%) сообщили об одном или нескольких случаях тяжелой гипогликемии, имевших место в течение периода наблюдения. Исследователями был сделан вывод о том, что распространенность тяжелой гипогликемии высока среди больных СД типа 2 при любой степени компенсации гликемии.

Риск ятрогенной гипогликемии высокий у пациентов с выраженным дефицитом эндогенной секреции инсулина (при СД типа 1 и на поздней стадии СД типа 2) [21]. Наиболее высокий риск гипогликемии при приеме прандиальных регуляторов гликемии и инсулина. Частота ятрогенной гипогликемии при СД типа 1 в 2–3 раза выше, чем при СД типа 2 [21, 23]. СД типа 2

характеризуется большей распространенностью, чем СД типа 1, в связи с чем большинство случаев гипогликемий, включая тяжелую гипогликемию, наблюдается у больных, страдающих СД типа 2 [23].

Гипогликемии способствуют снижению нейроэндокринного ответа на последующие гипогликемии, что в дальнейшем может утяжелять их течение и способствует снижению клинического распознавания их признаков самим пациентом. При повторяющихся эпизодах гипогликемии адренергическую симптоматику пациент начинает ощущать при более низком уровне гликемии, нежели прежде. Показатели гликемии могут быть ниже значений, при которых развивается нейрогликопения. Таким образом, ведущим симптомом может оказаться спутанность сознания, при которой самостоятельное купирование гипогликемии становится невозможным и помощь осуществляется посторонними лицами. Нарушение эффективной работы контринсулярной системы (отсутствие подавления секреции инсулина и увеличения секреции глюкагона наряду с уменьшением выброса адреналина) и отсутствие симптомов гипогликемией (в результате ослабления симпатoadреналового ответа) вызвано симпатoadреналовой недостаточностью вследствие развития автономной нейропатии [23]. Это нарушение может быть частично обратимо при условии полного отсутствия гипогликемических состояний [24–26]. С клинической точки зрения, вызванная гипогликемией автономная дисфункция имеет адаптивный характер. Пациенты, не чувствительные к развитию гипогликемии, лучше выполняют когнитивные тесты во время гипогликемии, и у них быстрее происходит полное когнитивное восстановление после нормализации уровня гликемии, чем у пациентов с сохранной адренергической реакцией на гипогликемию [27]. В экспериментах на крысах, которым провоцировали эпизоды умеренной гипогликемии, по сравнению с неадаптированными к гипогликемии животными уменьшалась гибель клеток мозга и снижалась частота общей смертности во время или после перенесенной тяжелой гипогликемии [28, 29]. Безусловно, опасность нераспознаваемых гипогликемий связана с высоким риском летального исхода.

При оценке частоты гипогликемий у пациентов, находящихся на лечении в клиниках штата Теннесси (США), было выявлено, что наиболее значимыми предикторами развития гипогликемий были пожилой возраст и полипрагмазия [30]. Возрастное снижение функции почек и активности печеночных ферментов может изменять метаболизм производных сульфонилмочевины и инсулина, повышая их сахароснижающую эффективность. В пожилом возрасте высокий риск гипогликемии, при этом преобладают симптомы нейрогликопении, что может быть связано с возрастным снижением функции β -адренорецепторов и снижением секреции глюкагона [31, 32]. При длительном течении СД типа 2 секреция глюкагона в ответ на гипогликемию может отсутствовать [33]. Интенсификация лечения у пожилых больных сопровождается прогрессирующим уменьшением пороговых значений гипогликемии, ведущих к выбросу адреналина и появлению симптомов гипогликемии [34].

Наибольший риск развития гипогликемии в детском возрасте и у младенцев. Младенцы и дети младшего возраста не могут распознать симптомы гипогликемии и словесно описать свои ощущения. Созревание центральной нервной системы окончательно не закончено, что будет увеличивать риск формирования когнитивного дефицита после перенесенной гипогликемии [35]. Исследование влияния гипогликемии на когнитивные функции и структуру головного мозга у детей показало, что последствия гипогликемии, перенесенной до 5-летнего возраста, тяжелее, чем в случае ее первого возникновения в более позднем возрасте [36]. В пубертатном периоде развивается физиологическая

инсулинорезистентность, в то же время подростково-му возрасту свойственно игнорирование своего заболевания, что повышает риск развития не только гипогликемии, но и кетоацидотического состояния. Повседневная физическая активность детей высокая, что также повышает риск гипогликемии.

Физическая активность

Провоцировать развитие гипогликемии может активная физическая нагрузка. Важная роль в компенсации СД и профилактике осложнений данного заболевания принадлежит физической активации пациента, что доказано во многих исследованиях, в связи с чем изменение образа жизни, связанное с повышением активности, включено в рекомендации для пациентов с СД. Влияние аэробных и силовых физических нагрузок, а также их комбинации на КЖ пациентов и на показатели HbA_{1c} в популяции больных СД типа 2, ведущих малоподвижный образ жизни, оценивали в исследовании HART-D (Health Benefits of Aerobic & Resistance Training in Individuals with Type 2 Diabetes Study), которое длилось 9 мес. В исследовании были включены 262 пациента с СД типа 2 и уровнями HbA_{1c} от 6,5 до 11,0%. Все участники были разделены на 4 группы: аэробные тренировки, силовые тренировки, комбинация аэробных и силовых тренировок и отсутствие тренировок (контрольная группа). Исследователями было установлено, что только комбинированные тренировки вели к достоверному снижению уровня HbA_{1c}, однако все виды физических тренировок в равной мере эффективно улучшали физический компонент КЖ пациентов, выявленные преимущества влияния комбинированных тренировок на психический компонент КЖ позволяли считать их оптимальным видом физических нагрузок при СД типа 2. Ранее Reid и соавт. провели анализ данных по КЖ, полученных в 22-недельном исследовании DARE (Diabetes Aerobic and Resistance Exercise), в котором 218 участников были методом рандомизации распределены в следующие группы: аэробные тренировки, силовые тренировки, комбинация аэробных и силовых тренировок и отсутствие тренировок (контрольная группа). Проведенный анализ показал, что улучшение психического компонента КЖ было выражено в большей степени в контрольной группе по сравнению с группами, где проводились силовые и комбинированные тренировки. Улучшение физического компонента КЖ было отмечено в группе, где проводились силовые тренировки, по сравнению с контрольной группой. В другом исследовании, IDES (Italian Diabetes and Exercise Study), приняли участие 606 пациентов, которые были разделены на 2 группы: в одной группе проводились комбинированные тренировки (аэробные и силовые) с повышением нагрузки длительностью 150 мин в неделю в сочетании с консультациями по физическим нагрузкам, в другой группе проводились теоретические занятия. Полученные результаты показали улучшение КЖ по мере расширения объема физических нагрузок, положительное влияние физических тренировок на КЖ было отмечено как у лиц с хроническими заболеваниями, так и без них.

Контроль гликемии

При СД типа 1 пациентам необходимо контролировать гликемию ежедневно перед каждым приемом пищи, через 2 ч после еды и на ночь, кроме того, врач может рекомендовать определять гликемию ночью (в 2–3 ч), для исключения эпизодов ночных гипогликемий. Показанием к назначению контроля ночной гипогликемии (в 2–3 ч ночи) могут быть косвенные признаки: сон с частыми пробуждениями; ночная потливость; кошмарные сновидения; утренние головные боли; повышение артериального давления, частоты сердечных сокращений в утренние часы на фоне прежде эффективной гипотензивной терапии, гипергликемия в утренние часы.

Более частый контроль понадобится при немотивированном ухудшении самочувствия, беременности, стрессе, нарушении режима питания, заключающемся в пропусках приема пищи; приеме пищи с недостаточным количеством углеводов; понижении инсулиноактивирующей способности печени (недостаточности продукции инсулиназы или активации ее ингибиторов); II фазе менструального цикла; приеме салицилатов, адrenoблокаторов при назначении их в комбинации с инсулином или таблетированными противодиабетическими препаратами; алкогольной интоксикации; хронической почечной недостаточности (при этом увеличивается время циркуляции сахароснижающих препаратов в результате замедления их выделения с мочой); интенсивной физической нагрузке, сопровождающейся повышенной утилизацией глюкозы; приеме препаратов, влияющих на углеводный обмен.

При СД типа 2 измерять гликемию необходимо так часто, как и при СД типа 1, если человек проходит лечение инсулином, и несколько реже, если пациент принимает таблетированные гипогликемические препараты.

Глюкометры

В настоящее время существует множество простых в использовании портативных глюкометров, позволяющих производить метаболический контроль между визитами к врачу с регулярностью, предписанной специалистом. Показания глюкометра дают возможность и пациенту, и врачу оценить эффективность терапии, диеты, физических нагрузок, своевременно проводить коррекцию лечения. Для повышения достоверности измерений важно обучить пациента правильно пользоваться глюкометром, напоминать о необходимости регулярно тестировать глюкометр с помощью контрольных растворов.

Точность показаний глюкометра зависит от технологии анализа. Все представленные глюкометры с точки зрения используемой технологии измерения разделены на 2 вида:

- **Фотометрический** – с помощью фотоэлемента прибор определяет изменение цвета, пропорциональное содержанию глюкозы в образце крови, происходящее в результате химической реакции ферментов тест-полоски с глюкозой в исследуемой капле крови. Кровь человека и реагент, который находится на тестовой полоске, взаимодействуют между собой и окрашивают тест-полоску в голубой цвет. Чем ярче цвет, тем больше уровень глюкозы крови.
- **Электрохимический.** Электрохимические глюкометры применяют более новый электрохимический метод, который основан на изменении тока, возникающего при реакции глюкозооксидазы с глюкозой крови. Более практичны электрохимические глюкометры, так как риск погрешности при измерении гликемии минимизирован.

Точность двух методов примерно одинаковая, поскольку для большей части современных глюкометров разрешенное расхождение с методом лабораторного исследования не должно быть более 20%. Коэффициент корреляции между лабораторным результатом и данными прибора не должен быть меньше 0,95.

Для получения максимально точных результатов следует исключить факторы, которые могут исказить показания глюкометра.

Факторы, влияющие на точность измерений глюкометра:

- Неправильное обращение с тест-полосками: хранение при слишком высокой или слишком низкой температуре; хранение в неплотно закрытом флаконе; слишком длительное хранение (превышение срока годности).
- Несоответствие кода, введенного в глюкометр, коду тест-полоски (ошибка измерения может составлять до 43%).

- Немытые, грязные руки.
- Чрезмерное сдавливание пальца перед измерением.
- Влажное место прокалывания.
- Механическое повреждение прибора.
- Измерение проводится при слишком низкой или слишком высокой температуре. Обычно оптимальный диапазон между 10 и 45°C. При температурах ниже 10°C электрическое сопротивление контактных полос тест-полосок падает, ток в них усиливается, приводя к завышенному результату. При температурах выше 45°C сопротивление возрастает, ток уменьшается, и глюкометр показывает заниженный результат.
- Холодные руки (усвоение глюкозы в тканях замедляется, и ее концентрация в капиллярной крови повышается).
- Неправильное обращение с глюкометром. Глюкометр лишен герметичной защиты, в результате чего возможно загрязнение пылью, грязью, потом. В составе пота содержатся органические кислоты, которые могут окислять контактные полосы тест-полоски или контакты в самом глюкометре, что влияет на результат измерения.

Показатели гематокрита. При использовании цельной крови высокий гематокрит и вязкость крови могут механически препятствовать диффузии глюкозы, что занижает показатели, соответственно, низкий гематокрит несколько завышает показатели гликемии. Одним из глюкометров, представленных на российском рынке, является Контур ТС (Contour TS). Его принцип работы основан на электрохимическом методе. Преимуществами глюкометра являются:

- Крупный дисплей с хорошо заметным шрифтом.
- Встроенная память на 250 результатов, возможность просмотра среднего результата за 14 дней.
- Основное преимущество – технология «Без кодирования» – снижает количество этапов тестирования, шаги и погрешности, связанные с введением неправильного кода.
- Короткое время, необходимое для анализа крови, – 8 с.
- Точность измерения при широком диапазоне гематокрита (0–70%).
- Уникальный фермент FAD – глюкозодегидрогеназа – позволяет избежать влияния мальтозы на результат анализа.
- Возможность тестирования в альтернативных участках.
- Хорошо видимый оранжевый порт для введения тест-полоски.
- Требуемая капля крови 0,6 мкл, что важно для пациентов.
- В случае недобора крови прибор попросит повторить забор, так как имеет функцию определения «недозаполнения».
- Температура нормального функционирования глюкометра Контур ТС – от 5 до 45°C.

Список использованной литературы

1. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289 (17): 2254–64.
2. Liebl A, Neiss A, Spannheimer A et al. Complications, co-morbidity, and blood glucose control in type 2 diabetes mellitus patients in Germany – results from the CODE-2 study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110: 10–6.
3. Haffner SM, Lehto S, Rimmmaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
4. Dahl-Jorgensen K, Larsen JR, Hanussen KF. Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: early disease, early treatment? *Diabetologia* 2005; 48: 1445–53.
5. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care* 2003; 26: 881–5.

6. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005; 54: 1–7.
7. Home PD. Postprandial hyperglycaemia: mechanisms and importance. *Diabetes Obesity Metab* 2000; 2 (Suppl. 1): S7–11.
8. Lefebvre PJ, Scheen AJ. The postprandial state and the risk of cardiovascular disease. *Diabet Med* 1998; 15 (Suppl. 4): S63–8.
9. Hanefeld M, Koebler C, Schaper F et al. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis* 1999; 144: 229–35.
10. The DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison off WHO and ADA diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617–21.
11. Gerich JE. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1306–16.
12. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301: 1565–72.
13. Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE et al. Health, Aging, and Body Composition Study. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care* 2008; 31: 391–6.
14. Johnston SS, Conner C, Aagren M et al. Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 634–43.
15. Johnston SS, Conner C, Aagren M et al. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1164–70.
16. Desouza C, Salazar H, Cheong B et al. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 2003; 26: 1485–9.
17. Green AJ, Fox KM, Grandy S, SHIELD Study Group. Self-reported hypoglycemia and impact on quality of life and depression among adults with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 96: 313–8.
18. Laiteerapong N, Karter AJ, Liu JY et al. Correlates of quality of life in older adults with diabetes: the diabetes & aging study. *Diabetes Care* 2011; 34: 1749–53.
19. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY et al. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012; 35: 1897–901.
20. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
21. Heller SR, Croudahary P, Davies C et al. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007; 50: 1140–7.
22. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM et al. DARTS/MEMO Collaboration. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 2005; 22: 749–55.
23. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 3169–76.
24. Cranston I, Lomas J, Maran A et al. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1994; 344: 283–7.
25. Dagogo-Jack S, Rattarasarn C, Cryer PE. Reversal of hypoglycemia unawareness, but not defective glucose counterregulation, in IDDM. *Diabetes* 1994; 43: 1426–34.
26. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L et al. Long-term recovery from unawareness, deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycaemia, following institution of rational, intensive insulin therapy in IDDM. *Diabetologia* 1994; 37: 1265–76.
27. Zammitt NN, Warren RE, Deary IJ, Frier BM. Delayed recovery of cognitive function following hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: effect of impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes* 2008; 57: 732–6.
28. Puente EC, Silverstein J, Bree AJ et al. Recurrent moderate hypoglycemia ameliorates brain damage and cognitive dysfunction induced by severe hypoglycemia. *Diabetes* 2010; 59: 1055–62.
29. Reno CM, Tanoli T, Puente EC et al. Deaths due to severe hypoglycemia are exacerbated by diabetes and ameliorated by hypoglycemic pre-conditioning (Abstract). *Diabetes* 2011; 60 (Suppl. 1): A81.
30. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1681–6.
31. Heinsimer JA, Lefkowitz RJ. The impact of aging on adrenergic receptor function: clinical and biochemical aspects. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 184–8.
32. Menzies GS, Cheung E, Tuokko H. Counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in the elderly patient with diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 403–10.
33. Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 724–33.
34. Burge MR, Sobhy TA, Qualls CR, Schade DS. Effect of short-term glucose control on glycemic thresholds for epinephrine and hypoglycemic symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5471–8.
35. Hamonen R, Tulpola S, Abonen T, Rikonen R. Neurocognitive functioning in diabetes with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 262–8.
36. Perantie DC, Lim A, Wu J et al. Effects of prior hypoglycemia and hypoglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 87–95.

Метформин: достижения и перспективы

Т.В.Никонова

Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

Всемирная организация здравоохранения определила сахарный диабет (СД) как хроническое эпидемическое заболевание неинфекционной этиологии. Заболеваемость СД носит характер пандемии. В настоящее время наблюдается беспрецедентное старение населения. Рост числа лиц старше 60 лет сопровождается снижением числа лиц моложе 15 лет. К 2050 г. предполагается увеличение пропорции лиц пожилого и старческого возраста с 15% (в настоящее время) до 25%. СД типа 2 (СД 2) преобладает в старших возрастных категориях. Ожидается рост заболеваемости СД 2 с 382 млн человек в 2013 г. до 592 млн – в 2035 г. Эта статистика накладывает все новые и новые обязательства на национальные системы здравоохранения, в том числе по оказанию эффективной помощи больным СД 2.

На первый план, как и прежде, выходит индивидуализация терапии СД 2 с учетом возраста пациента, длительности диабета, наличия сопутствующих заболеваний, побочных действий препарата, его влияния на сердечно-сосудистую систему, риска развития гипогликемических состояний.

В большинстве существующих алгоритмов по лечению СД 2, в том числе в алгоритме 2013 г., предложено Международной диабетической федерацией для лечения пожилых людей с СД 2, препаратом 1-й линии является метформин [1].

Он применяется как антигипергликемический препарат для лечения СД 2 уже более 50 лет. Оригинальным препаратом метформина является Глюкофаж. В противоположность производным сульфонилмочевины, стимулирующим секрецию инсулина, Глюкофаж усиливает его действие на периферические ткани, уменьшая инсулинорезистентность (ИР), в основном печеночной и мышечной периферических тканей. Механизм действия Глюкофажа – антигипергликемический, а не гипогликемический, так как уровень глюкозы в крови уменьшается только в тех случаях, если он был повышен прежде.

Метформин повышает захват глюкозы мышцами и жировой тканью путем усиления связывания инсулина с рецепторами и повышения активности транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-4. Он снижает продукцию глюкозы печенью, гликогенолиз, всасывание глюкозы в кишечнике, усиливает ее утилизацию, снижает аппетит.

Метформин повышает уровень глюкагоноподобного пептида-1, предположительно путем повышения синтеза глюкагоноподобного пептида-1, не оказывая действия на дипептидилпептидазу-4 [2–4].

Кроме того, метформин (Глюкофаж) улучшает клинические показатели как у пациентов с преддиабетическим состоянием (в Diabetes Prevention Program) [5], так и при установленном СД 2 (в UK Prospective Diabetes Study) [6].

Глюкофаж является первым антидиабетическим препаратом, показания к назначению которого включают в себя снижение диабетических осложнений.

Метформин обладает прямыми ангиопротекторными эффектами вне зависимости от его сахароснижающего действия.

Вазопротективные эффекты метформина обусловлены нормализацией цикла сокращения–расслабления артериол, уменьшением проницаемости сосудистой стенки и торможением неангиогенеза. Меха-

низм активации фибринолиза обусловлен снижением концентрации и активности ингибитора активатора тканевого плазминогена-1 (PAI-1); рис. 1 [7].

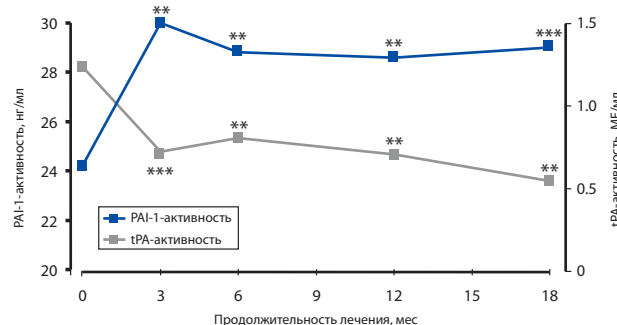
Метформин обладает и антиоксидантной активностью, обусловленной торможением клеточных окислительных реакций, в том числе и окислительного гликозилирования белков, улучшает функцию эндотелия [8].

Усиливая процессы фибринолиза, метформин уменьшает риск тромбообразования и сосудистых осложнений диабета (рис. 2).

СД 2 часто сопутствует хроническая сердечная недостаточность (ХСН), в этом случае основную опасность при применении метформина представляет риск развития лактат-ацидоза. В последние годы накоплен достаточно большой опыт, свидетельствующий о безопасности использования метформина при СД 2 и ХСН I и II стадии по NYHA и даже его благоприятном действии. Это обусловлено рядом факторов:

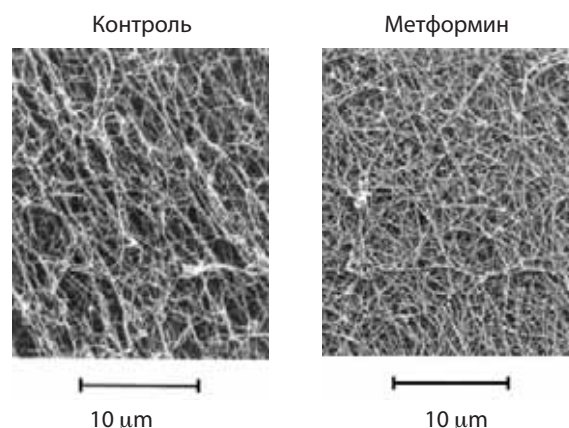
1. Активация аденозинмонофосфатзависимой протеинкиназы приводит к образованию монооксида азота и физиологической вазодилатации коронарных артерий, увеличению микро- и макрокровотока, умень-

Рис. 1. Динамика изменения фибринолиза на фоне терапии метформином.



p<0,01; *p<0,001 vs терапии без метформина; tPA – тканевый активатор плазминогена.

Рис. 2. Влияние метформина на нити фибрина.



Результаты: эффект связан с влиянием на процесс полимеризации (разрежения) волокон фибрина и уменьшения пор, в связи с чем волокна легче растворяются, тем самым уменьшая риск тромбоза.

Standeven. Diabetes 2002; 51: 189–97.

шению дисфункции левого желудочка, предотвращению ремоделирования камер сердца (улучшению геометрии камер сердца) и улучшению функции сердца в качестве насоса.

2. Увеличение числа переносчиков ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4 приводит к улучшению поглощения глюкозы. Восстановление окисления глюкозы улучшает энергообеспечение миокарда и подавляет перекисное окисление свободных жирных кислот [9].

Американская диабетическая ассоциация поддерживает применение метформина у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью при условии нормальной функции почек [10].

В последние годы некоторые авторы отметили ухудшение тканевой чувствительности к инсулину и у больных СД 1. В ряде исследований указывается на наличие ИР у пациентов с медленно прогрессирующим вариантом течения СД 1 (латентный аутоиммунный диабет у взрослых – latent autoimmune diabetes in adults, LADA) [11]. При этом отмечается, что при LADA она выше, чем при впервые выявленном СД 1, но меньше, чем при СД 2. В настоящее время не существует специальных алгоритмов по лечению LADA. Однако многими исследователями не рекомендуются препараты сульфонилмочевины, так как, стимулируя секрецию инсулина в условиях аутоиммунного процесса, эти препараты способствуют ее быстрому истощению. Учитывая наличие ИР у пациентов с LADA, целесообразным считается использование препаратов, направленных на ее преодоление, в первую очередь метформина, что может существенно расширить его возможности [12, 13].

Вопросы переносимости терапии метформином

Существенным ограничением применения метформина являются побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые могут наблюдаться, по данным разных авторов, примерно у 20% больных, в основном при инициации терапии [14]. Эти нежелательные явления (НЯ) часто исчезают при продолжении приема препарата, а также при уменьшении его дозы. Считается, что только 5% больных полностью прекращают прием препарата из-за возникновения НЯ со стороны ЖКТ. Фармакокинетические параметры метформина делают необходимым прием препарата 2–3 раза в сутки. При этом ряд пациентов считают такой прием препарата трудновыполнимым, так как принимают еще несколько препаратов по поводу сопутствующих заболеваний. Низкая комплаентность при полипрагмазии сопровождается увеличением смертности [15].

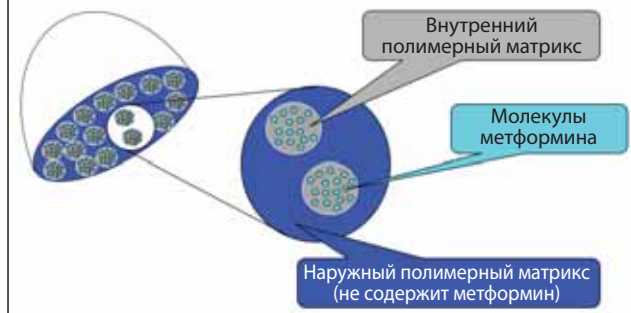
Применение инновационной формы метформина с пролонгированным высвобождением – Глюкофажа Лонг – может способствовать оптимизации лечения у многих пациентов, получающих традиционную лекарственную форму.

Всасывание традиционного метформина происходит на ограниченном участке верхних отделов ЖКТ и практически отсутствует в нижних отделах. Уровень всасывания метформина из ЖКТ зависит от скорости эвакуации метформина из желудка.

Новая лекарственная форма метформина пролонгированного действия Глюкофаж Лонг создана с использованием технологии диффузионной системы GelShield, особенностью которой является наличие двойного гелевого гидрофильного матрикса (рис. 3). Внешний плотный аморфный полимер, не содержащий метформин, окружает расположенные в нем гранулы внутреннего полимера, содержащие метформин [16].

Уникальная система диффузии через гелевый барьер GelShield обеспечивает контролируемое замедленное высвобождение метформина из таблетки и замедленный пассаж самой таблетки по ЖКТ. При

Рис. 3. Система GelShield – диффузия через гелевый барьер [16].



проглатывании таблетка Глюкофажа Лонг набухает и превращается в гелеобразную массу. Высвобождаясь из внутреннего слоя, метформин диффундирует через внешний полимерный матрикс и высвобождается для абсорбции. Если в обычной лекарственной форме 90% препарата высвобождается в течение 30 мин, то у метформина пролонгированного действия 90% препарата высвобождается в течение 10 ч. Скорость поступления метформина не зависит от выраженности перистальтики или от изменения pH, что помогает свести к минимуму вариабельность поступления метформина как у одного пациента, так и между пациентами.

Целью двойного слепого исследования, проведенного S.Schwartz и соавт. [17], явилось изучение эффективности, переносимости и безопасности применения на протяжении 24 нед новой пероральной формы метформина с пролонгированным высвобождением по сравнению с метформином быстрого высвобождения у пациентов с СД 2.

Взрослые пациенты с СД 2 (впервые выявленным, на диетотерапии и режиме физических нагрузок или на терапии пероральными сахароснижающими препаратами) были рандомизированы в группу одного из трех режимов терапии метформином с пролонгированным высвобождением (1500 мг 1 раз в день, 1500 мг 2 раза в день или 2000 мг 1 раз в день) или метформином с быстрым высвобождением (1500 мг 2 раза в день).

Во всех группах через 12 нед отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) снижение среднего уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). В обеих группах терапии метформином с пролонгированным высвобождением в дозе 1500 мг в день среднее снижение уровня HbA_{1c} (-0,73 и -0,74%) статистически значимо не отличалось от такового в группе терапии метформином с быстрым высвобождением (-0,70%), в то время как на фоне терапии метформином с пролонгированным высвобождением в дозе 2000 мг произошло более выраженное снижение уровня HbA_{1c} (-1,06%). Быстрое снижение уровня глюкозы плазмы натощак наблюдалось на 1-й неделе терапии, продолжалось до 8-й недели и затем поддерживалось в течение всего периода исследования. В целом частота НЯ была сходной для всех групп, но в группе терапии метформином с пролонгированным высвобождением меньшее число пациентов досрочно прекратили лечение из-за возникновения тошноты во время начального периода, чем в группе метформина с быстрым высвобождением.

Терапия метформином с пролонгированным высвобождением 1 или 2 раза в день была так же безопасна и эффективна, как и применение метформина с быстрым высвобождением 2 раза в день, и обеспечивала снижение гликемии на протяжении 24 нед лечения.

K.Fujioka и соавт. было проведено два двойных слепых рандомизированных клинических исследования по изучению метформина с пролонгированным высвобождением в сравнении с плацебо [18]. В одном исследовании 240 пациентов с СД 2, не компенсированных на фоне диеты и физических нагрузок, были

рандомизированы в соотношении 2:1 в группу терапии метформином с пролонгированным высвобождением в дозе 1000 мг или плацебо 1 раз в день. Пациентам с уровнем $HbA_{1c} \geq 7\%$ и $HbA_{1c} < 8\%$ после 12 нед терапии был добавлен метформин с пролонгированным высвобождением (суммарная суточная доза составила 1500 мг) еще на 12 нед. Второе исследование проводилось с целью определения оптимальной дозы метформина с пролонгированным высвобождением, в него вошли 742 пациента, не компенсированных на диете, рандомизированных в дальнейшем в группы плацебо или метформина с пролонгированным высвобождением в дозе 500, 1000, 1500 или 2000 мг 1 раз в день или 1000 мг 2 раза в день в течение 16 нед.

Частота возникновения диареи или тошноты/рвоты по данным этих двух исследований, была примерно на 50% ниже, чем по результатам другого 14-недельного плацебо-контролируемого исследования с параллельным дизайном, также проведенного с целью определения оптимальной дозы метформина с быстрым высвобождением у группы из 451 пациента с СД, не компенсированного на диете (A.Garber, 1997) [19]. Кроме того, в этом исследовании процент пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании из-за НЯ со стороны ЖКТ, был ниже на фоне терапии метформином с пролонгированным высвобождением (1,8%) по сравнению с обычным метформином (5,9%). В проведенном исследовании с определением дозы метформина с пролонгированным высвобождением была показана дозозависимая эффективность этой формы препарата при приеме 1 раз в день, максимальное действие достигнуто на дозе 1500–2000 мг в день. Среднее отличие терапии метформином 1 раз в день по сравнению с плацебо составило -0,6% (500 мг), -0,7% (1000 мг), -1,0% (1500 мг) и -1,0% (2000 мг). В проведенном исследовании также изучалась эффективность терапии метформином с пролонгированным высвобождением 1000 мг, назначаемым 2 раза в день. В этой группе динамика уровня HbA_{1c} (снижение в среднем на 1,2%) была сходной с таковой для группы пациентов, получавших препарат 2000 мг 1 раз в день (снижение в среднем на 1,0%). Не было отмечено снижения эффективности при переводе пациента с обычного метформина на препарат с пролонгированным высвобождением.

Полученные результаты подтверждают имеющиеся данные, что сахароснижающий эффект метформина с пролонгированным высвобождением при приеме 1 раз в день сравним с эффектом обычного метформина, назначаемого в несколько приемов в течение дня.

В исследовании по определению оптимальной дозы не было показано четкого дозозависимого влияния на частоту возникновения НЯ со стороны ЖКТ при назначении метформина с пролонгированным высвобождением в дозе от 1000 до 2000 мг [20].

В дальнейшем этими же авторами было проведено двойное слепое рандомизированное исследование, изучавшее эффективность перевода пациентов с обычного метформина на терапию метформином с пролонгированным высвобождением [21]. Пациенты получали обычный метформин 500 мг 2 раза в день на протяжении 2 нед вводного периода, затем 217 пациентов были рандомизированы на дальнейшую терапию обычным метформином или переведены на прием метформина с пролонгированным высвобождением в дозе 1000–1500 мг 1 раз в день. В задачи данного исследования не входило сравнение переносимости препаратов, тем не менее было показано, что на фоне применения метформина с пролонгированным высвобождением частота возникновения НЯ со стороны ЖКТ была на 10% ниже по сравнению с той же дозой обычного метформина.

Таким образом, лучшая переносимость метформина с пролонгированным высвобождением обеспечивает-

ся оригинальной структурой таблетки. Всасывание метформина из таблетки с пролонгированным высвобождением более медленное и длительное по сравнению с обычной формой, что позволяет избежать появления НЯ со стороны ЖКТ и может приводить к лучшей переносимости препарата и способствовать улучшению приверженности пациентов терапии метформином.

Заключение

Метформин является старейшим, испытанным и наиболее востребованным препаратом при лечении СД 2 на всех этапах терапии. Ежегодно его получают более 100 млн пациентов. Вместе с тем его молекулярные механизмы действия все еще изучаются. Метформин, как и ранее применявшийся фенформин, относится к числу активаторов аденозинмонофосфаткиназы. Этот фермент входит в число ключевых регуляторов клеточного метаболизма и энергетики. Эффекты метформина: антионкогенный [22–24], кардиопротективный, улучшение липидного метаболизма и митохондриальной функции в печени – во многом определяются активацией аденозинмонофосфатзависимой протеинкиназы [25]. Таким образом, метформин должен потенциально улучшать кардиоваскулярные исходы у пациентов с риском развития ишемической болезни сердца, даже если пациент не страдает СД 2. Некоторые авторы свидетельствуют, что длительный прием метформина лицами старше 55 лет снижает риск нарушения когнитивных функций [26].

На повестке дня – таргетное применение метформина. В ряде исследований показана зависимость ответа на терапию метформином от ассоциации с генами, определяющими его фармакодинамику [27–29].

Литература

1. IDF Global Guideline For Managing Older People with Type 2 Diabetes, 2013.
2. Yasuda N et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 298: 779–84.
3. Hinke S et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291: 1302–8.
4. Migoya E et al. Presented at EASD 2007; abstract 0111.
5. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346 (6): 393–403.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–65.
7. Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 1993; 16 (4): 621–9.

8. Patane G, Piro S, Rabuazzo AM et al. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells. *Diabetes* 2000; 49 (5): 735–40.
9. Papanas N. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 1–8.
10. ADA Standards of Medical Care. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl. 1): S11–S61.
11. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: «double diabetes» in the Diabetes Control and Complication Trial. *Diabetes Care* 2007; 30 (3): 707–12.
12. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003; 26 (1): 138–43.
13. Abdelghaffar S, Attia A. Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 21 (1): CD006691.
14. Scarpello JHB. Optimal dosing strategies for maximising the clinical response to metformin in type 2 diabetes. *Br J Vasc Dis* 2001; 1: 28–36.
15. Paes AHP, Bakker A, Soe-Agnie S-J. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 1997; 20: 1512–7.
16. Timmins P, Donabue S, Meeker J, Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 721–9.
17. Schwartz S, Fonseca V, Berner B et al. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29 (4): 759–64.
18. Fujioka K, Brazg RL, Raz I et al. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 28–39.
19. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med* 1997; 103: 491–7.
20. Houlett H, Davidson J. New prolonged-release metformin improves gastrointestinal tolerability. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2004; 4: 273–7.
21. Fujioka K, Joyal S, Bruce S. Type 2 diabetes patients switched from immediate-release metformin bid to an extended-release qd formulation in a randomized, controlled trial maintain comparable glycemic control. *Clin Ther* 2003; 25: 515–29.
22. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1620–25.
23. Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330: 1304–5.
24. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLOS one* 2012; 7: e33411.
25. Rena G, Pearson ER, Sakamoto K. Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? *Diabetologia* 2013; 56: 1898–906.
26. Ng TP, Feng L, Yap KB et al. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J Alzheimers Dis* 2014.
27. Shu Y, Brown C, Castro RA et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1, OCT1, on metformin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 273–80.
28. Christensen MMH, Brasch-Andersen C, Green H et al. The pharmacogenetics of metformin and its impact on plasma metformin steady-state levels and glycosylated hemoglobin A_{1c}. *Pharmacogenetics and Genomics* 2011; 21: 837–50.
29. Semiz S, Dujic T, Causevic A. Pharmacogenetics and personalized treatment of type 2 diabetes. *Biochem Med* 2013; 23 (2): 154–71.

Место прегабалина в лечении болевых форм диабетической полинейропатии

В.Б.Бреговский

ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург;

Территориальный диабетологический центр СПб ГБУЗ ГКДЦ №1

Введение

В последние годы одной из самых обсуждаемых тем среди специалистов, имеющих отношение к лечению сахарного диабета и его осложнений, является тактика лечения диабетической полинейропатии (ДПН) и, в частности, ее болевых форм (БФДПН). С момента выхода «Алгоритмов специализированной медицинской по-

мощи больным сахарным диабетом» в 2011 г., в которых была полностью отвергнута патогенетическая терапия ДПН и регламентировалось только лечение нейропатической боли, не утихают споры о месте так называемой симптоматической терапии в лечении БФДПН. В новом, 6-м издании алгоритмов данный подход был подтвержден [1, 2]. Отметим, что в отечественных алгорит-

мах препараты для лечения БФДПН представлены в виде таблицы, однако порядок выбора конкретной группы препаратов не указывается, т.е. фактически алгоритм как последовательность действий не представлен, так как имеется в виду, что все перечисленные в таблице средства являются препаратами выбора и имеют достаточную доказательную базу (табл. 1).

Между тем это не совсем так. Обратимся к некоторым соглашениям по этому вопросу, опубликованным ранее. Так, согласно совместному докладу Американской академии неврологии, Американской ассоциации нейромышечной и электродиагностической медицины и Американской академии физической медицины и реабилитации препаратом выбора для лечения нейропатической боли при БФДПН является прегабалин, а список первых 10 рекомендуемых препаратов, расположенных сверху вниз в порядке убывания эффекта и доказательной базы, выглядит несколько иначе (табл. 2). К заведомо неэффективным отнесены некоторые антиконвульсанты, а также некоторые виды физиотерапии [3].

В Международном соглашении по диагностике и лечению БФДПН, опубликованном Торонтоской экспертной группой (2011 г.), приведен более гибкий алгоритм, в котором препаратами 1-й линии признаны не только антиконвульсанты нового поколения, но и антидепрессанты [4]. Предлагается начинать терапию с одного из них, а при неэффективности заменять на другой, либо комбинировать, либо заменять на опиаты (см. рисунок). Следует отметить, что в обоих зарубежных соглашениях местная терапия рассматривается в основном в дискуссионном плане. Это связано не только с тем, что местное применение пластырей (с лидокаином или капсаицином) или мазей (на основе перца чили) значительно уступает по анальгезирующей способности таблетированным средствам. Применение этих средств ограничивается еще и местнораздражающим действием препаратов на основе перца, а также диффузным характером болевого нейропатического синдрома при полиневритическом типе поражения, что делает на практике малоприменимыми пластыри с лидокаином. Тем не менее упоминание об этих средствах в отечественных алгоритмах представляется целесообразным в связи с возможностью их использования у ряда больных с противопоказаниями к антиконвульсантам и антидепрессан-

там, полипрагмазией, а также у тех больных, которые предпочитают наружное лечение.

Таким образом, во всех трех указанных руководствах фактически обсуждаются три группы препаратов, из которых прегабалин является препаратом 1-й линии. Обсуждая место антиконвульсантов и, в частности, прегабалина, в лечении болевой ДПН, целесообразно остановиться на некоторых вопросах более подробно.

Действительно ли антиконвульсанты и антидепрессанты являются эквивалентными при выборе стартовой терапии?

Традиционно при выборе приоритетного препарата принято опираться на показатель числа больных, которых необходимо пролечить, чтобы получить эффект у одного больного (number need to treat – NNT). Данный показатель рассчитывается при анализе клинических исследований и сильно зависит от характеристик исследованной выборки и от плацебо-эффекта, поэтому он подвержен большим колебаниям. В качестве примера можно привести величину показателя для основных препаратов для лечения БФДПН в двух крупных обзорах (табл. 3).

Из этих данных видно, что эффективность не только значительно колеблется, но и в среднем не очень сильно отличается, так как в условиях реальной клинической практики врач не определит различие в показателе NNT на 0,3 у конкретного больного. Близкая эффективность лучших препаратов разных групп показана и в сравнительных исследованиях [7]. Значит ли это, что все упомянутые средства равноценны? По-видимому, нет, и причина этого – в особенностях побочных действий препарата и клинической картины БФДПН.

Побочные эффекты и выбор препарата

Известно, что трициклические антидепрессанты имеют много серьезных побочных эффектов, наиболее опасных у пожилых лиц, поэтому, несмотря на дешевизну, они вряд ли могут быть препаратом выбора при типичной хронической форме ДПН [5, 6]. Выраженный ортостатический эффект трициклических антидепрессантов также ограничивает их применение при острой болевой форме (болезни малых волокон).

Спектр побочных действий антиконвульсантов и дулоксетина достаточно хорошо известен, однако

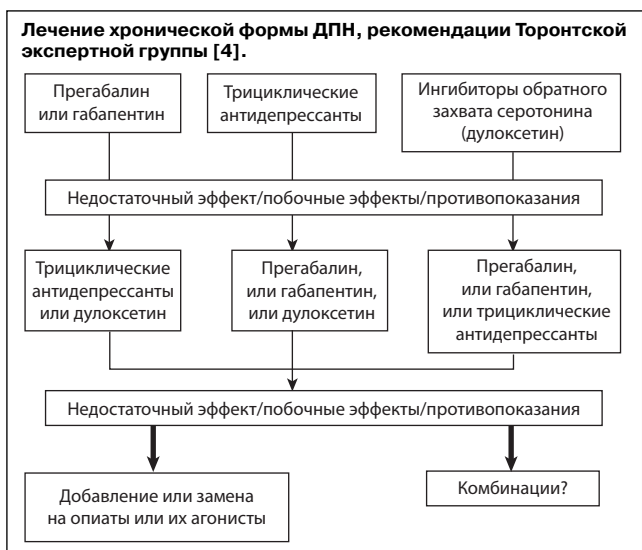
Таблица 1. Лечение БФДПН [2]

Класс препаратов	Механизм действия	Препараты (средняя терапевтическая доза)
Антидепрессанты: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина	Высокоспецифичное ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина	Дулоксетин (60 мг/сут)
Трициклические антидепрессанты	Ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина	Амитриптилин (25–150 мг/сут)
Противосудорожные средства	Модулирование электрического потенциала кальциевых каналов	Прегабалин (150–600 мг/сут) Габапентин (300–3600 мг/сут) Карбамазепин (200–800 мг/сут)*
Опиаты	Блокада μ -опиоидных рецепторов	Трамадол (100–400 мг/сут)
Препараты местного действия	Местнораздражающее Местнообезболивающее	Капсаицин Лидокаин

*Карбамазепин действует на натриевые, а не на кальциевые каналы. (Прим. авт.).

Таблица 2. Рекомендации Американской академии неврологии, 2011 г., с изменениями [3].

Уровень доказательности	Рекомендуются (суточная доза)	Не рекомендуются
Уровень А	Прегабалин (300–600 мг)	Окскарбазепин
Уровень В	Габапентин (900–3600 мг)	Ламотриджин
	Дулоксетин (60–120 мг)	Лакосамид
	Амитриптилин (25–100 мг)	Клонидин
	Венлафаксин (75–225 мг)	Пентоксифиллин
	Вальпроат натрия (500–1200 мг)	Мексилетин
	Наркотические анальгетики (например, трамадол до 200 мг)	Магнитотерапия, лазеротерапия



частота и выраженность значительно колеблются. В целом, побочные эффекты, препятствующие лечению, у этих групп препаратов встречаются реже, чем у трициклических антидепрессантов. В то же время прегабалин в сравнении с дулоксетином переносится лучше, что отражается, в частности, в большей частоте отмены дулоксетина: так в исследовании R.Tanenberga и соавт. (2011 г.) частота отмены дулоксетина составила 19,6% при 10,4% у прегабалина [8]. Следует принимать во внимание, что ущерб от значимого для больного побочного эффекта выражается не только во влиянии этого события на оценку эффективности лечения больным и в отмене препарата, но и нередко к дополнительной терапии самих побочных явлений. Это не только само по себе усугубляет состояние больного, но и приводит к удорожанию лечения [9].

Вопрос о сравнении габапентина и прегабалина достаточно хорошо изучен. Так, в работе C.Toth показано, что интенсивность нейропатической боли при БФДПН уменьшается при переходе с габапентина на прегабалин вне зависимости от того, был эффект на габапентине или нет, что связано с более выгодным фармакологическим действием прегабалина [10]. С практической точки зрения важно также помнить и о том, что прегабалин можно применять 2 раза в день, что увеличивает комплаентность больного, а также уменьшает частоту повторных визитов для титрации дозы, что делает данный препарат более привлекательным для больного и врача. Определенный интерес представляет и примененный этим же автором способ одномоментного перехода с габапентина на прегабалин, когда больной вечером принимает обычную дозу габапентина, а на следующее утро начинает прием прегабалина в соотношении 30%/70% или 50%/50% (утро/вечер) в зависимости от дозы, так как капсула прегабалина не делится. Кроме того, на практике может оказаться полезной и приведенная авторами таблица ожидаемых доз прегабалина в зависимости от дозы габапентина, которую больной получал ранее (табл. 4).

Большую практическую ценность имеют данные о побочных явлениях, проанализированные в этой же работе. Авторами показано, что если у пациента, получающего габапентин, были побочные явления и эффект препарата был неудовлетворителен, то замена на прегабалин с большой вероятностью будет сопровождаться теми же побочными эффектами. По-видимому, с учетом весьма близкого механизма действия при появлении побочных явлений, несовместимых с продолжением приема препарата этой группы, не стоит переходить на «родственный» препарат, и следует планировать замену на антидепрессант или антиконвульсант, действующий на Na-каналы (карбамазепин).

Таблица 3. Показатель NNT для основных препаратов, применяемых для лечения БФДПН [5, 6]

Препарат	Суточная доза, мг	NNT	
		Shakher&Stevens	Vinik&Caselini
Амитриптилин	25–150	2,4 (2,0–3,0)	1,5–3,5
Габапентин	900–1800	3,7 (2,4–8,3)	2,9–4,3
Прегабалин	150–600	3,3 (2,3–5,9)	2,9–4,3
Карбамазепин	200–400	3,3 (2,0–9,4)	2,1–3,2
Дулоксетин	60–120	4,0 (3,0–9,0)	5,7–5,8
Трамадол	50–400	3,4 (2,3–6,4)	2,6–3,9

Таблица 4. Ориентировочная доза прегабалина при переходе с габапентина [10]

Исходная доза габапентина, мг/сут	Доза прегабалина, мг/сут в 2 приема
До 900	150
900–1500	225
1500–2100	300
2100–2700	450
Более 2700	600

Особенности клинической картины БФДПН

Современная классификация выделяет две формы болевой ДПН: типичная (хроническая болевая) и атипичная («инсулиновый невррит») [4]. Первая характеризуется волнообразным течением и умеренной интенсивностью боли и большой ее вариабельностью. Высокая интенсивность симптомов связана, как правило, с декомпенсацией углеводного обмена и является транзиторной. Вторая проявляется тяжелейшим болевым синдромом, типичным для болезни «малых» волокон, анорексией, бессонницей и депрессией. Примечательно, что обсуждаемые выше руководящие документы не структурируют лечение в зависимости от формы ДПН, и это представляется некорректным. Разная клиническая картина требует дифференцированного лечения.

По-видимому, стартовая терапия при атипичной форме с учетом депрессии должна проводиться антидепрессантами, а с учетом ортостатической гипотонии, при которой трициклические антидепрессанты противопоказаны, препаратом выбора является дулоксетин. Выбор этого препарата в данной ситуации оправдан и тем, что на фоне тяжелого болевого нейропатического синдрома значимость побочных явлений (в первую очередь – тошнота, рвота) будет меньше и переносимость препарата выше. При применении дулоксетина в качестве первого препарата при хронической болевой форме с невыраженным или среднетяжелым болевым синдромом без явных симптомов централизации боли можно ожидать преобладания значимости побочных эффектов над самим заболеванием. При этой форме полинейропатии преимущество следует отдать антиконвульсантам, именно в силу их лучшей переносимости. С другой стороны, в случае очевидной для врача депрессивной ситуации и высокой интенсивности нейропатической боли можно начать лечение с дулоксетина.

При выборе антиконвульсантов следует прежде всего думать о приверженности лечению. В этом плане прегабалин имеет явное преимущество перед габапентином: более быстрая титрация дозы, меньшее число таблеток, менее частые визиты, двукратный прием.

Всегда ли пациент с болевой формой полинейропатии нуждается в фармакотерапии нейропатической боли?

Очевидно, что применение «симптоматических» средств лечения БФДПН требует многих условий, знаний и опыта. На практике оказывается, что эти препараты назначаются далеко не во всех случаях, при этом за рубежом явное предпочтение традиционно отдает-

ся нестероидным противовоспалительным препаратами [11–13]. В России, напротив, преобладает назначение средств патогенетического действия, а в случае применения антиконвульсантов их дозы не достигают 50% от среднетерапевтической [14]. Причины столь редкого применения этих препаратов на практике многообразны и, к сожалению, систематически не изучались. Однако, опираясь на свой опыт, можно привести ряд объяснений. Первое – врачебная инертность и недостаток знаний и практики применения. Второе – необходимость динамического наблюдения за пациентом, которому назначен препарат, для чего нередко нет ни времени, ни условий. Третье – рецептурный отпуск этих лекарственных средств и их стоимость. Наконец, четвертое – комплекс негативных факторов, связанных с самим пациентом, в частности, уверенность в том, что поможет только капельница, неготовность лечиться длительно, а не коротким курсом лечения (который, по негласному соглашению общества, принят за 2 мес, вне зависимости от назначенного препарата). Несомненно, огромным препятствием является и предвзвешенность к быстрому формированию зависимости от антидепрессанта или антиконвульсанта. Кроме того, нельзя исключить, что ряд больных не имеют того уровня интенсивности болей, который требует лечения, однако настаивают на высокой его интенсивности ввиду специфического ролевого отношения к себе и своему заболеванию (желание показаться больным перед врачом). Назначение антиконвульсантов или антидепрессантов у таких пациентов противоречит их представлениям о правильном лечении и часто сопровождается игнорированием назначений, так как необходимость анализировать свои ощущения, а также активно участвовать вместе с врачом в процессе лечения представляют для больного большие затруднения, чем причиняемые полинейропатией неприятные ощущения, которых, может быть, на данное время и нет...

По-видимому, далеко не во всех случаях БФДПН требуется лечение нейропатической боли, особенно при типичной (хронической) форме, которая отличается волнообразностью симптомов и в целом невысокой их интенсивностью. Так, по данным О.Е.Хуторной и соавт. (2013 г.), при хронической форме ДПН, по оценке, произведенной по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) на день перед осмотром, почти у 1/3 пациентов болевой синдром отсутствовал, у 12,3% был слабым, 15,6% пациентов охарактеризовали боль как сильную и 40,6% – как умеренную [15].

Таким образом, у многих больных с типичной БФДПН на момент осмотра показаний к терапии такими препаратами, как антиконвульсанты и антидепрессанты, нет. Приоритетом лечения для этих пациентов является достижение компенсации углеводного обмена и стабилизация уровня гликемии, так как показано, что интенсивность и частота нейропатической боли ассоциированы с гипергликемией *per se* и с величиной колебаний гликемии [16]. В этом случае могут быть полезны местные средства. Поэтому, принимая решение о назначении симптоматических препаратов, необходимо учитывать следующие условия:

1. Симптомы достаточно интенсивны, чтобы негативно влиять на повседневную жизнь пациента и, главное, на качество сна. Для оценки интенсивности и характера боли применяются специализированные опросники-шкалы, однако на практике можно пользоваться ВАШ. При интенсивности по ВАШ менее 40 мм (4 балла) назначение антиконвульсантов или антидепрессантов в большинстве случаев не показано.

2. Симптоматика отмечается не менее 3 дней в неделю. При более редко возникающих симптомах они реже воспринимаются как значимые для больного. Кроме того, в этом случае сложно оценить динамику изменений ощущений на терапии.

Таблица 5. Выбор терапии в зависимости от характера БФДПН

Формы полинейропатии	Препарат	Дозы, мг
Хроническая болевая форма с умеренной симптоматикой	Прегабалин	25–600
	Габапентин	300–3200
	Карбамазепин	60–120
	Дулоксетин	200–800
Хроническая болевая форма с выраженной симптоматикой, в особенности с нарушениями сна и аллодинией	Прегабалин	25–600
	Габапентин	300–3200
	Дулоксетин	60–120
	Венлафаксин	37,5–225
	Амитриптилин	12,5–75
	Карбамазепин	200–800
Острая болевая форма (инсулиновый неврит)	Комбинация	?
	Дулоксетин	60–120
	Прегабалин	25–600
	Габапентин	300–3200
	Венлафаксин	37,5–225
	Карбамазепин	200–800
	Амитриптилин	12,5–75
	Трамадол	50–200
	Комбинация	?

3. Отсутствие противопоказаний к выбранному препарату и наличие возможности его применения (оценка сопутствующей терапии, вождение автотранспорта, домашняя обстановка, характер работы).

4. Наличие возможности у пациента принимать препарат длительно.

Можно ли комбинировать препараты разных групп?

Нередко нейропатическая боль является резистентной к монотерапии, поэтому вопрос о сочетаниях препаратов разных групп неоднократно изучался [17]. С учетом практической невозможности применения опиатов на территории Российской Федерации (кроме трамадола) для практикующих врачей имеет значение в основном вопрос о сочетании антиконвульсантов и антидепрессантов. Опубликованы данные нескольких исследований, посвященных оценке сочетаний этих лекарственных средств [8, 18–20]. Самым заметным за последние годы стало исследование COMBO-DN. В нем было показано, что сочетание дулоксетина и прегабалина в половинной дозе каждый (60 мг дулоксетина и 300 мг прегабалина) не сопровождается значимым увеличением частоты побочных эффектов, в то же время ответ на комбинированную терапию не превышал эффекта на максимальной дозе каждого по отдельности [20]. Отметим, что эффект сочетания также не превышает эффект монотерапии, но позволяет хотя бы у части лиц, не ответивших на монотерапию, получить клинически значимое снижение интенсивности боли.

Существуют ли предикторы эффективности лечения БФДПН, и в случае эффекта какова должна быть длительность приема?

С практической точки зрения вопрос о предикторах эффективности будущей терапии БФДПН является весьма важным. В силу малой изученности патогенеза этой патологии и механизмов формирования нейропатической боли при диабете данные литературы на этот счет скудны, несмотря на подробный анализ множества исследований и оценку клинического опыта.

Первая крупная работа, посвященная изучению предикторов ответа на прегабалин, была предпринята по результатам ранних клинических исследований этого препарата. Авторы не сумели выявить какие-либо параметры, определяющие эффект препарата [21]. Однако с увеличением числа пролеченных больных в отноше-

нии прегабалина появились важные для клинициста сведения. Так, в работе A. Vinik и соавт. на основании анализа данных 16 крупных исследований был сделан вывод о том, что наибольшая эффективность прегабалина в отношении интенсивности нейропатической боли была отмечена при исходном наличии нарушений сна [22]. Примечательно, что никакие факторы, связанные с самим сахарным диабетом, а также с не зависящими от диабета клиническими параметрами, не влияли на эффект препарата, к какой бы группе он ни относился. Этим симптоматическая терапия отличается от патогенетической, в отношении которой есть основания считать, что легкая тяжесть сенсорного дефицита, продолжительность сахарного диабета менее 10 лет, а также невысокий уровень HbA_{1c} являются предикторами большей эффективности α -липоевой кислоты [23, 24].

В отношении продолжительности приема эффективной дозы любого из препаратов симптоматического действия четкие рекомендации отсутствуют. Принято правило: «Пока есть боль – есть ее лечение». В большинстве случаев отмена препарата целесообразна не ранее чем через 1 мес после достижения желаемого эффекта [25]. Особенно сложно поддерживать комплаенс у больных с острой болевой формой, длительность болевого синдрома при которой достигает 12–14 мес. В случаях типичной формы необходимость в длительном приеме возникает гораздо реже и в большинстве случаев продолжительность лечения не превышает 3 мес.

Заключение

По общему мнению экспертов в области нейропатической боли, лечение данной патологии далеко от совершенства. Ни один из изученных препаратов не позволяет снизить интенсивность боли на 30% и больше более чем у 1/2 больных, при этом эффективность комбинаций может быть не выше, чем монотерапия [26]. Нередко врачу приходится маневрировать между положительными эффектами препарата и его побочными действиями, и эта борьба затрудняется необходимостью психологической поддержки пациента, страдающего от боли и желающего непременно быстрого освобождения от нее. Поэтому врачу нужно выбрать наиболее оптимальный вариант стартовой терапии, ориентируясь на международные рекомендации. В табл. 5 приведена примерная последовательность назначения препаратов для лечения БФДПН, ориентированная на отечественные алгоритмы, а также соглашения, разработанные зарубежными ассоциациями [3, 4, 27].

Препараты перечислены в порядке их преимуществ при разных формах полинейропатии, при этом прегабалин является препаратом выбора при типичной (хронической форме) и препаратом №2 при атипичной форме. При типичной форме с небольшой интенсивностью боли необходимость в комбинации практически не возникает, в то время как при атипичной вероятностное сочетание антиконвульсанта с антидепрессантом или одного из них с трамadolом возрастает. При любой форме возможно добавление местного лечения в виде мазей с капсаицином.

При любой форме ДПН следует помнить главный постулат, сформулированный авторами последнего выпуска «Алгоритмов специализированной помощи больным сахарным диабетом»: «Основой успешного лечения диабетической нейропатии является достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей углеводного обмена» [2].

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 5-й выпуск. Сахарный диабет. 2011; 3 (Прил.): 4–72.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-й выпуск. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М., 2013.

3. Bril V, England J, Franklin G et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011; 76: 1758–65.
4. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G et al. Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Consensus Recommendations on Diagnosis, Assessment and Management. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2011; 27: 629–38.
5. Vinik A, Casellini C. Guidelines in the management of diabetic nerve pain: clinical utility of pregabalin Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2013; 6: 57–78.
6. Shabber J, Stevens M. Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2011; 4: 289–305.
7. Boyle J, Eriksson M, Gribble M et al. Randomized, Placebo-Controlled Comparison of Amitriptyline, Duloxetine, and Pregabalin in Patients With Chronic Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. *Diabetes Care* 2012; 35: 2451–8.
8. Tanenberg R, Irving G, Risser R et al. Duloxetine, Pregabalin, and Duloxetine Plus Gabapentin for Diabetic Peripheral Neuropathic Pain Management in Patients With Inadequate Pain Response to Gabapentin: An Open-Label, Randomized, Noninferiority Comparison. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 615–24.
9. Johnston S, Udall M, Cappelleri J et al. Cost comparison of drug-drug and drug-condition interactions in patients with painful diabetic peripheral neuropathy treated with pregabalin versus duloxetine. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70: 2207–17.
10. Tott C. Substitution of gabapentin therapy with pregabalin therapy in neuropathic pain due to peripheral neuropathy. *Pain Medicine* 2010; 11: 456–65.
11. Tolle T, Xu X, Sadosky A. Painful diabetic neuropathy: cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns. *J Diab Compl* 2006; 20: 26–33.
12. Cruccu G, Attal N. Do clinicians adhere to treatment recommendations for neuropathic pain? *Pain* 2012; 153: 740–1.
13. Hall G, Morant S, Carroll D et al. An observational descriptive study of the epidemiology and treatment of neuropathic pain in a UK general population. *BMC Family Practice*. 2013; 14: 28–38.
14. Хуторная О.Е., Бреговский В.Б., Демидова И.Ю. и др. Выбор терапии болевых форм диабетической полинейропатии нижних конечностей: традиционный концепция или индивидуализированный подход? *Cons. Med.* 2012; 14 (12): 42–5.
15. Хуторная О.Е., Бреговский В.Б., Демидова И.Ю. и др. Частота выявления болевых форм диабетической полинейропатии в амбулаторных условиях и анализ эффективности их лечения. Тезисы 6 Всероссийского диабетологического конгресса. 2013; 166–7.
16. Oyibo S, Prasad Y, Jackson N et al. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *Diabet Med* 2002; 19: 870–3.
17. Chaparro L, Wiffen P, Moore R et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008943.pub2/full>.
18. Gilron I, Bailey J, Tu D et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324–34.
19. Gilron I, Bailey J, Tu D et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009; 374 (9697): 1252–61.
20. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The «COMBO-DN study» – a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2013; 154: 2616–25.
21. Boulton A, Freeman R, D'Urso De Cruz. Are patient characteristics predictive of a response to pregabalin? Analysis from 5 randomized, placebo-controlled trials in painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetologia* 2006; 49 (Suppl. 1): 668–9.
22. Vinik A, Emir B, Parsons B et al. Prediction of Pregabalin-Mediated Pain Response by Severity of Sleep Disturbance in Patients with Painful Diabetic Neuropathy and Post-Herpetic Neuralgia. *Pain Med* 2013. Epub ahead of print. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24330406>
23. Бреговский В.Б., Посохина О.В., Карпова И.А. Предикторы эффективности лечения диабетической полинейропатии нижних конечностей альфа-липоевой кислотой. *Терапевт. арх.* 2005; 10: 15–9.
24. Храмылин В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю. Оценка эффективности различных режимов пероральной терапии альфа-липоевой кислотой болевой формы диабетической периферической полинейропатии. *Сахарный диабет*. 2010; 2: 28–32.
25. Vinik A. Clinical review: use of antiepileptic drugs in the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *J Clin Endocr and Metab* 2005; 90: 4936–45.
26. Magrinelli F, Zanette G, Tamburin S. Neuropathic pain: diagnosis and treatment. *Rev Pract Neurol* 2013; 13: 292–307.
27. Attal N, Cruccu G, Baron R et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113–88.

Органопротекторные и метаболические эффекты таурина при терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом типа 2

М.Е.Стаценко, Н.Н.Шилина, А.А.Винникова

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), по данным мировых эпидемиологических исследований, является одним из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений всех заболеваний сердечно-сосудистой системы и представляется значимой медико-социальной и экономической проблемой современного общества во всех странах мира [1]. Развитие и прогрессирование ХСН ассоциировано с поражением органов-мишеней, таких как сердце, почки, печень, магистральные артерии. В основе этого процесса лежат нарушения кровоснабжения внутренних органов, приводящие к дистрофическим и атрофическим изменениям, а также активирование процессов перекисного окисления липидов, апоптоза клеток и фиброгенеза [2]. Значительно ухудшает прогноз жизни для больных с ХСН наличие инфаркта миокарда (ИМ) или сахарного диабета (СД) [1].

Число больных СД типа 2 неуклонно растет во всех странах и представляет собой серьезную медико-социальную проблему [3]. Истинная численность больных СД в России приблизительно в 3–4 раза больше официально зарегистрированной и достигает 9–10 млн человек, что составляет около 7% населения. Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии СД являются его системные сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов, сердца, головного мозга. Именно эти осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД [4].

Сочетание ХСН и СД типа 2 встречается все чаще. По результатам проведенного нами ранее исследования [5] при одинаковом функциональном классе (ФК) ХСН пациенты с сопутствующим СД существенно отличаются от пациентов с изолированной ХСН по клиническим проявлениям, поражению органов-мишеней [достоверно чаще встречается диастолическая дисфункция (ДД) сердца, чаще выявляются неблагоприятные типы ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), установлено более выраженное снижение качества жизни, имеются более выраженные изменения функции почек, о чем свидетельствует достоверное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), более высокий уровень альбуминурии], нарушению липидного обмена. Это значительно утяжеляет течение заболевания, ухудшает прогноз и диктует необходимость более активного поиска поражений органов-мишеней.

Отягощающее действие СД типа 2 на развитие и прогноз ХСН обусловлено рядом тесно связанных между собой механизмов. Во-первых, это группа факторов сердечно-сосудистого риска, входящих в синдром инсулинорезистентности (ИР): дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), ожирение и воспаление [6]. Во-вторых, СД способствует развитию коронарного атеросклероза и реализует отрицательное влияние на ХСН через прогрессирование ишемической болезни

сердца [7]. В-третьих, СД типа 2 предрасполагает к развитию сердечной недостаточности через наличие специфической диабетической кардиомиопатии. Последнюю связывают с диабетической микроангиопатией, нейропатией, метаболическими нарушениями и фиброзом [8].

По данным эпидемиологических исследований, примерно у 40% больных СД типа 2 имеют место признаки диабетической нефропатии [9]. В то же время почки рано вовлекаются в патогенез ХСН, и можно ожидать существенного влияния этого осложнения СД типа 2 на течение и эффективность терапии сердечной недостаточности [10].

Сочетание ХСН и СД типа 2 ведет к росту печеночного липогенеза, гликонеогенеза. Неалкогольная жировая болезнь печени, являющаяся маркером поражения печени при СД типа 2 во всех ее проявлениях (стеатоз, стеатогепатит, фиброз), значительно увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Предупреждение поражения органов-мишеней у больных с ХСН и СД типа 2 является одним из главных направлений лечения. На сегодняшний день выполнено достаточно много экспериментальных и клинических исследований, показывающих перспективность применения таурина в терапии пациентов с сердечно-сосудистой патологией и СД типа 2 [12–22]. Однако важно отметить, что на данный момент не проведено ни одного крупного международного рандомизированного клинического исследования с включением таурина в базисную терапию ХСН или СД, позволяющего однозначно высказаться о целесообразности его назначения. В доступной литературе нам также не встретились работы, посвященные комплексному изучению влияния таурина на течение заболевания и поражение органов-мишеней у пациентов с ХСН и СД типа 2.

Целью исследования было изучение влияния таурина в составе базисной терапии ХСН и СД типа 2 на тяжесть сердечной недостаточности, структурно-функциональные параметры сердца, вариабельность ритма сердца (ВРС), функциональное состояние почек, печени, эластические свойства сосудов, ИР, углеводный и липидный обмен.

Материалы и методы

В исследование были включены 60 больных обоего пола в раннем постинфарктном периоде (3–4-я неделя от начала ИМ) с ХСН II–III ФК по классификации Общества специалистов по сердечной недостаточности – ОССН (2002 г.) и сопутствующим СД типа 2. Включенные в исследование пациенты имели клинико-ультразвуковые признаки неалкогольного стеатоза печени [23]. Критериями исключения из исследования были: декомпенсированная ХСН, неконтролируемая злокачественная АГ, прогрессирующая стенокардия,

аортокоронарное шунтирование, стентирование, гемодинамически значимые пороки сердца и нарушения ритма, СД типа 1, ожирение 2–3-й степени, тяжелые заболевания эндокринной системы, помимо СД, терапия инсулином, зависимость от алкоголя (прием алкоголя более 30 г/сут), любые другие заболевания, которые могли повлиять на результаты исследования. Протокол исследования одобрен Региональным этическим комитетом. Все пациенты были распределены методом простой рандомизации в две группы по 30 человек: 1-я (контрольная) – пациенты, получающие базисную терапию сердечной недостаточности (бисопролол, периндоприл, диуретики – фуросемид или индапамид, спиронолактон, а также ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, симвастатин, при необходимости – нитраты) и базисную сахароснижающую терапию (метформин и/или глибенкламид); и 2-я (опытная) – пациенты, принимающие дополнительно к основному лечению ХСН и СД таурин (Дибикор®, ООО «ПИК-ФАРМА») в дозе 500 мг 2 раза в сутки.

Терапия ХСН проводилась в соответствии с Национальными рекомендациями ОССН, Российского кардиологического общества (РКО) и Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр) [1]. Медикаментозное лечение СД типа 2 соответствовало Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [4]. Средние дозы базисных препаратов, применяемых для лечения ХСН и СД типа 2, статистически достоверно не различались между группами. Больные в обеих группах при включении в исследование не имели достоверных различий по возрасту, половому составу, тяжести перенесенного ИМ, ХСН и СД типа 2 (табл. 1).

Кроме того, пациенты не имели достоверных межгрупповых различий при включении в исследование по таким параметрам, как фракция выброса ЛЖ – ФВ ЛЖ ($50,7 \pm 6,1\%$ vs $49,8 \pm 5,9\%$); индекс массы миокарда ЛЖ ($145,5 \pm 7,2$ г/м² vs $146,9 \pm 6,2$ г/м²); распределение типов ДД: рестриктивный тип ДД (3,3% vs 6,7%), псевдонормальный тип ДД (13,3% vs 23,3%), гипертрофический тип ДД (83,3% vs 70%) соответственно в 1 и 2-й группах.

Для решения поставленных задач проводили клиническое обследование пациентов с оценкой ФК ХСН пациента по тесту 6-минутной ходьбы (ТШХ). Для оценки выраженности проявлений ХСН определяли уровень мозгового натрийуретического пропептида (Nt-proBNP) методом иммуноферментного анализа на биохимическом анализаторе Liasys (AMS, Италия).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных с ХСН и СД типа 2, включенных в исследование

Параметры	1-я группа	2-я группа
Число больных, n	30	30
Возраст, лет	54,3±2,2	55,1±2,8
Мужчины, n (%)	16 (53,3)	13 (43,3)
Женщины, n (%)	14 (46,7)	17 (56,7)
Больные с ИМ с зубцами Q/без зубцов Q, n (%)	23 (76,7)/7 (23,3)	20 (66,7)/10 (33,3)
Больные с ИМТ>25 кг/м ² , n (%)	13 (43,3%)	16 (53,3%)
Больные с ожирением 1-й степени, n (%)	9 (30%)	13 (43,3%)
Курящие, n (%)	2 (6,7%)	6 (20%)
Пациенты с АГ/без АГ в анамнезе, n (%)	28 (93,3)/2 (6,7)	29 (96,7)/1 (3,3)
Анамнез СД, годы	4,5±2,2	5,6±3,1
ФК ХСН, баллы	2,1±0,7	2,2±0,7
Nt-proBNP, пг/мл	2160,28±430,6	1940,29±340,2

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

Эхокардиографическое исследование для изучения структурно-функционального состояния миокарда и центральной гемодинамики выполнено на аппарате Siemens Sonoline G50 (Германия). Рассчитаны основные структурные и функциональные параметры сердца в соответствии с рекомендациями по количественной оценке структуры и функций камер сердца. ФВ ЛЖ определялась по Симпсону.

Исследование ВРС проведено на приборе «Поли-Спектр-8/Е» (Россия). Учтены следующие показатели ВРС: SDNN (standart deviation, мс) – стандартное отклонение величин интервалов RR за весь рассматриваемый период; SI (Stress Index) – индекс напряжения регуляторных систем; TP (total power, мс²) – суммарная мощность спектра ВРС [24, 25].

Изучение функционального состояния почек включало определение уровня креатинина в крови, β_2 -микроглобулинов; микроальбуминурии (МАУ) в утренней порции мочи; СКФ по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study, 1999) [26]. Уровень креатинина крови определялся на биохимическом анализаторе Liasys (AMS, Италия). За клинически значимые начальные проявления почечной дисфункции принимали снижение СКФ < 60 мл/мин на 1,73 м² [27].

Для оценки функционального состояния печени определяли следующие показатели: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), отношение АСТ/АЛТ, активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), уровень общего белка и альбумина, общего билирубина, показатель тимоловой пробы и протромбиновый индекс (ПТИ) в сыворотке крови по общепринятым методикам на биохимическом анализаторе Liasys-2 (AMS, Италия).

Эластические свойства сосудов изучены сфигмографическим методом путем определения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) на аппаратно-программном комплексе «Поли-Спектр-8/Е» (Россия). Исследованы СРПВ по сосудам эластического типа (СРПВэ), СРПВ по сосудам мышечного типа (СРПВм) и соотношение СРПВм/СРПВэ [12]. Индекс аортальной жесткости (ИАЖ) оценен как соотношение пульсового артериального давления (мм рт. ст.) к ударному объему крови сердца (мл).

Состояние углеводного обмена оценивали по уровню глюкозы крови натощак (исследовали с помощью наборов фирмы «Lachema», Чехия, унифицированным калориметрическим глюкозооксидазным методом), определяли базальный инсулин методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе УНИПЛАН («Пикон», Россия) и гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) методом боратного аффинного анализа на анализаторе Nycocard Reader II («Axis-Shield PoC AS», Норвегия). Рассчитан индекс ИР – индекс HOMA-IR (Homeostasis Model of Assessment-Insulin Resistance).

Для оценки состояния липидного обмена крови определяли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), индекс атерогенности (ИА) на биохимическом анализаторе Liasys (AMS, Италия).

На втором этапе исследования было изучено влияние 16-недельной терапии таурином на выраженность ФК сердечной недостаточности, структурно-функциональные параметры сердца, показатели ВРС, функциональное состояние почек, печени, эластические свойства магистральных сосудов, углеводный, липидный обмен у больных с ХСН и СД типа 2.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием функций Microsoft Excel 2010 и пакета статистических программ Statistica 6.0. Применены методы параметрической и непараметрической статистики. Вычислены среднее значение исследуемых ве-

личин (М), ошибка средней величины (m) для каждого показателя. Оценка достоверности различий между данными, полученными в исследуемых группах, осуществлена с использованием t-критерия Стьюдента. Качественные величины сравнивали с помощью критерия Фишера. Статистически значимыми считали отклонения при $p < 0,05$. В зависимости от результатов теста Шапиро–Уилка на нормальность для проверки гипотезы о принадлежности выборок к одной генеральной совокупности привлекали тесты либо Стьюдента, либо Манна–Уитни. Аналогично при оценке эффекта лечения использовался либо парный t-тест, либо тест Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

В конце 4-месячной терапии **толерантность к физическим нагрузкам**, по результатам ТШХ, у пациентов достоверно увеличилась в обеих группах: на 38,5% – в основной и на 24,8% – в контрольной группе, в то время как **ФК тяжести ХСН** снизился на 18,2 и 16,1% соответственно. Достоверного различия между группами не выявлено. В конце исследования во 2-й группе пациентов, принимавших таурин, выявлено достоверное снижение **уровня Nt-proBNP**, отражающего степень тяжести сердечной недостаточности у обследованных больных, – на 28,9% vs 13,7% в группе сравнения. Различия между группами по данному показателю – на уровне статистической тенденции ($p = 0,07$).

По данным эхокардиографии позитивные изменения наблюдались и в структурно-функциональных параметрах **сердца** на фоне приема таурина [12]. Статистически значимым оказалось увеличение ФВ ЛЖ у больных, которым дополнительно назначали таурин, – на 15% vs 2,4% в группе сравнения по завершении исследования (различия между группами при $p = 0,03$).

Включение таурина в базисную терапию ХСН и СД типа 2 оказало позитивное влияние на выраженность ДД. Частота выявления ДД II стадии у больных с ХСН и СД типа 2 в основной группе снизилась на 28,6% vs 25% в группе контроля ($p > 0,05$). Число пациентов с нормальной диастолической функцией увеличилось на 10% – в 1-й и на 6,7% – во 2-й группе. ДД III стадии, выявленная при первичном обследовании, не встретилась в обеих группах по окончании 16-недельной терапии. По-видимому, положительное влияние таурина на течение ХСН обусловлено доказанными антиоксидантными [19] и противовоспалительными свойствами данной аминокислоты [15], способностью нивелировать эффекты ангиотензина II, а соответственно, снижать скорость прогрессирования ремоделирования ЛЖ [19].

Четырехмесячное лечение таурином пациентов с ХСН и СД типа 2 сопровождалось более выраженными благоприятными изменениями показателей ВРС (табл. 2). В обеих группах у всех больных в начале наблюдения выявлено снижение SDNN < 50 мс, что является независимым предиктором смерти от прогрессирующей ХСН [28]. На фоне терапии таурином больных с ХСН и СД типа 2 к 16-й неделе наблюдения показатели SDNN достоверно увеличились в основной группе на 36,8% ($p < 0,05$) vs 17,5% в контрольной группе. Различия по конечному результату между группами достоверно. Включение таурина в схему лечения ХСН у больных СД типа 2 сопровождалось более выраженным снижением процента больных с SDNN < 50 мс: на 7,1% в опытной группе по сравнению с исходными показателями vs 5,2% в группе контроля по завершении исследования.

В обеих группах к 16-й неделе наблюдения отмечено снижение **SI**, более выраженное на фоне дополнительного приема таурина: в основной группе – на 14,7% ($p < 0,05$) vs 6,4% в группе базисной терапии, что свидетельствует об уменьшении активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Установлено,

Таблица 2. Динамика показателей ВРС у больных с ХСН и СД типа 2

Параметр	1-я группа (базисная терапия)			2-я группа (базисная терапия + таурин)			p'
	исходно	12 нед	Δ, %	исходно	12 нед	Δ, %	
SDNN, мс	28,6±5,9	33,6±7,7	17,5	29,6±8,1	40,5±7,9*	36,8	0,04
Больные с SDNN<50 мс, %	77	73	-5,2	84	78	-7,1	НД
SI, у.е.	397,2±24,7	371,8±27,8	-6,4	421,3±24,4	359,4±26,7*	-14,7	НД
TP, мс ²	690,4±238,9	805,8±235,2	16,7	634,8±270,2	860,8±190,1*	35,6	0,04

Примечание. Здесь и далее в табл. 3–6: *достоверность различий между исходными и конечными результатами внутри группы при $p<0,05$; p' – достоверность различий между процентными долями показателей 1 и 2-й групп; НД – недостоверно.

Таблица 3. Динамика показателей функционального состояния почек у больных с ХСН и СД типа 2

Показатель	1-я группа (базисная терапия)		Δ, %	2-я группа (базисная терапия + таурин)		Δ, %	p'
	исходно	16 нед		исходно	16 нед		
Креатинин крови, мкмоль/л	109,4±4,1	111,8±4,5	2,2	114,2±3,1	97,9±4,7	-14,3	<0,05
Больные с повышенным креатинином крови, %	33,3	30,0	-9,9	43,3	26,7	-38,3	<0,05
СКФ (MDRD), мл/мин на 1,73 м ²	63,7±4,9	60,8±4,5	-4,6	61,6±5,3	65,7±5,2	6,7	НД
Больные с СКФ (MDRD)<60 мл/мин на 1,73 м ² , n (%)	48,4	50,8	4,9	45,6	40,5	-11,2	<0,05
MAU, мг/сут	242,1±12,7	223,1±14,5	-7,9	268,8±15,8	171,8±12,6*	-36,1	<0,05
Больные с MAU>100 мг/сут, %	76,7	70,0	-6,9	80,0	53,3*	-33,3	<0,05
β ₂ -Микроглобулин крови, мг/л	0,395±0,06	0,380±0,08	-3,8	0,465±0,07	0,458±0,06	-1,5	НД
Больные с уровнем β ₂ -микроглобулинов в крови >0,3 мг/л, %	56,8	53,3	-7,6	66,7	63,3	-5,3	НД

что в результате 16-недельной терапии таурином увеличивается TP на 35,6% ($p<0,05$), тогда как в контрольной группе данный показатель возрос только на 16,7%.

При анализе показателей, характеризующих функциональное состояние почек к концу исследования, обращает на себя внимание уменьшение средних значений креатинина крови у пациентов во 2-й группе, получавших дополнительно к препаратам базисной терапии ХСН и СД типа 2 таурин (табл. 3). По данному показателю различие между группами в конце исследования достоверно (Δ 14,3% во 2-й группе vs Δ 2,2% в 1-й). Также более значимо прием таурина сопровождался снижением процента больных с повышенным содержанием креатинина в крови на 38,3% в сравнении с исходными показателями, в контрольной 1-й группе количество больных с гиперкреатининемией снизилось незначительно – на 9,9%. Различия в конце исследования между 1 и 2-й группой статистически значимо. Терапия таурином в течение 16 нед ассоциировалась с улучшением функционального состояния почек: процент больных с исходно сниженной СКФ (<60 мл/мин на 1,73 м²) в этой группе уменьшился на 11,2%, в то время как в группе контроля этот показатель увеличился на 4,9%.

К концу периода наблюдения в обеих группах отмечалось снижение средних значений альбуминурии. Однако назначение таурина сопровождалось более выраженным антипротеинурическим эффектом: снижение альбуминурии составило 36,1% vs 6,9% во 2 и в 1-й группе соответственно ($p<0,05$). Обращает на себя внимание достоверное снижение процента пациентов с MAU>100 мг/сут во 2-й группе больных, принимавших таурин. Различия между группами по данному показателю достоверно.

Выявленные позитивные изменения со стороны почек во 2-й группе пациентов, получавших дополнительно к препаратам базисной терапии ХСН и СД типа 2 таурин, вероятно, объясняются его способностью улучшать эндотелиальную функцию [13], а также благоприятным влиянием таурина на микроциркуляторное русло [12]. В механизме снижения эндогенного креатинина возможно прямое ренопротекторное действие таурина [29].

Под влиянием включения в состав комбинированной терапии таурина у пациентов с ХСН и СД типа 2 наблюдалась благоприятная динамика показателей, отражаю-

щих функциональное состояние печени (табл. 4). Исходно повышение активности АСТ и АЛТ выше нормальных значений (но не более трехкратного превышения нормы) отмечалось в 20% случаев во 2-й группе и в 23,3% – в 1-й группе. Через 16 нед приема таурина в составе комбинированной терапии ХСН и СД типа 2 ни у одного пациента во 2-й группе не регистрировалась гиперферментемия, тогда как в 1-й группе в 10% случаев сохранилось повышение уровня активности АСТ. Различия между группами статистически значимо. Кроме того, отмечено достоверное снижение активности АСТ и АЛТ во 2-й группе пациентов, дополнительно принимающих таурин (Δ 39,06% и Δ 26,93% соответственно vs Δ 4,1% и Δ 0,98% в 1-й группе).

Выявлено снижение активности как ЩФ, так и ГТТП у пациентов, получающих комбинированную терапию с включением таурина. Активность ЩФ снизилась на 22,7% во 2-й vs 0,34% в 1-й группе ($p<0,05$), а ГТТП – на 41,86% vs 6,94% во 2 и 1-й группе соответственно ($p<0,05$). Кроме того, в группе пациентов, получающих таурин в составе комбинированной терапии ХСН и СД типа 2, статистически значимо уменьшился процент больных с гиперферментемией ГТТП (с 26,7 до 0%), тогда как в 1-й контрольной группе повышение ГТТП выше 54 ед/л у мужчин и более 35 ед/л у женщин сохранилось у 20% пациентов. Обращает на себя внимание достоверное увеличение ПТИ во 2-й группе (Δ 7,54% vs Δ 1,04% в 2 и 1-й группах соответственно, $p<0,05$).

Полученные данные подтверждаются результатами проведенного ранее исследования [18], в котором таурин продемонстрировал гепатопротекторное действие у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, ассоциированным с ожирением и СД, в виде положительного влияния на динамику печеночных проб.

Установленное в ходе проводимого исследования положительное влияние таурина на функциональные показатели, характеризующие синдром цитолиза и холестаза, по-видимому, обусловлено антиоксидантными [22] и противовоспалительными свойствами таурина [15].

При исследовании параметров жесткости магистральных артерий (табл. 5) отмечено достоверное увеличение показателя соотношения СРПВм/СРПВэ во 2-й группе через 16 нед базисного лечения ХСН и СД типа 2 с включением таурина на 11% ($p<0,05$), в то вре-

Таблица 4. Динамика показателей функционального состояния печени у больных с ХСН и СД типа 2

Показатель	1-я группа (базисная терапия)		Δ , %	2-я группа (базисная терапия + таурин)		Δ , %	p'
	исходно	16 нед		исходно	16 нед		
Билирубин общий, мкмоль/л	13,6 $\pm$ 5,4	15,4 $\pm$ 4,9	13,7	13,8 $\pm$ 4,21	12,7 $\pm$ 4,37	-8,05*	НД
Активность ГГТП, ед/л	28,6 $\pm$ 11,4	26,8 $\pm$ 9,12	-6,9	33,8 $\pm$ 18,4	19,7 $\pm$ 8,1**	-41,9	<0,05
Активность ЩФ, ед/л	2,9 $\pm$ 0,7	2,89 $\pm$ 0,63	-0,34	2,2 $\pm$ 0,8	1,7 $\pm$ 0,36**	-22,27	<0,05
АЛТ, ед/л	27,5 $\pm$ 11,54	26,4 $\pm$ 18,9	-4,1	31,1 $\pm$ 5,3	18,92 $\pm$ 8,3**	-39,06#	<0,05
АСТ, ед/л	20,9 $\pm$ 8,4	20,45 $\pm$ 6,3	-0,98	29,7 $\pm$ 11,9	21,67 $\pm$ 4,94**	-26,93	<0,05
Тимолова проба, ед	1,72 $\pm$ 0,35	1,91 $\pm$ 0,5	11,04	1,7 $\pm$ 0,98	1,79 $\pm$ 0,54	3,47	НД
Общий белок, г/л	66,9 $\pm$ 4,54	65,3 $\pm$ 5,12	-2,39	70,6 $\pm$ 6,94	70,86 $\pm$ 7,8	0,35	НД
Альбумин, г/л	34,8 $\pm$ 5,96	35,13 $\pm$ 4,88	0,95	43,3 $\pm$ 7,7	45,16 $\pm$ 8,06	4,25	НД
ПТИ, %	83,13 $\pm$ 10,88	82,26 $\pm$ 9,92	-1,04	84,0 $\pm$ 9,31	90,3 $\pm$ 4,3**	7,54	НД

*Здесь и далее в табл. 5 достоверность различий между группами при $p < 0,05$.

Таблица 5. Динамика эластических свойств магистральных сосудов у больных с ХСН и СД типа 2

Показатель	1-я группа (базисная терапия)		Δ , %	2-я группа (базисная терапия + таурин)		Δ , %	p'
	исходно	16 нед		исходно	16 нед		
СРПВэ, м/с	7,89 $\pm$ 0,8	7,41 $\pm$ 1,0*	-6,1	8,19 $\pm$ 0,9	7,66 $\pm$ 1,0*	-6,5	НД
СРПВм, м/с	6,93 $\pm$ 1,2	7,17 $\pm$ 0,9	3,5	7,32 $\pm$ 1,4	7,53 $\pm$ 1,2	2,9	НД
СРПВм (проба), м/с	7,10 $\pm$ 1,4	7,21 $\pm$ 1,1	1,5	7,66 $\pm$ 1,3	7,48 $\pm$ 1,0	-2,3	0,01
СРПВм/СРПВэ	1,56 $\pm$ 0,04	1,25 $\pm$ 0,06*	-19,9	0,89 $\pm$ 0,03#	0,99 $\pm$ 0,07*	11,2	НД
Число парадоксальных проб, %	66	62	-6,1	72	55*	-23,6	0,01
ИАЖ, у.е.	0,51 $\pm$ 0,1	0,50 $\pm$ 0,1	-2	0,59 $\pm$ 0,2	0,51 $\pm$ 0,1*	-13,6	0,03

Таблица 6. Динамика показателей углеводного и липидного обмена у больных с ХСН и СД типа 2

Показатель	1-я группа (базисная терапия)		Δ , %	2-я группа (базисная терапия + таурин)		Δ , %	p'
	исходно	16 нед		исходно	16 нед		
Глюкоза натощак, ммоль/л	8,7 $\pm$ 0,3	8,4 $\pm$ 0,3	-3,4	9,25 $\pm$ 1,2	7,34 $\pm$ 0,9*	-20,6	<0,01
HbA _{1c} , %	9,6 $\pm$ 1,2	8,7 $\pm$ 1,4	-9,4	10,1 $\pm$ 1,8	8,20 $\pm$ 1,0*	-18,8	НД
Индекс НОМА, у.е.	5,05 $\pm$ 1,1	4,92 $\pm$ 0,8	-2,6	5,62 $\pm$ 0,8	4,96 $\pm$ 0,6*	-11,7	НД
ОХС, ммоль/л	5,70 $\pm$ 1,0	5,5 $\pm$ 0,8	-3,5	5,87 $\pm$ 0,9	5,63 $\pm$ 0,6	-4,1	НД
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,33 $\pm$ 0,6	3,71 $\pm$ 0,4*	-14,3	4,26 $\pm$ 0,7	3,52 $\pm$ 0,4*	-17,4	НД
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,12 $\pm$ 0,3	0,96 $\pm$ 0,3	-14,3	0,98 $\pm$ 0,3	1,11 $\pm$ 0,3	13,3	НД
ТГ, ммоль/л	2,96 $\pm$ 0,5	2,87 $\pm$ 0,6	-3,0	3,20 $\pm$ 0,4	2,68 $\pm$ 0,4*	-16,3	<0,05
ИА, у.е.	3,18 $\pm$ 0,9	2,98 $\pm$ 0,7	-6,3	3,65 $\pm$ 0,8	3,21 $\pm$ 0,6*	-12,1	НД

мя как в контрольной группе этот показатель снизился на 20% ($p < 0,05$).

Важно отметить, что значение ИАЖ достоверно уменьшилось только в группе больных, получавших дополнительно таурин, на 13,6% (см. табл. 5). Анализ исходных показателей пробы с реактивной гиперемией у пациентов обеих групп свидетельствует о наличии патологической вазоконстрикции, что отражает выраженное нарушение эндотелиальной функции у пациентов с ХСН и СД типа 2. Установлено, что только в опытной группе через 16 нед базисной терапии ХСН и СД типа 2 с включением таурина определялась вазодилатация в ответ на окклюзионную пробу и достоверно снизилось число парадоксальных проб на 23,6%. В конце 4-месячного периода наблюдения было выявлено статистически значимое различие между опытной и контрольной группами пациентов по таким показателям, как СРПВм (проба), число парадоксальных проб (%), эндотелийзависимая вазодилатация (%), ИАЖ, что свидетельствовало о благоприятном влиянии таурина на эластические свойства магистральных сосудов при терапии больных с ХСН и СД типа 2. Вазопротективные свойства таурина также отмечены в работах иностранных авторов, а именно: способность таурина снижать жесткость магистральных сосудов [16, 20], улучшать эндотелиальную функцию [13].

У больных 2-й группы на фоне включения в комбинированную терапию таурина выявлено статистически значимое улучшение показателей **углеводного обмена**: снижение уровня глюкозы крови натощак и

HbA_{1c}, а достоверное снижение индекса НОМА свидетельствует о клинически значимом уменьшении ИР (табл. 6).

При изучении **липидного обмена** обнаружено статистически значимое снижение уровня ХС ЛПНП (Δ 17%) и ТГ (Δ 16%) в группе пациентов, принимавших таурин в дополнение к базисной терапии ХСН и СД типа 2. Благоприятное влияние таурина на функциональное состояние печени и уровень ТГ и ХС ЛПНП является патогенетически значимым, так как нарушение функционального состояния печени – один из наиболее важных факторов развития дислипидотеинемии, поскольку изменения липидного метаболизма начинаются на уровне гепатоцита, с другой стороны – печень является органом-мишенью при атерогенной дислипидемии [30].

В исследованиях, проведенных ранее, у пациентов с СД типа 2 также показано благоприятное влияние таурина на углеводный и липидный обмен [21, 31]. Гипогликемический и липидснижающий эффекты таурина объясняются снижением выраженности ИР, которая лежит в основе развития СД типа 2 [32].

Выводы

1. Включение таурина в состав базисной терапии ХСН и СД типа 2 достоверно увеличивает толерантность к физическим нагрузкам и уменьшает ФК ХСН, способствует снижению уровня Nt-proBNP и значимо увеличивает ФВ ЛЖ, приводит к снижению активности симпатического отдела вегетативной нервной системы.

2. Назначение таурина больным с ХСН и СД типа 2 достоверно уменьшает выраженность альбуминурии, способствует росту СКФ и оказывает гепатопротекторное действие, снижая активность ферментов синдрома цитолиза и холестаза.

3. Добавление таурина в базисную терапию больных с ХСН и СД типа 2 способствует достоверному снижению жесткости сосудистой стенки магистральных артерий и достоверно улучшает эндотелиальную функцию.

4. Шестнадцатинедельная терапия таурином пациентов с ХСН и СД типа 2 оказывает благоприятные эффекты на углеводный и липидный обмен: значительно снижает уровень глюкозы натощак, HbA_{1c}, ИР, а также уменьшает уровни ЛПНП и ТГ.

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов по отношению к рукописи.

Литература

1. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 14; 7 (81): 1–94.
2. Дранкина О.М. РААС и фиброз. Гепатокардиальные связи. Рус. мед. журн. 2011; 18: 1136–9.
3. Danaei G, Finucane MM, Lu Y et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2,7 million participants. *Lancet* 2011; 378 (9785): 31–40.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М., 2013.
5. Стаценко М.Е., Фабрицкая С.В., Туркина С.В. и др. Особенности поражения органов-мишеней, состояния углеводного и липидного обмена, качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. Сердечная недостаточность. 2010; 4: 206–12.
6. Bauters C, Lamblin N, Mc Fadden EP et al. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc Diabetol* 2003; 2 (1): 1.
7. Стронгин Л.Г., Починка И.Г., Алейник Д.Я., Чарыкова И.Н. Препараты выживаемости больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2004; 4: 14–8.
8. Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2003; 26 (10): 2949–51.
9. Хирманов В.Н. Факторы риска: микроальбуминурия. Тер. архив. 2004; 9: 78–84.
10. Джагангиров Т.Ш. Сочетание хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа: общая характеристика больных, клиническая картина, проблемы лечения и прогноза. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2006.
11. Targher G, Bertolini L, Padovani R et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 1212–8.
12. Стаценко М.Е., Винникова А.А., Ронская А.М., Шилина Н.Н. Таурин в терапии хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа: влияние на микроциркуляцию и эластические свойства магистральных сосудов. Сердечная недостаточность. 2013; 14; 6 (80): 347–53.
13. El Idrissi A, Okeke E, Yan X et al. Taurine regulation of blood pressure and vasoactivity. *Adv Exp Med Biol* 2013; 775: 407–25.
14. Покровская Е.М., Волков Н.А., Васильева И.С. Новые возможности лечения пациентов с сердечной недостаточностью вследствие постинфарктного кардиосклероза. Медицинский совет. 2012; 12: 18–23.
15. Walczewska M, Marcinkiewicz J. Taurine chloramine and its potential therapeutic application. *Przegl Lek* 2011; 68 (6): 334–8.
16. Abebe W, Mozaffari MS. Role of taurine in the vasculature: an overview of experimental and human studies. *Am J Cardiovasc Dis* 2011; 1 (3): 293–311.
17. Демичева Т.П., Смирнова Е.Н., Зиятдинова Р.А., Барышников М.В. Клиническая оценка эффективности препарата дибикор у больных сахарным диабетом. Биомедицина. 2010; 4: 77–8.
18. Лосева Н.В., Моисеев Е.Е. Опыт применения препарата Дибикор в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени. Фарматека. 2010; 13: 63–7.
19. Schaffer SW, Azuma J, Mozaffari M. Role of antioxidant activity of taurine in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol* 2009; 87 (2): 91–9.
20. Satoh H, Kang J. Modulation by taurine of human arterial stiffness and wave reflection. *Adv Exp Med Biol* 2009; 643: 47–55.
21. Шестакова М.В., Чукунова Л.А., Шамхалова М.Ш. Опыт применения Дибикора при сахарном диабете 2 типа. Сахарный диабет. 2007; 1: 30–1.
22. Schaffer SW, Lombardini JB, Azuma J. Interaction between the actions of taurine and angiotensin II. *Amino Acids* 2000; 18 (4): 305–18.
23. Ergin Y. The diagnostic role of ultrasonography in liver steatosis. *Turkish J Gastroenterol* 1999; 2: 96–100.
24. Бабуныц И.В., Мириджанян Э.М., Маишаев Ю.А. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма. Ставрополь, 2002.
25. Бавевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Методические рекомендации по анализу вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (анализ «коротких» записей). М., 2001.
26. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–70.
27. Рекомендации ВНОК «Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска». Рабочая группа ВНОК. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; 7 (6): Прил. 3.
28. Арборишвили Г.Н., Орлова Я.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Прогностическая роль оценки вариабельности ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2005; 4 (4): 361.
29. Winiarska K, Szymanski K, Gorniak P et al. Hypoglycaemic, antioxidative and nephroprotective effects of taurine in alloxan diabetic rabbits. *Biocchimie* 2009; 91 (2): 261–70.
30. Балухова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и риск кардиоваскулярных событий. Рус. мед. журн. 2013; 13: 737–41.
31. Крючкова И.В., Адамчик А.С. Возможности коррекции нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме. Рос. кардиол. журн. 2009; 2: 38–42.
32. Аметов А.С., Кочергина И.И. Применение Дибикора при сахарном диабете и сердечно-сосудистой патологии. Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. 2007; 2: 40–9.



Принципы заместительной терапии гипотиреоза

О принципах диагностики и терапии гипотиреоза в разных возрастных группах мы беседовали с доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой эндокринологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России **Валентином Викторовичем Фадеевым**.



– Валентин Викторович, на чем базируются принципы терапии гипотиреоза?

– Вот уже на протяжении нескольких десятилетий они базируются на ежедневном приеме синтетических препаратов левотироксина (L-тироксина), которые по структуре идентичны эндогенному гормону. L-тироксин обладает хорошей биодоступностью при пероральном приеме. Он принимается ежедневно за 30 мин до завтрака. Контроль за адекватностью заместительной терапии осуществляется на основании определения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, который оценивается не ранее чем через 2–3 мес после изменения дозы. При первичном назначении L-тироксина этот срок может быть еще большим, если исходный уровень ТТГ был очень высокий, что бывает при выраженном гипотиреозе. Адекватной дозе L-тироксина соответствует поддержание уровня ТТГ в рамках референсного диапазона (0,4–4,0 мЕд/л). Последние рекомендации Европейской тиреоидной ассоциации рекомендуют сужение целевого диапазона, в котором целесообразно поддержание уровня ТТГ в пределах 0,4–2,5 мЕд/л, хотя уровень доказательности этой рекомендации пока еще недостаточно высок. Препараты L-тироксина имеют узкий терапевтический диапазон, в связи с чем очень важна точность их дозировки. Таблетки желательно не делить, тем более что на рынке представлены практически все необходимые дозировки в одной таблетке. Так, препарат Эутирокс представлен дозировками 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137 и 150 мкг в одной таблетке.

– Исходя из каких индивидуальных параметров больного врач может выбрать один из вариантов (модификаций) заместительной терапии?

– Если говорить про модификации, то в противовес монотерапии L-тироксином можно обсуждать комбинированную терапию L-тироксин + левотрийодтиронин (L-трийодтиронин). Последние 15 лет она вызывает определенный интерес исследователей, однако в

сравнительных исследованиях и даже метаанализах комбинированная терапия не показала каких-либо преимуществ перед монотерапией L-тироксином, за исключением ряда работ. Тем не менее часть пациентов, весьма небольшая, наверное, в пределах нескольких процентов, чувствуют себя лучше на комбинированной терапии. Интерес к проблеме отражает тот факт, что недавно Европейская тиреоидная ассоциация выпустила рекомендации по заместительной терапии L-тироксин + L-трийодтиронин, которые, однако, уделяют ей весьма скромное место. Ситуацию осложняет то, что в большинстве стран отсутствуют препараты, содержащие физиологические дозы L-трийодтиронина (5–10 мкг). Кроме того, на протяжении последних нескольких лет в Российской Федерации препараты L-трийодтиронина вовсе отсутствуют. Таким образом, на сегодняшний день альтернативы монотерапии L-тироксином практически нет и в ближайшее время вряд ли предвидится, поскольку синтетические препараты L-тироксина дешевы и позволяют эффективно контролировать гипотиреоз у подавляющего большинства пациентов.

– Каким должен быть контроль терапии?

– Как уже говорилось, он подразумевает периодическое определение уровня ТТГ в крови. На этапе подбора или изменения дозы препарата это делается чаще, тогда как при подобранной дозе у «надежных» пациентов контроль ТТГ может осуществляться не чаще чем раз в год. Дополнительный контроль уровня ТТГ необходим при изменении массы тела, начале приема ряда лекарственных препаратов (препараты кальция, железа, контрацептивы и пр.). Особенно следует отметить планирование и наступление беременности. На фоне адекватно подобранной дозы L-тироксина (стойкое поддержание нормального ТТГ) подавляющее большинство пациентов (около 90%) не предъявляют особых жалоб и чувствуют себя вполне удовлетворительно. Столь впечатляющие результаты лечения гипотиреоза в целом изменили концепцию лечения ряда заболеваний щитовидной железы. Так, гипотиреоз представляется наиболее рациональным исходом лечения болезни Грейвса путем тиреоидэктомии или назначения аблативных активностей радиоактивного йода. Тиреоидэктомия является операцией выбора в большинстве случаев рака щитовидной железы.

Примерно 10% пациентов с гипотиреозом продолжают предъявлять некие неспецифические жалобы, несмотря на стойкую нормализацию уровня ТТГ в крови, и причина плохого самочувствия в этом случае остается не вполне понятной. Так, по имеющимся данным, неспецифические жалобы предъявляют до 15% взрослых людей с нормальной функцией щитовидной железы.

– Валентин Викторович, приверженность пациентов терапии – одна из проблем лечения. Как, на Ваш взгляд, можно повысить compliance?

– Думаю, что так же, как и при других хронических заболеваниях. Нужно найти время для общения с пациентом, что в условиях первичного звена медицинской помощи сделать очень сложно. По нашим данным,

уровень ТТГ в случайной амбулаторной выборке больных с давно выявленным гипотиреозом, при всей простоте заместительной терапии, не в норме примерно в 35–40% случаев. Виной тому чаще всего искренние заблуждения или предубеждения в отношении заместительной гормонотерапии. Чтобы изменить ситуацию, нужны время и терпение.

– Гипотиреоз и беременность – насколько часто встречается это сочетание? Нужно ли активно его выявлять? По каким признакам у беременной можно заподозрить гипотиреоз?

– Если коротко, то выявлять нужно, а заподозрить никак не получится. Снижение функции щитовидной железы той или иной выраженности определяется у 2–2,5% уже беременных женщин. В ряде случаев это может быть даже выраженный гипотиреоз. Единственный вариант выявить гипотиреоз у беременной женщины – это оценить у нее уровень ТТГ. В этом плане последние клинические рекомендации достаточно двулики, и связано это с тем, что исследований, доказавших экономическую эффективность скринингового определения уровня ТТГ у всех женщин, нет и в силу этических ограничений на проведение исследований с участием беременных они вряд ли появятся. В связи с этим общепринятой рекомендации о таком скрининге нет. Тем не менее если проанализировать последние документы, то определение уровня ТТГ предлагается проводить в так называемых группах риска, набор которых искусственно так сильно расширен, что в него не попадает редкая беременная. Казалось бы, просто, но к показаниям для определения уровня ТТГ у беременных относят «симптомы, сходные с таковыми при гипо- или гипертиреозе». Очевидно, что при желании их можно заподозрить у всех, исходя, например, только из усталости и склонности к тахикардии. Другими словами, эндокринологическое сообщество склоняется к необходимости скринингового определения ТТГ у всех беременных. Гинекологи в этом плане более консервативны. Их можно понять! Кто будет заниматься интерпретацией результатов такого скрининга, при том что уровень ТТГ в норме отличается от референсного примерно у 20–30% женщин? Помимо теоретических выкладок есть еще и практическая сторона. Так или иначе, я считаю, что определение уровня ТТГ является простым и относительно недорогим исследованием, которое широко доступно и может быть рекомендовано для проведения на ранних сроках беременности с целью исключения гипотиреоза, который, по имеющимся данным, сопряжен с повышенным риском нарушения развития плода.

– Какой специалист должен наблюдать беременных с гипотиреозом?

– На мой взгляд, тот, кто умеет это делать, будь то эндокринолог или акушер-гинеколог. Принципы наблюдения беременных с ранее выявленным гипотиреозом достаточно просты. Уровень ТТГ на фоне заместительной терапии нужно поддерживать в I триместре в интервале от 0,1 до 2,5 мЕд/л, а во II и III – до 3,0 мЕд/л. В общем, достаточно запомнить цифру в 2,5 мЕд/л. С этой целью с наступлением беременности заместительную дозу (если она была адекватна) обычно необходимо увеличить на 50 мкг. Этого в большинстве случаев достаточно, но ТТГ рекомендуется контролировать на протяжении беременности с интервалом в 4–8 нед. Сложнее вопрос первичного установления диагноза гипотиреоза во время беременности, и его скорее нужно доверять эндокринологам. Хотя у меня есть коллеги-гинекологи, которые в этом очень хорошо ориентированы и делают это сами.

– Нужно ли корректировать субклинический гипотиреоз у беременных? Каким образом?

– Безусловно! Гипотиреоз любой выраженности требует во время беременности назначения заместительной терапии. Собственно, большинство случаев гипотиреоза, выявляемых во время беременности, – это именно субклинический гипотиреоз. Обычно для коррекции субклинического гипотиреоза достаточно назначения L-тироксина в дозе 75–100 мкг. Напомню, что под субклиническим гипотиреозом во время беременности подразумевается уровень ТТГ выше 2,5 мЕд/л в I и выше 3,0 мЕд/л – во II и III триместрах.

– Валентин Викторович, каковы особенности лечения гипотиреоза у пожилых пациентов?

– Пожилой пациент – понятие очень широкое, и сам по себе возраст здесь вряд ли является доминирующим

фактором. Лучше говорить о пациентах в возрасте старше 65 лет с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, особенно некомпенсированной. Особенностью лечения таких пациентов при впервые выявленном гипотиреозе является постепенное увеличение дозы L-тироксина начиная с 25–50 мкг до необходимой с шагом в 25 мкг 1 раз в 3–4 нед. Целевой уровень ТТГ для этих пациентов не отличается от общепринятого – 0,4–4,0 мЕд/л. Каких-либо других особенностей лечения нет. К слову, пациентам без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и более молодого возраста L-тироксин при впервые выявленном гипотиреозе можно назначить в полной заместительной дозе (1,6 мкг/кг массы тела).

– Валентин Викторович, очень признательны Вам за интервью.

Профилактика йододефицитных состояний и аутоиммунные заболевания щитовидной железы

Ф.М.Абдулхабилова

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) относятся к наиболее частой патологии человека. Их распространенность в разных регионах мира сильно варьирует, что в первую очередь зависит от уровня потребления йода. Практически 1/3 населения мира проживает в регионах йодного дефицита, где йододефицитные состояния могут охватывать более 80% населения [1].

Хронический дефицит йода неминуемо приводит к развитию целого спектра разных нарушений: от формирования разных форм зоба у детей и взрослых до социально значимых проблем, включающих необратимые внутриутробные повреждения головного мозга и снижение интеллектуального потенциала всего населения, проживающего в регионе йодного дефицита. С учетом таких глобальных последствий ликвидация йодного дефицита является одной из самых приоритетных задач правительств многих стран мира и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Несмотря на крайне высокую частоту йододефицитных заболеваний (ЙДЗ), именно они могут быть успешно предотвращены при использовании популяционной, групповой и индивидуальной йодной профилактики.

Популяционная или массовая йодная профилактика является наиболее эффективным и экономичным методом восполнения дефицита йода и достигается путем всеобщего йодирования соли, что решается на законодательном уровне каждого государства. В большинстве случаев применение йодированной поваренной соли является базовым способом профилактики ЙДЗ. Всеобщее, т.е. в национальном масштабе, йодирование соли может дать положительный результат только при условии, что продукт, используемый в домашнем хозяйстве, содержит требуемое количество йода и что такую соль использует все (90%) население страны.

Групповая йодная профилактика и индивидуальная йодная профилактика предполагают использование профилактических лекарственных средств, обеспечивающих поступление физиологического количества йода, например, в составе лекарственного препарата Йодомарин® («Берлин-Хеми/А.Менарини»).

Для эффективного преодоления йодного дефицита индивидуальная профилактика требует от пациента достаточного обучения и мотивации, подразумевает организованный прием препаратов, содержащих йод, группами населения с наибольшим риском развития ЙДЗ (дети, беременные и кормящие женщины). Выбор групп и контроль за профилактикой осуществляют специалисты-эндокринологи, педиатры, гинекологи. Для лечения и последующей профилактики диффузного эндемического зоба также следует использовать препараты йода, содержащие физиологические количества этого микроэлемента (Йодомарин®).

Вторая по частоте встречаемости группа патологических заболеваний ЩЖ относится к **аутоиммунной патологии**, включающей хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ), послеродовой тиреоидит и диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса). Распространенность аутоиммунной патологии ЩЖ не сопоставима с ЙДЗ, но все-таки очень высока. Указанные заболевания являются органоспецифическими мультифакторными, при которых генетические особенности иммунного реагирования реализуются на фоне действия факторов окружающей среды. Классическими маркерами аутоиммунного процесса в ЩЖ являются антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе. Пероксидаза участвует в процессах окисления и органотификации йода. Тиреоглобулин представляет собой очень крупный белок, на поверхности которого происходит синтез тиреоидных гормонов: трийодтирони-

на (Т3) и тироксина (Т4). При этом в популяции около 10–20% людей являются носителями антител к ткани ЩЖ без проявления признаков заболевания. Носительство антител во много раз превышает распространенность хронического АИТ и болезни Грейвса, составляющих примерно 2–12 и 0,1–0,2% населения Земли соответственно [2].

Статистическое различие встречаемости йододефицитных и аутоиммунных заболеваний в разных странах мира напрямую зависит от йодного обеспечения. В регионах, где потребление йода снижено, в частности в Российской Федерации, основное место в структуре патологии ЩЖ занимают йододефицитные тиреопатии: диффузный эндемический и узловой коллоидный зоб. В странах, в которых успешно проводится йодная профилактика, относительная частота аутоиммунной патологии среди всех заболеваний ЩЖ увеличена (за счет практически полного исчезновения ЙДЗ, составляющих в структуре всей тиреоидной патологии 90% у детей и 60% – у взрослых). При этом именно в регионах йодного дефицита представлен более широкий спектр тиреоидной патологии, обуславливающий ряд клинических сложностей, в частности проведение дифференциальной диагностики гипертрофической формы хронического АИТ и диффузного эндемического зоба, а также дифференциальной диагностики синдрома тиреотоксикоза. Кроме того, у одного и того же пациента возможно сочетание аутоиммунных заболеваний и ЙДЗ ЩЖ.

Несмотря на доступность йодной профилактики и возможность полной ликвидации ЙДЗ, на пути принятия законодательных актов постоянно возникают дискуссионные вопросы, касающиеся как экономических и юридических аспектов, так и медицинских проблем. В частности, обсуждается вероятность индукции аутоиммунных заболеваний ЩЖ на фоне йодной профилактики. Имеет ли такая вероятность четкие обоснования?

На сегодняшний день имеются некоторые спорные и при этом косвенные доказательства роли йода в развитии аутоиммунной патологии. Стимулирующее влияние избытка йода на развитие аутоиммунных заболеваний ЩЖ широко описано в литературе. Эти данные были получены как в ходе экспериментов на животных, так и при изучении состояния ЩЖ при приеме именно фармакологических (а не физиологических) доз йода, содержащихся в ряде лекарственных препаратов.

Доказано, что введение фармакологических доз йода может приводить к появлению тиреоидных антител у генетически предрасположенных животных [3], а также вызвать функциональные нарушения ЩЖ: гипотиреоз или тиреотоксикоз [4]. Некоторые популяционные исследования показывают, что именно избыточное количество йода (намного превышающее суточные потребности) повышает частоту АИТ у животных и у людей с последующим увеличением частоты манифестного гипотиреоза [5].

Изучение функциональных нарушений ЩЖ, возникающих на фоне приема фармакологических (завышенных) доз йода, показано на примере препаратов, применяемых в кардиологической практике (амиодарона и йодсодержащих рентгеноконтрастных средств) в том числе у лиц, проживающих в условиях хронического йодного дефицита. Высокая йодная нагрузка вызывает защитное подавление синтеза и секреции гормонов ЩЖ (эффект Вольфа–Чайкова) в течение первых 2 нед после начала лечения амиодароном. Однако в конечном итоге ЩЖ «ускользает» из-под действия этого механизма, что позволяет избежать развития гипотиреоза. При этом концентрация Т4 нормализуется или даже увеличивается. Амиодарон ингибирует также 5'-монодейодиназу 1-го типа и подавляет превращение Т4 в Т3 в периферических тканях, в основном в ЩЖ и

печени, а также снижает клиренс Т4 и обратного Т3. В результате сывороточные уровни свободного Т4 и обратного Т3 увеличиваются, а концентрация Т3 снижается на 20–25%. Ингибирующий эффект сохраняется во время лечения амиодароном и в течение нескольких месяцев после его отмены. Кроме того, амиодарон ингибирует гипофизарную 5'-дейодиназу 2-го типа, что приводит к снижению содержания Т3 в гипофизе и повышению сывороточной концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) по механизму обратной связи [6], изменения уровней гормонов ЩЖ и ТТГ отмечаются уже в первые дни после назначения амиодарона [7]. Препарат не оказывает влияния на содержание тироксинсвязывающего глобулина, поэтому концентрации общих и свободных гормонов ЩЖ меняются одинаково. В течение 10 дней после начала лечения происходит значительное увеличение уровня ТТГ и обратного Т3 (примерно в 2 раза) и несколько позднее – Т4, в то время как концентрация общего Т3 снижается. В более поздние сроки (более 3 мес) концентрация Т4 примерно на 40% превышает исходную, а уровень ТТГ нормализуется. При длительном лечении концентрации общего и свободного Т3 снижены или находятся на нижней границе нормы (табл. 1) [6]. Механизмы дисфункции ЩЖ, вызванной амиодароном, включают в себя воздействие йода, входящего в состав препарата, а также другие эффекты амиодарона и его метаболита (блокада превращения Т4 в Т3 и клиренса Т4, подавление поступления тиреоидных гормонов в ткани, прямое действие на фолликулярные клетки ЩЖ).

Итак, избыточное потребление йода в фармакологической дозе более 1000 мкг/сут (суточная потребность для взрослого – 150 мкг) потенциально повышает риски функциональных нарушений ЩЖ, а также может индуцировать аутоиммунную патологию ЩЖ при наличии генетической предрасположенности к данным заболеваниям [8–10].

Развитие неблагоприятных побочных эффектов на фоне фармакологических доз йода закономерно поставило вопрос, может ли коррекция йодной недостаточности привести к развитию аутоиммунных заболеваний ЩЖ.

Для профилактики ЙДЗ ВОЗ и Международный совет по контролю за йододефицитными заболеваниями рекомендуют для разных возрастных категорий и разных физиологических состояний прием йода в дозировках от 90 до 250 мкг (табл. 2).

Данные дозы являются физиологическими. Фармакологические дозы многократно их превышают. Как правило, такое избыточное количество йода невозможно получить, используя в питании йодированную соль или применяя физиологические препараты йода (например, Йодомарин®). Но такая передозировка йода легко допустима в бытовых условиях при использовании спиртовых растворов йода при бытовых порезах и травмах или при использовании в качестве наружного средства раствора Люголя. Отхаркивающие средства резорбтивного действия – растворы натрия йодида и калия йодида – содержат огромное количество йода (граммы!). Каждая таблетка амиодарона содержит около 37% йода. Много йода в рентгеноконтрастных средствах, используемых, в частности, при коронарографии. Фармакологические дозы йода в составе часто используемых лекарственных препаратов указаны в табл. 3.

Роль физиологических доз йода в аутоиммунной патологии ЩЖ, по данным мировой литературы, не совсем однозначна, однако большинство исследований свидетельствует об отсутствии инициации или ухудшения течения аутоиммунных заболеваний ЩЖ. Проблема потребления йода и аутоиммунных заболеваний ЩЖ даже обсуждается в ряде исследований аутопсийных материалов. Так, по данным клиники

Таблица 1. Изменения уровней гормонов ЩЖ при лечении амиодароном

Показатели	Длительность терапии амиодароном	
	<3 мес	>3 мес
Т4 или свободный Т4	Увеличение	Увеличение (до 40% по сравнению с исходным)
Т3 или свободный Т3	Снижение	Снижение
Обратный Т3	Увеличение	Увеличение
ТТГ	Увеличение	Норма
Тироксинсвязывающий глобулин	Норма	Норма

Таблица 2. Рекомендации по суточному потреблению йода [11]

Группы населения	Йод, мкг
Дети 0–59 мес	90
Дети 6–11 лет	120
Дети от 12 лет и взрослые	150
Беременные и кормящие женщины	250

Таблица 3. Содержание йода в ряде фармакологических препаратов

Фармакологические препараты	Содержание йода
Йодомарин®	100–200 мкг в таблетке
Поливитамины	0–150 мкг в таблетке
Спиртовой раствор йода	50 мг в 100 мл
Раствор Люголя	12,5 мг в 1 мл
Свечи, содержащие повидон-йод	200 мг в 1 суппозитории
Амиодарон	75 мг в таблетке
Рентгеноконтрастные препараты (Омнипак)	140–350 мг в 1 мл

Мэйо (США), при гистологическом исследовании ткани ЩЖ, удаленной по поводу зоба, распространенность АИТ на фоне начала профилактических программ и повышения потребления йода населением в течение 30 лет увеличилась с 0,1 до 13% [12]. Но, с другой стороны, другие работы не выявили такой взаимосвязи. При аутопсийном исследовании случайной выборки в Швейцарии лимфоидная инфильтрация ЩЖ обнаружена в 20–30% случаев, при этом не выявлена какая-либо отрицательная динамика с 1954 по 1979 г., несмотря на то, что в это время потребление йода значительно выросло [13]. В Исландии, где потребление йода достаточно высокое (500–1500 мкг/сут), показатель распространенности аутоиммунной патологии ЩЖ оказался практически аналогичным по сравнению с регионом Северо-Восточной Шотландии со значительно меньшим потреблением йода в популяции [14]. Существуют еще более парадоксальные исследования, показывающие, что именно в регионах йодного дефицита носительство антител к ткани ЩЖ встречается чаще, чем в йодообеспеченном регионе [15, 16]. Подобный феномен авторы работ объясняют тем, что в условиях йодного дефицита повышается уровень обмена в ЩЖ, и пролиферативная активность тиреоцитов может играть определенную роль в усилении экспрессии тиреоидных антигенов.

Для клинической практики важное значение имеют работы, изучавшие взаимосвязь физиологических доз йода у лиц с наличием антител к ткани ЩЖ. В большинстве работ доказано отсутствие какого-либо влияния микродоз йода на функцию ЩЖ у таких пациентов. Особенно ценными являются исследования среди групп беременных женщин – носительниц антител к тиреопероксидазе, у которых на фоне приема профилактических доз йода не отмечено развитие аутоиммунной патологии ЩЖ [17].

Следует также отметить и не столь однозначные взгляды на последствия приема фармакологических доз йода. Так, например, в исследовании J.Kessler [18] приводятся данные, свидетельствующие об отсутствии функциональных нарушений ЩЖ у пациентов с повышенным уровнем титра антител к ЩЖ, получающих от 3000 до 5000 мкг йода ежедневно по поводу циклической масталгии в течение 5 лет. В противоречие указанным потенциальным рискам назначения амиодарона проведены работы, указывающие на отсутствие индукции аутоиммунных процессов, и доказана безопасность приема высоких доз йода у пациентов без исходной патологии ЩЖ, длительно получающих данную терапию по поводу нарушений ритма сердца [19].

Резюмируя данные литературы, можно сделать вывод о потенциальном риске фармакологических (избыточных) доз йода, которые могут оказывать повреждающий эффект на ЩЖ, лишь у категории предрасположенных пациентов, но эти данные не всегда однозначны. В любом случае при назначении больным АИТ препаратов, содержащих йод в фармакологических дозах (более 1 мг в день), следует помнить о возможной манифестации йодиндуцированных нарушений функций щитовидной железы или повышении потребности в заместительной гормональной терапии при субклиническом и манифестном гипотиреозе и контролировать уровень тиреоидных гормонов.

К факторам риска развития йодиндуцированного гипотиреоза или тиреотоксикоза относятся:

- повышенный титр антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину;
- анамнез болезней Грейвса, подострого и послеродового тиреоидита;
- наличие субклинического гипотиреоза, особенно в пожилом возрасте;
- наличие узлового/многоузлового зоба;
- гемитиреоидэктомия по поводу узловых образований ЩЖ;
- предшествующие эпизоды амиодарониндуцированных нарушений функции ЩЖ;
- предшествующие эпизоды интерферондеструктивных изменений ЩЖ.

Пациентам, которым планируется применение лекарственных препаратов, содержащих фармакологические дозы йода (в том числе при коронарографии или назначении амиодарона), необходимо проводить исходно определение показателей ТТГ, свободного Т4 и свободного Т3, антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину и по показаниям – ультразвуковое исследование ЩЖ и скинтиграфию ЩЖ. Надо избегать приема йода при наличии тиреотоксикоза любой степени тяжести и при наличии компенсированной функциональной автономии ЩЖ. При назначении фармакологических доз йода динамическую оценку функционального состояния ЩЖ необходимо проводить не реже 1 раза в 6 мес и всегда – при ухудшении течения сердечно-сосудистых заболеваний.

Развитие АИТ возможно при длительном приеме доз, намного превышающих суточные, при этом профилактические (физиологические) дозы йода, как правило, не вызывают какой-либо значимой аутоиммунной патологии ЩЖ. Пользу от профилактики йододефицита сложно переоценить. Однако в регионах, где успешно внедрена йодная профилактика, в течение первых лет возрастает вероятность развития тиреотоксикоза за счет групп населения с узловым/многоузловым коллоидным зобом, в котором формируется функциональная автономия ЩЖ, развивающаяся вследствие хронического йодного дефицита, что требует тщательного мониторинга за проведением профилактических программ. Впервые йодиндуцированный тиреотоксикоз (ЙИТ) был описан в 1821 г. в Швейцарии. В начале XX в. для обозначения ЙИТ использовался термин «йод-базедов».

В дальнейшем о случаях ЙИТ было сообщено из разных стран (США, Голландии, Австрии, Сербии и Тасмании). После введения широкомасштабной йодной профилактики в этих странах произошло увеличение случаев тиреотоксикоза, которое носило транзиторный характер и, несмотря на продолжающуюся профилактику йодом, через 2 года снижалось к исходным показателям. По некоторым исследованиям, ЙИТ развивается лишь в регионах тяжелого йодного дефицита в том случае, если происходит быстрое и избыточное повышение потребления йода [20].

При проведении программ индивидуальной и групповой профилактики следует также помнить о **противопоказаниях к назначению препаратов йода**, даже в физиологической дозировке. К таким абсолютным противопоказаниям относится гиперфункция ЩЖ любого генеза: диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) и узловой/многоузловой токсический зоб.

При уже существующем гипотиреозе на фоне хронического АИТ физиологические дозы йода не способны ухудшить течение заболевания. Разумеется, нет никакого смысла назначать препараты йода при увеличении ЩЖ, вызванном АИТ. Это лечение не будет эффективным. Но нет ни малейшей необходимости ограничивать потребление йодированной соли, если она используется в целом в семье. Ведь в большинстве стран мира (уже не только развитых, но и самых бедных) более не существует йодного дефицита, и потребление йода с продуктами питания (в том числе йодированной солью) находится на оптимальном уровне. При этом нет никаких доказательств того, что это негативно отразилось на здоровье пациентов с аутоиммунной патологией ЩЖ.

Дефицит йода имеет значительно более тяжелые и зачастую необратимые медицинские и социально-экономические последствия по сравнению с возможностью некоторых рисков йодной профилактики, часть которых носит лишь временный характер. Поэтому введение государственных программ профилактики ЙДЗ неоспоримо и должно соответствовать критериям ВОЗ, ЮНИСЕФ и Международного совета по контролю за йододефицитными заболеваниями. В отсутствие подобных программ обязательно проведение лекарственной профилактики в группах риска препаратами, содержащими фиксированные физиологические дозы йода (например, Йодомарин®).

Литература

1. Dunn JT. Seven deadly sins in confronting endemic iodine deficiency, and how to avoid them. *Endocrinol Metab* 1996; 81: 1332–5.
2. Lazarus J, Obuobie K. Thyroid disorders – an update. *Postgrad Med J* 2000; 76: 529–36.
3. Allen EM, Appel MC, Braverman LE. The effect of iodine ingestion on development of spontaneous lymphocytic thyroiditis in the diabetic-prone BB/W rat. *Endocrinology* 1986; 28: 157–63.
4. Голицын С.П., Бакалов С.А., Сердюк С.Е. и др. Кардиальные и эндокринные аспекты применения амиодарона в современной практике лечения нарушений ритма сердца. Под ред. Е.И. Чазова, И.И. Дедова. М., 2012.
5. Teng W, Shan Z, Teng X et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *Engl J Med* 2006; 354: 2783–93.
6. Loh K. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgrad Med J* 2000; 76: 133–40.
7. Iervasi G, Clerico A, Bonini R et al. Acute effects of amiodarone administration on thyroid function in patients with cardiac arrhythmia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 275–80.
8. Dunn JT, Semigran MJ, Delange F. The prevention and management of iodine-induced hyperthyroidism and its cardiac features. *Thyroid* 1998; 8: 101–6.
9. Burgi H, Schaffner TH, Seiler JP. The toxicology of iodate: a review of the literature. *Thyroid* 2001; 11: 449–56.
10. Robison LM, Sylvester PW, Birkenfeld P et al. Comparison of the effects of iodine and iodide on thyroid function in humans. *J Toxicol Environ Health* 1998; 55: 93–106.
11. WHO. The 58th World Health Assembly WHA58.24: Sustaining the elimination of iodine deficiency disorders. WHA58_24-en.pdf (accessed Nov 18, 2007).
12. McConabey WM, Keating FR, Bearbrs OH et al. On the increasing occurrence of Hashimoto thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1962; 22: 542–4.

13. Vollenweider R, Stolkin I, Hedinger C. Fokale Lymphozytare Thyreoiditis und Jodsalzprophylaxe. Vergleichende Untersuchungen an Strumare-sektaten des Institutes für Pathologie der Universität Zurich. Schweiz Med Wsebr 1982; 112: 482–8.
14. Burgi H, Baumgartner H, Steiger G. Gibt es eine obere Vertraglichkeitsgrenze deralimentaren Jodzufuhr. Schweiz Med Wochenschr 1982; 112: 2–7.
15. Fenzi GF, Giani C, Ceccarelli P et al. Role of autoimmune, familial factors in goiter prevalence. Studies performed in moderately endemic area. J Clin Invest 1986; 9: 161–4.
16. Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A et al. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 765–9.

17. Kampe O, Janson R, Karlsson A. Effect of L-thyroxine and iodide on the development of autoimmune postpartum thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 1014–8.
18. Kessler JH. The effect of supraphysiologic level of iodine on patients with cyclic mastalgia. Breast J 2004; 10: 328–36.
19. Платонова Н.М. Йододефицитные заболевания (профилактика, диагностика, лечение и мониторинг). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010.
20. Azizi F, Hedayati M, Rahmani M et al. Reappraisal of the risk of iodine-induced hyperthyroidism: an epidemiological population survey. J Endocrinol Invest 2005; 28: 23–9.

Особенности топической диагностики инсулином

А.А.Кривко, О.В.Ремизов, Т.В.Солдатова, Ю.Г.Лейтес
ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

Инсулинома – это нейроэндокринная опухоль, встречающаяся с частотой от 1 до 3 случаев на 1 млн населения в год, при которой отмечается неконтролируемая гиперпродукция инсулина [1, 2]. Поскольку основным методом лечения инсулиномы является хирургический, принципиальное значение имеет ее точная топическая диагностика [3]. Цель данной работы – определение чувствительности и специфичности разных методов топической диагностики инсулиномы.

Материалы и методы исследования

В ретроспективное исследование были включены пациенты с инсулиномами, прооперированные в отделе хирургии ФГБУ ЭНЦ Минздрава России в период с 2009 по 2012 г. (табл. 1).

Диагноз «инсулинома» устанавливали в соответствии с Международными клиническими рекоменда-

циями [1]. За метод «золотого стандарта» при оценке чувствительности и специфичности принималось гистологическое исследование макропрепарата, полученного во время хирургической операции. Чувствительность и специфичность определялись для трансабдоминального ультразвукового исследования (ТАУЗИ), которое проводилось на приборе Voluson Expert E8 («General Electric», Япония) с использованием конвексного широкополосного датчика с частотой 3,75 МГц; эндоскопического УЗИ (эндоУЗИ), которое проводилось с использованием эндоскопической ультразвуковой системы EUS EXERA («Olympus», Япония) на частотах 6/9/10/20 МГц; мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), которая осуществлялась на приборе Aquilion One-320 («Toshiba», Япония), и интраоперационного УЗИ (ИОУЗИ), которое проводилось на ультразвуковом интраоперационном оборудовании («General Electric Vivid e», Япония) мультчастотным интраоперационным датчиком с частотой 4–10 МГц.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc. США, версия 6,0). Сравнение групп осуществлялось с использованием непараметрических методов. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Результаты исследований представлены в виде медиан, интерквартильных отрезков, а также процентов.

Результаты и обсуждение

Чувствительность и специфичность разных методов топической диагностики инсулином представлена в табл. 2.

Полученная в результате работы чувствительность сопоставима с данными публикаций зарубежных исследователей. Так, в большинстве работ зарубежных авторов чувствительность МСКТ составляет от 70 до 95%

Таблица 1. Характеристика выборки больных (n=32)

Показатель	Значение
Пол	25% – мужчины, 75% – женщины
Возраст, лет	46 (38–54)
Индекс массы тела, кг/м ²	30,0 (27,0–36,9)
Анамнез заболевания, годы	3 (2–5)
Примечание: здесь и в табл. 2, 4: n – количество наблюдений.	

Таблица 2. Чувствительность и специфичность разных методов топической диагностики инсулином

	Чувствительность, %	Специфичность, %
ИОУЗИ (n=32)	94	91
ТАУЗИ (n=30)	80	87
ЭндоУЗИ (n=21)	52	86
МСКТ (n=32)	94	78

Таблица 3. Чувствительность и специфичность разных методов топической диагностики инсулином в зависимости от размера опухоли

Размеры инсулином	ИОУЗИ		МСКТ		УЗИ		ЭндоУЗИ	
	Чувствительность, %	Специфичность, %	Чувствительность, %	Специфичность, %	Чувствительность, %	Специфичность, %	Чувствительность, %	Специфичность, %
<2 см	93	89	93	78	81	85	53	89
>2 см	100	100	100	80	75	100	75	75

Таблица 4. Размеры инсулином по данным разных методов исследования

	Макропрепарат (n=32)	ИОУЗИ (n=32)	ТАУЗИ (n=30)	ЭндоУЗИ (n=21)	МСКТ (n=32)
Размер	2,0 (1,5–2,0)	1,9 (1,5–2,0)	1,5 (1,3–2,0)	1,5 (1,1–1,7)	1,6 (1,4–2,0)
p	«Золотой стандарт»	0,68	0,32	0,025	0,51

[4–8]. При этом она закономерно возрастает по мере увеличения года исследования, что обусловлено улучшением разрешающей способности мультиспиральных томографов. Так, в исследовании 2002 г. чувствительность МСКТ составила 71,4%, в то время как в исследовании 2012 г. – 95,7% [6, 7].

Чувствительность ИОУЗИ, по данным большинства авторов, является почти 100% и в наибольшей степени приближается к методу «золотого стандарта» [6, 8–11]. К сожалению, в литературе представлено недостаточно данных о специфичности как ИОУЗИ, так и МСКТ, однако в одной из зарубежных работ специфичность ИОУЗИ составила 96,8% [12], что сопоставимо с полученными нами результатами.

Чувствительность каждого из используемых методов топической диагностики зависела от размера опухоли и была наиболее высокой при образованиях величиной более 2 см (табл. 3).

Таким образом, во всех случаях наиболее высокая чувствительность отмечалась при использовании ИОУЗИ и МСКТ.

Специфичность МСКТ, установленная в нашем исследовании, была ниже, чем ИОУЗИ. У 5 пациентов МСКТ выявила образования в толще поджелудочной железы (ПЖ) различной локализации диаметром до 1,0 см, не являющиеся инсулиномами. Этими образованиями были кисты, кальцинаты и добавочная доля ПЖ.

По данным нашего исследования, а также зарубежных исследований, чувствительность ТАУЗИ ниже, чем МСКТ и ИОУЗИ, и составляет от 52 до 82% [8, 10]. При этом специфичность ТАУЗИ сопоставима с ИОУЗИ, но выше, чем у МСКТ. Повышение специфичности метода по сравнению с МСКТ было обусловлено тем, что ТАУЗИ не выявляло мелких образований в толще ПЖ (<1,0 см), которые не были инсулиномами. При этом ТАУЗИ не выявляло и небольшие инсулиномы: инсулиномы выявлялись при диаметре 1,6 (1,3–2,0) см и не выявлялись при диаметре 1,0 (0,9–1,5) см, различия статистически значимы ($p=0,018$). Статистически значимых различий в результатах диагностики инсулином в зависимости от локализации их в ПЖ при оценке методом ТАУЗИ отмечено не было.

Чувствительность эндоУЗИ в нашем исследовании составила 52% при сходной специфичности с другими методами, что обусловлено отсутствием визуализации мелких образований в толще ткани ПЖ (<1,0 см), которые не являлись инсулиномами. В зарубежных исследованиях чувствительность данного метода выше и составляет от 80 до 90%, что, вероятно, связано с опытом исследователя [4, 9, 13, 14]. Статистически значимых различий в результатах диагностики инсулином в зависимости от локализации опухоли в органе по оценке методом эндоУЗИ выявлено не было.

Таким образом, основным определяющим фактором успеха топической диагностики являлся размер инсу-

линомы, который наиболее точно оценивался при проведении ИОУЗИ (табл. 4).

Заключение

Результаты, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о наиболее высокой чувствительности МСКТ как метода дооперационного этапа топической диагностики инсулином и ИОУЗИ как интраоперационного этапа диагностики. В подавляющем большинстве случаев МСКТ с внутривенным контрастированием дает исчерпывающую информацию о локализации опухоли. Но в качестве первого метода исследования в диагностическом поиске инсулином рациональнее использовать ТАУЗИ, так как оно является наиболее доступным методом исследования, не несет лучевой нагрузки и обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью.

Ведущую роль в интраоперационном этапе диагностического поиска играет проведение ИОУЗИ, так как МСКТ имеет относительно низкую специфичность. Полученные нами результаты исследования показали, что ИОУЗИ в большинстве случаев является наиболее точным методом диагностики инсулином. Наиболее низкие результаты чувствительности и специфичности в нашем исследовании продемонстрировал метод эндоУЗИ, что обусловлено в основном опытом исследователя, а также беспокойным поведением пациента во время этой инвазивной методики, что может ограничить ее использование в широкой клинической практике. Следует также отметить, что при использовании любого из методов визуализации инсулиномы определяющим фактором топической диагностики является ее размер.

Литература

- Herder de WW, Niederle B, Scoazec J-Y, Pauwels S. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. ENETS Guidelines 2007; p. 6–20.
- Herder de WW, Niederle B, Scoazec J-Y et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. Neuroendocrinol 2006; 84: 183–8.
- Boukbban MP, Karam JH, Saver J et al. Insulinoma-experience from 1950 to 1965. West J Med 1998; 169: 98–104.
- Gouya H, Vignaux O, Augui J et al. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. Am J Roentgenol 2003; 181: 987–92.
- Gritzmann N, Macheiner P, Hollerweger A, Hubner E. CT in the differentiation of pancreatic neoplasms-progress report. Digest Dis 2004; 22 (1): 6–17.
- Botella Carretero JI, Valero Gonzalez MA, Labera Vargas M et al. Diagnostic localization of insulinoma and prognostic value of postoperative glycemia monitoring. Med Clin (Barc) 2002; 118 (6): 201–4.
- Lin XZ, Wu ZY, Tao R et al. Dual energy spectral CT imaging of insulinoma-Value in preoperative diagnosis compared with conventional multi-detector CT. Europ J Radiol 2012; 81 (10): 2487–94.
- Chung CJ, Choi SH, Jo SH et al. Localization and surgical treatment of the pancreatic insulinomas. ANZ J Surg 2006; 76 (12): 1051–5.
- Ambacher T, Kasperk R, Schumpelick V. Rational preoperative diagnosis of insulinoma. Chirurgia 1999; 70 (3): 298–301.
- Falconi M, Molinari E, Carbone G et al. What preoperative assessment is necessary for insulinomas? Calculating the degree of waste: analysis of 29 cases. Chir Ital 2002; 54 (5): 597–604.
- Macbado MC, da Cunha DE, Jukemura J et al. Insulinoma: diagnostic strategies and surgical treatment. A 22-year experience. Hepatogastroenterol 2001; 48 (39): 854–8.
- Chirietti P, Caronna P, Tamburrano G et al. Topographic diagnosis and surgical treatment of insulinoma. Chir Ital 2000; 52 (1): 11–6.
- Ardengh JC, Rosenbaum P, Ganc AJ et al. Role of EUS in the preoperative localization of insulinomas compared with spiral CT. Gastrointest Endoscopy 2000; 51 (5): 552–5.
- Ardengh JC, Valiati LH, Geocze S. Identification of insulinomas by endoscopic ultrasonography. Rev Assoc Med Bras 2004; 50 (2): 167–71.



Феохромоцитома/параганглиома

М.Ю.Юкина, Е.А.Трошина

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

Введение

Феохромоцитома/параганглиома – это опухоль паранганглий. Параганглии являются частью симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы (скопления тел вторых нейронов) и располагаются от основания черепа до малого таза. Симпатические паранганглии (хромаффинная ткань) главным образом расположены в надпочечнике, а также в пре- и паравerteбральных паранганглиях, ганглиях яичников, яичек, влагалища, уретры, простаты, мочевом пузыре и печени. Парасимпатические паранганглии (нехромаффинная ткань) обычно располагаются около главных артерий и нервов.

Терминология в отношении этих опухолей неоднозначна. Всемирная организация здравоохранения применяет термин «феохромоцитома» исключительно к опухолям надпочечникового происхождения, в то время как все другие опухоли (хромаффинного и нехромаффинного происхождения) классифицируются как вненадпочечниковые паранганглиомы. Многие специалисты предпочитают использовать термин «феохромоцитома» для надпочечниковых и вненадпочечниковых симпатических паранганглий (хромаффинная ткань), которые обычно являются клинически активными и производят катехоламины. Параганглиомой называют опухоли, исходящие из парасимпатических паранганглий (нехромаффинная ткань), которые являются гормонально-неактивными. Некоторые нефункционирующие паранганглиомы могут производить умеренное количество ванилилминдальной кислоты. Клинически они проявляются синдромом компрессии других органов. Несмотря на то что эти опухоли имеют единое происхождение, они могут отличаться клиническими проявлениями, прогнозом и тактикой ведения пациентов [1].

Патологическая секреция адреналина, норадреналина, дофамина и других гормонов опухолью приводит к выраженным нарушениям со стороны разных органов и систем. Бесконтрольная (при отсутствии лечения) гормональная активность феохромоцитомы может приводить к фатальным последствиям [2].

Относительно распространенности феохромоцитомы данные статистики могут значительно различаться в зависимости от дизайна исследований. Ежегодная заболеваемость феохромоцитомой – приблизительно 3–8 человек на 10⁶ населения. Распространенность артериальной гипертензии в общей популяции составляет 26–44% [3], и у 0,5–2% пациентов с гипертензией выявляется феохромоцитома, также она диагностируется у 4% пациентов с инсиденталомами надпочечника. В аутопсийных исследованиях феохромоцитома выявляется приблизительно в 0,05–0,1% случаев, а до 50% феохромоцитом прижизненно не обнаруживается [4].

Для феохромоцитомы наиболее типична надпочечниковая локализация – 85% случаев. Чаще феохромоцитома диагностируется у пациентов от 40 до 50 лет с очень небольшим преимуществом для лиц женского пола [5].

Ранее феохромоцитома определялась как «опухоль десяти»: 10% феохромоцитом вненадпочечниковой локализации, 10% – двусторонние, 10% – злокачественные, 10% – бессимптомные и 10% – наследственные. Недавнее открытие мутаций гена сукцинатдегидрогеназы (SDH) продемонстрировало намного более частое выявление наследственных вариантов болезни.

В настоящее время известно, что более 30% феохромоцитом могут иметь генетическую причину [6].

Генетически детерминированные феохромоцитомы

Феохромоцитома ассоциирована со следующими наследственными патологиями: синдром множественной эндокринной неоплазии 2-го типа, нейрофиброматоз 1-го типа (NF-1), болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL-синдром) и семейные паранганглиомы, вызванные герминальной мутацией гена, кодирующего SDH подъединиц В, С и D (SDHB, SDHC, SDHD). Определенные мутации необходимо до хирургического вмешательства. Идентификация герминальной мутации – ключевая часть ведения пациентов с феохромоцитомой. Тем не менее этот метод должен применяться по клиническим показаниям, так как исследование всех генов экономически неэффективно. Клиническая картина заболевания, семейный анамнез и особенности самой опухоли определяют приоритетный порядок генетического тестирования (табл. 1). Согласно рекомендациям I Международного симпозиума по феохромоцитоме показаниями для генетического тестирования пациента с феохромоцитомой является любой из следующих критериев: отягощенный семейный анамнез, заболевания и клинические признаки, ассоциируемые с наследственными синдромами, возраст менее 35 лет, мультифокальное, двустороннее и вненадпочечниковое поражение или злокачественная феохромоцитома. Некоторыми специалистами предложено, чтобы генетическое тестирование проводилось у всех пациентов с феохромоцитомой, так как до 27% больных с мутацией не имели очевидного семейного анамнеза. У 36–40% детей с феохромоцитомой выявляется генетическая причина болезни, что подчеркивает потенциальную важность генетического исследования в педиатрической практике. Вероятность малигнизации феохромоцитомы среди наследственных синдромов представлена в порядке убывания: SDHB, NF-1, VHL, RET [7].

Отрицательный результат генетического теста в большинстве случаев избавляет от пожизненного опухолевого скрининга. При положительном результате своевременность генетического тестирования – залог эффективного лечения, точного прогнозирования фенотипического проявления выявленной мутации. Генетическая верификация обуславливает выбор определенного топического алгоритма обследования, что уменьшает необоснованные финансовые затраты на исследования, лучевую нагрузку и время, требуемое для выявления опухоли [8].

Клиническая картина

Симптомы феохромоцитомы многообразны. Наиболее частые клинические симптомы заболевания (классическая триада) включают в себя приступы головной боли, повышенной потливости и учащенного сердцебиения (у 40–80% пациентов). Все эти клинические признаки не всегда присутствуют и не являются диагностически значимыми. Несмотря на то что гипертензия выявляется более чем у 90% пациентов (либо впервые диагностированная, либо ухудшение тяжести уже имеющейся гипертензии и чаще всего пароксизмального характера), этот признак также считается неспецифическим [9].

Таблица 1. Генетически детерминированная феохромоцитома

Гены Параметры	Ret 10q11.2	VHL 2-го типа 3p25–26	NF-1 17q11.2	SDHB 1p36.13	SDHD 11q23	SDHC 1q21
Частота мутации, %	3–5	2–9	2–4	2–7	3–5	<0,1
Феохромоцитома/ параганглиома, %	30–60	7–20	0,1–5,5	37–77	34–80	<1
Злокачественный потенциал, %	<5	<10	<12	24–70	<5	<5
Способ передачи	Аутосомно- доминантный	Аутосомно- доминантный	Аутосомно- доминантный	Аутосомно- доминантный	Аутосомно- доминантный Материнский импринтинг	Аутосомно- доминантный
Средний возраст ма- нифестации феохро- моцитомы, лет	32,4–39,5	16–30	40–43	34	26–31,2	41–46
Преимущественный тип секреции	Адреналин	Норадреналин	Адреналин и норадреналин	Норадреналин	Норадреналин	Нефункциони- рующие
Локализация надпо- чечниковая/вненадпо- чечниковая, %	97–100/<3	92/17	94–100/<6	42/58	86/57	2/100
Преимущественный тип поражения надпо- чечников	Двустороннее	Двустороннее	Двустороннее	Двустороннее	Двустороннее	–
Преимущественная вненадпочечниковая локализация	–	Брюшная полость и грудная клетка	–	Брюшная полость и груд- ная клетка	Голова и шея	Голова и шея
Мультифокальное по- ражение, %	65	55	12	12	48	11
Параганглиомы голо- вы и шеи, %	<1	<1	0	47	84	100
Другие фенотипиче- ские проявления	Медуллярный рак щитовидной железы (100%) Гиперпаратире- оз (тип А) Пигментные пят- на радужки Амилоидная ли- хенификация ко- жи (тип А) Болезнь Гирш- прунга (тип А) Ганглионейрома- тоз слизистых ЖКТ (тип В) Марфаноподоб- ная внешность (тип В)	Гемангиобластомы сетчатки и централь- ной нервной системы Карцинома почки Гастроинтестинальные стромальные опухоли Множественные пан- креатические кисты Нейроэндокринные опухоли поджелудоч- ной железы Опухоли эпидидимуса и широкой связки матки Опухоли эндолимфа- тического мешочка	Нейрофибромы кожи и внутрен- них органов, кожные изме- нения («кофей- ные» пятна)	Карцинома почки	Гастроинте- стинальные стромальные опухоли	Гастроинте- стинальные стромальные опухоли

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Феохромоцитома может ассоциироваться с беспокойством, болями в грудной и брюшной полости, ухудшением зрения и отеком зрительного нерва, тошнотой и рвотой, ортостатической гипотонией, преходящими электрокардиографическими изменениями и психическими расстройствами. Бессимптомные феохромоцитомы часто обнаруживаются случайно, их распространенность – 10–21%. Причина отсутствия клинической симптоматики неизвестна, но есть предположения, что у таких пациентов сердечно-сосудистая система менее чувствительна к катехоламинам [8].

В отличие от спорадических опухолей при семейных синдромах имеются определенные генетически обусловленные особенности. Различия в количестве норадреналина и адреналина и понимание влияния катехоламинов на α - и β -адренорецепторы определяет различия в клинической картине синдромов. Дрожь, беспокойство, одышка, гипергликемия и кризовое течение артериальной гипертензии больше характерны для пациентов с опухолями, которые производят адреналин [8].

Диагностика

Секреторные особенности опухоли

При феохромоцитоме возможны значительные различия в характере секреции (преобладание одного из типов секретируемых катехоламинов и амплитуда повышения), дискретности опухолевого выброса вазоактивных фракций, внутриопухолевого метаболизма (интенсивности метилирования катехоламинов с образованием неактивных форм). В сочетании с индивидуальностью адренергического рецепторного аппарата, измененной реактивностью рецепторов при длительной гиперкатехоламинемии различия в симптомах заболевания являются вполне объяснимыми.

Надпочечниковая феохромоцитома может иметь как адреналиновый, так и норадреналиновый тип секреции. Вненадпочечниковая феохромоцитома почти всегда производит преимущественно норадреналин. Исключения из этого правила описаны у пациентов с рецидивированием или местным распространением первичной (производящей адреналин) опухоли надпочечниковой локализации [10].

Биохимическое подтверждение наличия феохромоцитомы основывается на определении уровня метанефрина и норметанефрина в плазме или суточной моче. Известно, что внутриопухолевые катехоламины в разной степени метаболизируются в неактивные метилированные производные (адреналин в метанефрин, норадреналин в норметанефрин, дофамин в метокситирамин). Этот процесс обусловлен облигатной экспрессией в опухолевых хромаффинных клетках фермента катехоламин-О-метил-трансферазы (КОМТ), в норме метилирующего адреналин и норадреналин в синапсах и мозговом слое надпочечников. Внутриопухолевый процесс метилирования катехоламинов происходит постоянно и не зависит от времени выброса кардио- и вазоактивных катехоламинов в сосудистое русло. Определение в плазме свободных фракций метанефрина и норметанефрина – наиболее чувствительный метод. По данным многочисленных исследований, его чувствительность составляет почти 99%, а специфичность – 85–89%. Многие специалисты используют этот тест для первичной диагностики из-за его высокой отрицательно-прогнозирующей ценности (отрицательный результат достаточен, чтобы исключить феохромоцитому). У пациентов без феохромоцитомы повышение уровня норметанефрина в плазме выше 400 нг/л (2,2 нмоль/л), а метанефрина выше 236 нг/л (1,2 нмоль/л) – чрезвычайно редко [11].

В связи с небольшой распространенностью технологии HPLC (high performance liquid chromatography – высокоэффективная жидкостная хроматография) более часто используется определение фракционированных метанефринов в суточной моче с помощью масс-спектрометрии с жидкостной хроматографией. При этой методике обязательно определяют креатинин в целях исключения ошибок при сборе анализа. Обычно 2- или 3-кратное повышение уровня верхней границы нормы может с большой долей вероятности предполагать наличие феохромоцитомы. Повышение в моче норметанефрина более 1500 мкг/сут (8,2 мкмоль/сут) или метанефрина выше 600 мкг/сут (3,0 мкмоль/сут) крайне редко у пациентов без феохромоцитомы, но имеется приблизительно у 70% пациентов с опухолью. Следовательно, при таких значениях биохимических тестов вероятность феохромоцитомы у пациента настолько высока, что не требует проведения дополнительных лабораторных тестов, и следующая задача – это определение местонахождения опухоли. Поскольку метанефрины непрерывно производятся в клетках опухоли и не связаны с выбросом активных фракций катехоламинов, сбор мочи на фракционированные метанефрины производится независимо от эпизодов повышения артериального давления (АД) [11].

Феохромоцитома секретирует катехоламины чаще эпизодически, но метаболизм катехоламинов в метанефрины происходит непрерывно. Плазменные концентрации свободных метанефринов являются относительно независимыми от почечной функции и поэтому считаются более подходящими для постановки диагноза. Техника измерения метанефринов в плазме проще, чем определение в моче. Методы измерения как плазменных свободных метанефринов, так и фракционируемых свободных метанефринов в суточной моче достаточно точны: их чувствительность составляет 96–100% и 92–99% соответственно, тогда как специфичность – 87–92% и 64–72% соответственно [12].

Таким образом, эти исследования являются дополнительными, а не взаимоисключающими методами и не только предоставляют информацию о наличии или отсутствии опухоли, но, когда опухоль уже присутствует, могут также помочь предсказать ее размер и местоположение. Нужно отметить, что именно метанефрины, а не катехоламины имеют корреляцию с размером опухоли. Пациенты с множественной эндокринной неоплазией 2-го типа отличаются достаточно выраженным биохимическим фенотипом, в соответствии с которым они секретируют преимущественно адреналин. В связи с этим отсутствует необходимость исследования на RET-мутацию при изолированном повышении плазменного или мочевого норметанефрина [8].

У пациентов с наследственной предрасположенностью или наличием феохромоцитомы в анамнезе даже сомнительные результаты гормонального исследования являются показанием к топической диагностике [8].

Использование визуализирующих методов обследования брюшной полости для скрининга феохромоцитомы проводить не рекомендуется при отсутствии лабораторных признаков заболевания. Симптомы и признаки, свидетельствующие о повышении уровня катехоламинов или образовании надпочечников, должны быть подтверждены лабораторным обследованием на наличие феохромоцитомы. При наличии объемного образования надпочечников обследование должно включать в себя определение уровня метанефрина и норметанефрина в плазме или суточной моче [13].

Ложноположительные результаты могут быть при приеме лекарственных препаратов (ацетомифен, трициклические антидепрессанты, феноксibenзамин, леводопа, мочегонные средства в высокой дозе), других веществ (кофе, включая кофе без кофеина, никотин, рентгенконтрастное вещество) или состояниях, которые могут влиять на саму методику исследования катехоламинов или их метаболизм (застойная сердечная недостаточность, стресс, депрессия, панические расстройства). Таким образом, отрицательный результат исследования катехоламинов на фоне приема перечисленных препаратов, веществ и состояний является в своем роде высокоспецифичным тестом. Напротив, при приеме ингибиторов КОМТ, применяемых для лечения болезни Паркинсона, возможно получение ложноотрицательного результата, что связано с влиянием на метаболизм катехоламинов (табл. 2) [7].

Проведение теста с клонидином (клофелин, гемитон, катапрес) целесообразно при получении результатов фракционированных метанефринов плазмы в «серой зоне» (до 2–4-кратного повышения от верхней границы нормы). Тест используется для повышения специфичности метода определения фракционированных метанефринов плазмы и мочи, так как с высокой вероятностью выявляет ложноположительные результаты. Центральный агонист α_2 -адренорецепторов понижает тонус сосудодвигательного центра продолговатого мозга и снижает импульсацию в симпатическом звене периферической нервной системы на пресинаптическом уровне, однако не способен подавить секрецию катехоламинов в опухоли. Согласно стандартной методике производится базальный забор крови и забор крови через 3 ч после приема клонидина в дозе 0,3 мг на ~70 кг массы тела. В настоящее время нет единого диагностического критерия для оценки теста с клонидином. Некоторые специалисты критерием для исключения феохромоцитомы считают снижение плазменного норметанефрина в пределах нормального диапазона, другие исследователи исключают феохромоцитому при величине снижения плазменного норметанефрина более чем на 50% от исходных показателей или ниже 0,61 нмоль/л (112 пг/мл). Специфичность метода, по данным некоторых исследований, доходит до 100%, а чувствительность – до 98%. Диагностическая точность данного метода составляет 92%. Таким образом, тест с клонидином является эффективным и надежным методом исключения ложноположительного увеличения норметанефрина [14].

В сомнительных случаях («серая зона») можно использовать измерение сывороточного уровня хромогранина А. Данный показатель повышен у 86% пациен-

Таблица 2. Лекарства, которые могут вызвать ложное изменение уровня плазменных и мочевых метанефринов

Лекарства	Метилированные катехоламины	
	Норметанефрин	Метанефрин
Трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, нортриптилин)	+++	-
Неселективные α -адреноблокаторы (феноксibenзамин)	+++	-
β -Адреноблокаторы (атенолол, метопролол, пропранолол, лабеталол)*	+	+
Ингибиторы моноаминоксидазы (фенелзин, транлципромин, селегилин и др.)	+++	+++
Симпатомиметики (эфедрин, псевдоэфедрин, амфетамин, альбутерол и др.)	++	++
Противопаркинсонические средства (леводопа, карбидопа)*	Неизвестно (++ для норадреналина)	Неизвестно
Разное		
Кофеин* (кофе, чай), никотин (табак), теофиллин	Неизвестно (++ для катехоламинов)	Неизвестно (++ для катехоламинов)
Кокаин	Неизвестно (++ для катехоламинов)	Неизвестно (++ для катехоламинов)
Парацетамол*	++	
Ингибиторы КОМТ	Снижение!	Снижение!
Примечание: +++ – значительное увеличение, ++ – умеренное увеличение, + – незначительное увеличение, - – минимальное увеличение или отсутствие увеличения; *вещество, которое также может вызвать прямое влияние на методику измерения.		

тов с феохромоцитомой. Определение уровня хромогранина А часто используется при ведении пациентов со злокачественной феохромоцитомой как маркер наличия опухоли и прогрессирования болезни. Показатель более 225 нг/мл может считаться положительным. Специфичность данного метода в отношении выявления феохромоцитомы равна 89%, чувствительность – 87%, при сравнении с исследованием мочевых фракционированных метанефринов – 80 и 91% соответственно. Некоторые исследователи полагают, что использование сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином (МЙБГ)-123 нецелесообразно при нормальном уровне хромогранина А [15].

При обследовании пациентов из группы риска (с известным наследственным синдромом) могут иметь место ложноотрицательные результаты. Наиболее вероятными причинами являются небольшой размер опухоли и невысокая метаболическая активность на ранней стадии манифестации, особенно при VHL-синдроме. Доказана взаимосвязь типа преимущественной секреции опухоли и определенного наследственного синдрома. Феохромоцитома, связанная с VHL-синдромом и патологией SDH, имеет преимущественный норадреналиновый тип секреции, а при синдромах множественной эндокринной неоплазии 2-го типа – адреналиновый [8].

На любом этапе исследований возможны ошибки: при расчете, неправильном использовании консерванта и сборе мочи (до 15%). Положительный результат при определении уровня хромогранина А является неспецифическим маркером любых нейроэндокринных опухолей (например, будет положительным при меланоме, раке щитовидной железы). Уровень хромогранина А может быть повышен при печеночной и почечной недостаточности или терапии ингибиторами протонной помпы. Наконец, при редких опухолях,

которые изолированно синтезируют дофамин, определение метанефрина и норметанефрина приведет к диагностической ошибке. Обычно это отмечается у детей грудничкового возраста, пациентов с параганглиомами. В данных случаях измеряется метилированный метаболит дофамина – метокситирамин (который может быть измерен как в моче, так и в плазме). Диагностическая значимость уровня хромогранина А при этих наблюдениях является предметом исследований [11].

Таким образом, биохимический диагноз феохромоцитомы базируется на измерении норметанефрина и метанефрина в плазме или в суточной моче. Если концентрации метанефрина и норметанефрина 2–4-кратно превышают верхнюю границу нормы, то проведение дополнительных тестов нецелесообразно, дальнейшее обследование должно быть направлено на определение локализации опухоли. При повышении данных показателей в пределах «серой зоны» необходимы исключение влияния лекарственных препаратов и проведение подтверждающего теста (тест с клонидином) и/или исследование уровня хромогранина А [7].

Методы определения локализации опухоли

Выбор методов топической диагностики должен основываться на принципе клинической целесообразности. Локализацию опухоли определяют топическими и функциональными методами диагностики [16].

Топографический поиск феохромоцитомы (компьютерная томография – КТ и/или магнитно-ядерный резонанс) начинается только после получения лабораторного подтверждения наличия опухоли. Чувствительность КТ для надпочечниковых феохромоцитом размером более 5 мм равна 93–100%, а для вненадпочечниковых – более 10 мм (90%). Магнитно-резонансная томография лучше детализирует соотношение опухоли с кровеносными сосудами. Могут иметь место и ложноположительные результаты при проведении КТ, магнитно-резонансной томографии (специфичность соответственно 50, 90%). При обследовании пациентов после оперативного лечения с целью выявления рецидива или метастазов анатомическая визуализация может оказаться малоинформативной. В таких случаях необходимо проведение функциональных методов визуализации [17].

Хромаффинные опухоли секретируют человеческий транспортер адреналина (hNET) и дают возможность использовать меченные радиоактивными изотопами молекулы, которые встраиваются в синтез катехоламинов. Могут быть использованы и неспецифические методы, так как феохромоцитома имеет высокий метаболизм глюкозы и может экспрессировать рецепторы соматостатина. Таким образом, в качестве метода первого ряда используются специфические методы, а при необходимости, как дополнительные, – неспецифические.

МЙБГ является предшественником катехоламина, который находится в феохромоцитоме в связанном состоянии с hNET. Радиоактивной меткой обычно является йод-123 [¹²³I], реже – йод-131 [¹³¹I]. Чувствительность [¹²³I]МЙБГ для феохромоцитомы составляет 63–100%, а для [¹³¹I]МЙБГ – 57–90% (чувствительность ниже для выявления вненадпочечниковой, злокачественной опухоли и метастазов). Специфичность этих исследований равна 95–100%. Субоптимальная чувствительность МЙБГ, вероятно, связана с низкой аффинностью к hNET в результате дедифференцировки клеток опухоли, недостаточным количеством запасующих гранул, изменением транспортера везикулы или взаимодействием с лекарственными препаратами. От выполнения сцинтиграфии с [¹²³I]МЙБГ можно воздержаться при преимущественном повышении уровня метанефрина в плазме или моче. Это объясняется тем, что опухоли с преимущественной

секрецией адреналина в подавляющем большинстве расположены в надпочечнике [18].

Несколько последних исследований подтвердили отличные результаты визуализации опухоли с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с [^{18}F]-допамином. Визуализация с помощью ПЭТ с [^{18}F]-допамином незаменима при обследовании пациентов с семейной феохромоцитомой, особенно в сомнительных случаях или слабоположительных биохимических результатах. Например, при VHL-синдроме данное визуализирующее исследование превосходит по результатам МЙБГ. При выявлении метастазов чувствительность ПЭТ с [^{18}F]-допамином превосходит [^{123}I]МЙБГ (78% против 59%). Для надпочечниковых феохромоцитом этот метод практически равен другим функциональным методам, таким как ПЭТ с [^{18}F]-фтордопой или скintiграфия с [^{123}I]МЙБГ. В некоторых случаях имеет преимущество неспецифическая ПЭТ с [^{18}F]-фтордезоксиглюкозой над ПЭТ с [^{18}F]-допамином (так называемый flip-flop-эффект), особенно для определения метастазов при SDHB-ассоциированных опухолях [19].

Злокачественная феохромоцитома и метастазы могут экспрессировать рецепторы соматостатина (в основном 2, 3 и 5-й типы), поэтому скintiграфия соматостатиновых рецепторов также может быть полезна (чувствительность 69–90%) [19].

Лечение феохромоцитомы

Предоперационная фармакологическая блокада при феохромоцитоме признана обязательной. Как только диагностирована феохромоцитома, необходимо дооперационное назначение лекарственных препаратов, чтобы уменьшить риск периоперативных осложнений. Во время хирургической манипуляции может произойти массивный выброс катехоламинов, что приведет к гипертоническому кризу, аритмии, острому нарушению мозгового и коронарного кровообращения, отеку легких и синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Введение медикаментозной предоперационной подготовки уменьшило периоперативную смертность с 45% до менее 2% [20].

Цель фармакологического лечения состоит в том, чтобы избежать или уменьшить потенциально смертельного колебания АД, которое может произойти во время анестезиологической и хирургической манипуляции, а также предотвратить серьезную гипотонию после удаления опухоли. Стабилизация АД достигается при помощи единственного гипотензивного препарата или комбинации гипотензивных препаратов предоперационно и во время операции в целях предотвращения гиперкатехоламинемии. Необходимо восполнение объема крови парентеральным введением жидкостей, чтобы предотвратить гипотонию, когда достигается максимальный вазодилатирующий эффект [21].

В настоящее время нет полноценных рандомизированных перспективных исследований, определяющих оптимальное дооперационное медикаментозное ведение пациентов с феохромоцитомой, и, соответственно, нет согласия между клиницистами относительно препарата выбора. α -Адреноблокаторы, дегидропиридиновые блокаторы рецептора кальциевых каналов, ингибитор тирозингидроксилазы (α -methyltyrosine), лабеталол (блокатор α - и β -рецепторов) – все эти препараты успешно использовались в пероральной форме для дооперационной подготовки [21].

Наиболее патогенетичным препаратом является α -адреноблокатор доксазозин. Дозировка титруется каждые 2–3 дня до достижения ожидаемого терапевтического ответа: снижение АД до нормальных цифр с умеренной ортостатической гипотонией (но не меньше 80/45 мм рт. ст.). Лечение проводят не менее 10–14 дней вплоть до операции. При необходимости

дополнительно внутривенно вводят физиологический раствор для восполнения внутрисосудистого объема.

Действие α -метилтирозина связано с ингибированием тирозингидроксилазы, которая катализирует преобразование тирозина до дигидроксифенилаланина на первом этапе синтеза катехоламинов. Действие препарата на центральную нервную систему приводит к заторможенности, беспокойству и экстрапирамидальным расстройствам. Может возникнуть серьезная диарея. Назначают 1–4 г/сут, максимальный биохимический эффект достигается на 2–3-й день лечения, когда снижается уровень катехоламинов и, соответственно, доза препарата может титроваться в зависимости от частоты и тяжести побочных эффектов. α -Метилтирозин чаще применяется у пациентов с распространенным метастатическим процессом, однако может использоваться и для предоперационной подготовки [22].

При выявлении феохромоцитомы показано оперативное лечение лапароскопическим методом. Открытые операции применяются при очень больших (более 10 см) или вненадпочечниковых опухолях, которые трудно удалить лапароскопически. Выбор трансперитонеального или ретроперитонеального доступа зависит от расположения опухоли, предпочтения и опыта хирурга [21].

Полное удаление доброкачественной солитарной феохромоцитомы приводит к выздоровлению, однако при долгосрочном наблюдении рецидив достигает 17%. Таким образом, пациенты после хирургического лечения должны находиться под наблюдением, так как в настоящее время нет надежных тестов, способных дифференцировать злокачественную и доброкачественную феохромоцитому [6].

При долгосрочном наблюдении риск рецидива в месте органосохраняющей операции по разным данным от 20 до 100%. При наследственном варианте опухолей, когда существует высокая вероятность двустороннего поражения, считается возможным выполнение органосохраняющих операций с оставлением коры надпочечника, но необходимо понимать, что такой объем операции сопряжен со значительным возрастанием риска местного рецидива опухоли [8].

Злокачественная феохромоцитома

Около 36% феохромоцитом является злокачественными. Отдаленные метастазы обычно распространяются гематологическим путем. Наиболее часто выявляются метастазы в кости, печень и легкие. Метастазы могут появиться спустя 20 лет после манифестации заболевания. Так как метастаз – это единственный принятый критерий для злокачественности, важно различать метастатическую феохромоцитому и мультифокальную распространенность при наследственных формах заболевания. При определении метастазирования выживаемость в течение 5 лет составляет 50%. Злокачественные феохромоцитомы являются стойкими к химио- и лучевой терапии. Лечение в большинстве случаев паллиативное [23].

Лечение высокими дозами [^{131}I]МЙБГ приводит к объективному улучшению у 30% пациентов, стабилизации болезней – 57%, прогрессии – в 13% случаев. Уменьшение секреции катехоламинов отмечено у 45% пациентов [24].

Аналоги соматостатина, меченные радиоактивными метками: [^{111}In]pentetreotide/[^{111}In]DOTA-octreotide, [^{90}Y]DOTA-octreotide, [^{177}Lu]DOTA-octreotide и [^{90}Y]DOTA-lanreotide, – также используются с одинаковой эффективностью [25].

В некоторых случаях в комбинации с радионуклидной терапией используют химиотерапию, особенно при большом объеме остаточной ткани или при неэффективности радионуклидной терапии. Комбина-

Таблица 3. Гистологическая шкала PASS

Критерий	Баллы*
Инвазия сосудов	1
Инвазия капсулы	1
Инвазия околонадпочечниковой жировой клетчатки	2
Большой очаг поражения или диффузный рост	2
Фокальные или сливающиеся некрозы	2
Большое количество клеток	2
Удлинение клеток	2
Однообразность клеток	2
Повышенный митотический индекс (>3 на 10 полей)	2
Атипичные митотические признаки	2
Глубокий ядерный плеоморфизм	1
Гиперхромазия	1

*Сумма баллов, равная или более 4 – вероятно биологически агрессивное поведение опухоли, сумма баллов менее 4 – вероятно доброкачественное течение.

ция циклофосфида, винкристина и дакарбазина (CVD) хорошо известна, ее применение приводит к временному регрессу опухоли и симптоматическому улучшению в 65% случаев. Также используются с похожей эффективностью схемы: этопозид и цисплатин, антрациклин + CVD и цитоксин-арабинозид [26].

Поскольку молекулярные исследования раскрывают генетические изменения, которые влияют на туморогенез при феохромоцитоме, таргетная генотерапия может скоро стать одним из методов выбора лечения. Недавно проведены исследования фазы II эффективности темозоломида и талидомида – новых противоопухолевых препаратов для пациентов со злокачественной феохромоцитомой. Биохимический ответ был достигнут в 40% случаев, а радиологический – 33%, однако в 10% случаев имела место значительная лимфопения. При исследовании циматиниба мезилата и ивероллимуса на небольших выборках пациентов существенного эффекта не наблюдалось [27].

В настоящее время областью перспективных исследований является выраженная экспрессия белка HSP-90 злокачественными феохромоцитомами. HSP-90 контролирует сигнальные пути клеточного цикла и пролиферации. Доказано, что ингибитор этого белка уменьшает клеточную пролиферацию in vitro [28].

Текущие таргетные исследования также сосредоточены на патогенетических особенностях Raf-1, гликогенсинтезазы-3β и Notch-1 [29].

Всемирная организация здравоохранения определяет злокачественную феохромоцитому на основании наличия метастазов [1]. Часто диагноз злокачественной феохромоцитомы может быть поставлен только ретроспективно, когда выявляются метастазы. Размер феохромоцитомы без местной инвазии, в отличие от адренокортикальных опухолей, не является прогностическим фактором злокачественности. В настоящее время нет никаких тестов, которые могут надежно предсказать, у каких пациентов могут быть выявлены метастазы. Гистологическая шкала PASS (Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score) относительно надпочечниковой феохромоцитомы использует диапазон гистологических критериев, определяющих потенциал биологически агрессивного (нетипичного) поведения [30] (табл. 3). Однако она не применима к группе феохромоцитом вненадпочечниковой локализации.

Генетические изменения, которые вызывают злокачественную болезнь, остаются неясными. Определенные группы пациентов предрасположены к ней. Например, больные с мутациями *SDHB*, наиболее вероятно, будут иметь злокачественную опухоль. Недиплоидные опухоли также ассоциированы со злокачественной феохромоцитомой [31].

Экспрессия генов и анализ спектра протеинов помогают идентифицировать генетические особенности злокачественной феохромоцитомы. Такие иммуногистохимические маркеры, как Ki-67, p53, MIB-1, ингибин/активин β-субъединица, HSP-90, циклооксигеназа, N-кадгерин, сосудистый эндотелиальный фактор роста, рецептор эндотелина типа A и B, EM66 и несколько непосредственно нейроэндокринных маркеров – хромогранин A, нейропептид Y и 3,4-дигидроксифенилаланин – могут быть полезными в диагностике злокачественной опухоли, однако ни один из этих показателей не является надежным маркером [31].

Некоторыми учеными отмечена феохромоцитома как модель для понимания биологии рака в целом. Комбинация определенного наследственного компонента и понимание генетических и молекулярных дефектов спорадических феохромоцитом делает данную опухоль многообещающей моделью для изучения других онкологических образований [32].

Литература

- DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU et al. World Health Organization (2004) WHO Classification of Tumours, Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press, 2004.
- Joel T, Goswin Y, Herbert Cben et al. Pheochromocytoma: Current Approaches and Future Directions. Oncologist 2008.
- Чазова ИЕ. и др. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов: Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6). Прил. 2.
- Pacak K, Lenders JWM, Eisenhofer G. 2007 Introduction. In: pheochromocytoma diagnosis, localization and treatment. Malden, MA: Blackwell, p. 1–2.
- Elder EE, Elder G, Larsson C. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumor. J Surg Oncol 2005; 89: 193–201.
- Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP et al. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 2110–6.
- Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007; 3: 92–102.
- Юкина МЮ, Трошина ЕА, Бельцевич ДГ. и др. Феохромоцитома/параганглиома: клинико-генетические аспекты. Проблемы эндокринологии. 2013; 3: 19–26.
- Kaplan NM. Pheochromocytoma with a preface about incidental adrenal masses. In: Kaplan's clinical hypertension. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006; p. 389–433.
- Mittendorf EA, Evans DB, Lee JE, Perrier ND. Pheochromocytoma: advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment. Hematol Oncol Clin North Am 2007; 21: 509–25.
- Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 553–8.
- Václavík J, Stejskal D, Lacnáč B et al. Free plasma metanephrines as a screening test for pheochromocytoma in low-risk patients. J Hypertens 2007; 25: 1427–31.
- Kloos RT et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid 2009; 19 (6): 565–612.
- Трошина ЕА, Юкина МЮ, Бельцевич ДГ. Симптоматическая артериальная гипертензия при феохромоцитоме (клиническое течение, терапия). Особенности проведения теста с Клонидином. Cons. Med. 2013; 4 (15): 75–9.
- Giovannella L. Serum chromogranin-A assay in differential diagnosis of incidentally discovered adrenal masses. Anticancer Res 2005; 25: 1547–50.
- Pacak K, Lenders JWM, Eisenhofer G. Current trends in biochemical diagnosis of pheochromocytoma. In: pheochromocytoma, diagnosis, localization and treatment. Malden, MA: Blackwell, 2007; p. 72–92.
- Shulkin BL, Ilias I, Sisson JC, Pacak K. Current trends in functional imaging of pheochromocytomas and paragangliomas. Ann NY Acad Sci 2006; 1073: 374–82.
- Kaji P, Carrasquillo JA, Linehan WM et al. The role of 6-[¹⁸F]fluorodopamine positron emission tomography in the localization of adrenal pheochromocytoma associated with von Hippel-Lindau syndrome. Eur J Endocrinol 2007; 156: 483–7.
- Ilias I, Chen CC, Carrasquillo JA et al. Comparison of 6-[¹⁸F]fluorodopamine positron emission tomography to [¹²³I]-metaiodobenzylguanidine and [¹¹¹In]-pentetreotide scintigraphy in the localization of non-metastatic and metastatic pheochromocytoma. J Nucl Med 2008; 49: 1613–9.
- Khorram-Manesh A, Ahlman H, Nilsson O et al. Long-term outcome of a large series of patients surgically treated for pheochromocytoma. J Intern Med 2005; 258: 55–66.

21. Mannelli M. Management and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1073: 405–16.
22. Kinney MA, Narr BJ, Warner MA. Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 359–69.
23. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4069–79.
24. Sisson JC, Shulkin BL, Esfandiari NH. Courses of malignant pheochromocytoma: Implications for therapy. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1073: 505–11.
25. Lob KC, Fitzgerald PA, Matthay KK et al. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG): A comprehensive review of 116 reported patients. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 648–58.
26. Kaltsas GA, Papadogias D, Makras P et al. Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 683–99.
27. Nakane M, Takahashi S, Sekine I et al. Successful treatment of malignant pheochromocytoma with combination chemotherapy containing anthracycline. *Ann Oncol* 2003; 14: 1449–51.
28. Chrousos GP, Kaltsas G, Ilias I et al. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 569–85.
29. Sausville EA, Tomaszewski JE, Ivy P. Clinical development of 17-allyl-17-demethoxygeldanamycin. *Curr Cancer Drug Targets* 2003; 3: 377–83.
30. Kappes A, Vaccaro A, Kunnimalaiyaan M et al. Lithium ions: A novel treatment for pheochromocytomas and paragangliomas. *Surgery* 2007; 141: 161–5; discussion 165.
31. Thompson LD. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: A clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 551–66.
32. Brouwers FM, Eisenhofer G, Tao JJ et al. High frequency of SDHB germline mutations in patients with malignant catecholamine-producing paragangliomas: Implications for genetic testing. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4505–9.
33. Joel T, Goswin Y, Herbert Chen et al. Pheochromocytoma: current approaches and future directions the oncologist 2008; 13 (7): 779–93.

Состояние репродуктивной функции и критерии компенсации заболевания у взрослых пациентов с классическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников

А.И.Сазонова¹, Н.В.Молашенко², Е.А.Трошина²

¹Терапевтическое отделение ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва;

²Отделение терапии с группой ожирения ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – это группа заболеваний, в основе которых лежит дефект ферментов стероидогенеза коры надпочечников, что приводит к хроническому дефициту кортизола [1]. В 90–95% случаев развитие заболевания обусловлено дефектом гена, кодирующего 21-гидроксилазу [2]. В зависимости от степени потери активности 21-гидроксилазы выделяют три основные формы заболевания: сольтеряющая (дефицит кортизола и альдостерона), простая вирильная (дефицит кортизола) и неклассическая (стертая клиническая картина, нередко после наступления пубертата). Основной стратегией лечения классических форм ВДКН считается подбор такой терапии глюкокортикоидами (ГК) и минералокортикоидами (МК), которая позволит нивелировать нежелательные эффекты гиперандрогении с одной стороны, и не допустить развитие гиперкортицизма – с другой.

Для оценки эффективности ГК-терапии в настоящее время используются три показателя: 17-оксипрогестерон (17-ОПГ), тестостерон и андростендион. В настоящее время ведется активное обсуждение критериев компенсации ВДКН, однако большинство исследователей придерживаются целевых значений, предложенных D.Merke и соавт. в 2005 г.: 17-ОПГ – 12–36 нмоль/л, уровни андростендиона и тестостерона – в пределах нормы для данного пола и возраста [1, 3, 4].

В качестве оценки компенсации МК-терапии используется уровень активности ренина плазмы (АРП), который желательнее поддерживать на верхней границе нормы или слегка повышенным (до 2 раз) [5].

Репродуктивная функция у женщин

У женщин с ВДКН отмечено значительное снижение фертильности, особенно при сольтеряющей форме [6–9]. В ряде исследований было показано, что при простой вирильной форме ВДКН фертильность может достигать 80%, а при сольтеряющей – только 60% [8, 9]. Основными причинами, приводящими к снижению фертильности, считаются гормональные и психологические факторы, а также последствия проведенной пластики наружных половых органов (НПО).

Нерегулярные менструации от олигоменореи до аменореи часто встречаются у женщин с ВДКН и присутствуют в 64–68% случаев при сольтеряющей и в 55–75% при простой вирильной формах [7, 10]. Нередко при обследовании таких женщин выявляются ультразвуковые признаки поликистозных яичников [11, 12].

Еще одной из причин снижения фертильности при ВДКН является неадекватно проведенная феминизи-

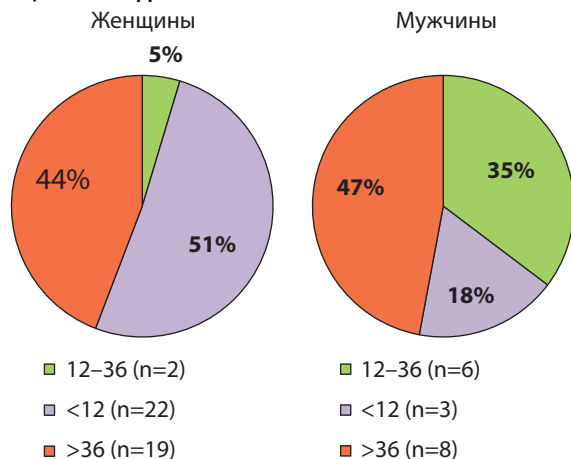
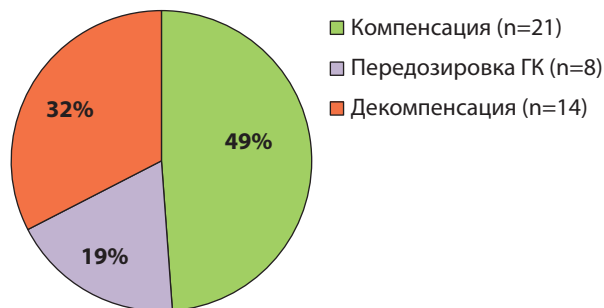
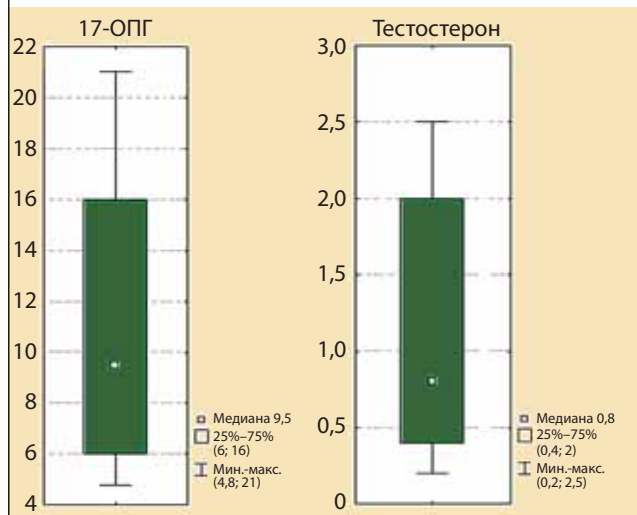
рующая пластика. Характер хирургического вмешательства и особенно время проведения вагинопластики до сих пор активно обсуждаются специалистами [13–15]. Если раньше часто применялось одномоментное хирургическое вмешательство в возрасте до 1 года, то в настоящее время согласно рекомендациям Британской ассоциации детских хирургов [16] предпочтительно проведение двухэтапной пластики. Первый этап выполняется по достижении компенсации основного заболевания (желательно до 3-летнего возраста) и включает тотальную или субтотальную резекцию гипертрофированного клитора и полное или частичное рассечение уrogenитального синуса. Второй этап – формирование преддверия входа во влагалище (интроитоластика) – предпочтительно проводить в постпубертатном периоде [17].

Помимо этого, снижение фертильности может быть объяснено некоторыми психологическими факторами. Избыток андрогенов в пренатальном периоде влияет на развитие мозга. Показано, что девочки с классической формой ВДКН проявляют больше мужских черт характера в играх, а также агрессию в конфликтных ситуациях и т.д., однако половая идентификация и сексуальная ориентация не отличаются от общей популяции [18–20].

Репродуктивная функция у мужчин

Считается, что по сравнению с женщинами с ВДКН у мужчин функция гонад страдает реже [21]. По всей видимости, нарушение фертильности у мужчин с ВДКН может возникать по двум механизмам. Прежде всего это гипогонадотропный гипогонадизм вследствие неконтролируемой секреции надпочечниковых андрогенов и их ароматизации в эстрогены [22, 23].

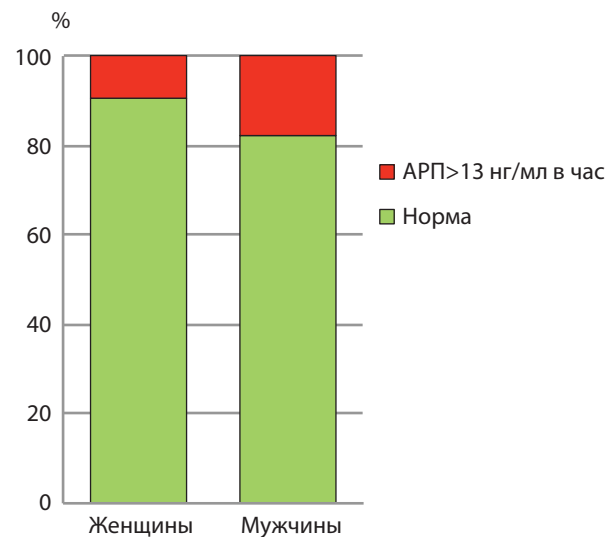
Вторым механизмом, приводящим к нарушению фертильности, является развитие образований в яичках из остаточной надпочечниковой ткани (TART – testicular adrenal rest tumors), которые нередко принимают за истинные опухоли яичек [24, 25]. Наиболее сложна дифференциальная диагностика опухолей надпочечникового генеза от лейдигома, что приводит к необходимости проведения биопсий и даже орхэктомий [26, 27]. Основными признаками для дифференциальной диагностики являются преимущественно двустороннее поражение и быстрый ответ на назначение адекватных доз ГК, тогда как гистологически эти два образования различить достаточно трудно [27]. Большие по объему опухоли способны механически сдавливать ткань яичка и нарушать сперматогенез, однако это влияние может быть также объяснено локальной выработкой опухолью стероидов [28].

Рис. 1. Оценка компенсации только по уровню 17-ОПГ у пациентов с ВДКН.**Рис. 2. Оценка компенсации у женщин с ВДКН по совокупности лабораторных и клинических данных.****Рис. 3. Уровни 17-ОПГ и тестостерона у компенсированных женщин с ВДКН.**

Материалы и методы

В ФГБУ ЭНЦ в 2009–2012 гг. было проведено комплексное обследование 56 пациентов с разными формами ВДКН: 43 женщины в возрасте от 18 до 60 лет, медиана 23,5 года (20; 30) и 13 мужчин в возрасте от 18 до 42 лет, медиана 22 года (20; 25).

Оценка гормонального статуса (17-ОПГ, тестостерон, лютеинизирующий гормон – ЛГ, фолликулостимулирующий гормон – ФСГ, эстрадиол, прогестерон) больных проводилась в гормональной лаборатории ФГБУ ЭНЦ. Женщинам проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза с использованием абдоминального и/или трансвагинального датчиков 3,5–5 МГц, мужчинам (только 46XY-мужчины) –

Рис. 4. Оценка компенсации минералокортикоидного обмена по уровню АРП у пациентов с ВДКН.

УЗИ органов мошонки для выявления объемных образований в тестикулах.

Статистическая обработка результатов производилась с помощью пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6,0 для Microsoft Windows XP. Нормально распределенные количественные признаки групп представлены в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Для непараметрических количественных признаков указаны медиана и интерквартильный интервал (25%; 75%). Качественные признаки описывались в виде долей и абсолютных значений. Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовался критерий Манна–Уитни. Для сравнения двух зависимых выборок – критерий Вилкоксона–Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Оценка компенсации заболевания

Медиана 17-ОПГ составила у женщин 10,9 нмоль/л (1,9; 162,0), у мужчин несколько выше – 30,1 нмоль/л (12,9; 253,1). При оценке компенсации заболевания было выявлено, что показатели 17-ОПГ в пределах целевых значений (12–36 нмоль/л [1]) имели 35% ($n=6$) мужчин и всего 5% ($n=2$) женщин (рис. 1). Медиана уровня тестостерона у женщин составила 0,3 нмоль/л (0,2; 2,6). Медиана уровня тестостерона у мужчин составила 13,9 нмоль/л (9,2; 21,7).

Если оценивать в совокупности не только лабораторные показатели 17-ОПГ и тестостерона, но и отсутствие клинических признаков декомпенсации заболевания или передозировки ГК, то адекватную терапию получали значительно большее число женщин – 49% ($n=21$); рис. 2. У этих женщин медиана 17-ОПГ оказалась ниже: 9,5 нмоль/л (6; 16), медиана тестостерона составила 0,8 нмоль/л (0,4; 2); рис. 3. У мужчин подобной тенденции к расхождению лабораторных показателей с клинической картиной не было. Поэтому предложенные D.Merke и соавт. целевые значения 17-ОПГ у мужчин в среднем отражают компенсацию заболевания.

Оценка компенсации минералокортикоидного обмена проводилась по уровню АРП. Медиана АРП у женщин составила 4,6 нг/мл в час (1,7; 8,8), у мужчин – 4,4 нг/мл в час (2,4; 9,2). При этом у 9,3% ($n=4$) женщин и у 17,6% ($n=3$) мужчин выявлялось превышение целевых значений АРП (более 13 нг/мл в час); рис. 4.

Репродуктивная функция у женщин

В качестве критериев оценки репродуктивного здоровья у женщин с ВДКН в данном исследовании из-

учались: наличие регулярного менструального цикла, последствия проведенных реконструктивных операций на половых органах, а также способность к зачатию и вынашиванию беременности.

При оценке менструального цикла среди пациенток репродуктивного возраста ($n=39$) регулярный менструальный цикл имели 46% ($n=18$) всех пациенток, олигоменореей – 36% ($n=14$), аменореей – 18% ($n=7$); рис. 5. При анализе нарушений менструального цикла в зависимости от компенсации заболевания была выявлена четкая закономерность только в группе пациенток с аменореей ($n=7$): у всех наблюдалась длительная декомпенсация ВДКН, медиана 17-ОПГ 381 нмоль/л (62,6; 552,0). На рис. 6 видно, что случаи нерегулярного менструального цикла могут встречаться и при адекватной компенсации ВДКН. Таким пациенткам не следует увеличивать дозу ГК до супрафизиологической, а рекомендуется назначение комбинированных оральных контрацептивов (КОК).

При проведении УЗИ малого таза было выявлено, что у 26% ($n=11$) всех пациенток с ВДКН имелись признаки поликистозных яичников. Характерные ультразвуковые признаки наблюдались во всех 3 группах, в том числе и у пациенток с регулярным менструальным циклом (16,7%, $n=3$), хотя в группах с нарушением менструального цикла они встречались чаще: при олигоменорее – 28,6% ($n=4$), при аменорее – 42,3% ($n=3$).

С целью оценки уровня гонадотропинов, эстрадиола, прогестерона и пролактина из исследования были исключены пациентки с доказанной постменопаузой, а также те пациентки, которые к моменту исследования получали КОК. В 1-ю группу вошли 18 пациенток с регулярным менструальным циклом, а в 2-ю группу – 13 пациенток с нарушением менструального цикла. Исследование проводилось в раннюю фолликулярную фазу. Результаты представлены в таблице. При сравнении групп различий в показателях выявлено не было, кроме эстрадиола ($p=0,034$), который оказался выше в группе с регулярным менструальным циклом. В обеих группах отмечалось повышение показателей прогестерона, другие параметры находились в пределах референсных значений.

На момент исследования пластика НПО была проведена у 86% ($n=37$) женщин. Несмотря на то, что пациентки оперировались в разных учреждениях, в большинстве случаев использовалась двухэтапная методика коррекции наружных гениталий:

I этап – проведение резекции клитора и рассечения урогенитального синуса ($n=37$) – в раннем детском возрасте, медиана 4,5 года (2,8; 12,6);

II этап – интройтопластика в случае стенозирования ($n=16$) – в подростковом возрасте, медиана 16,3 года (13,8; 22,0).

У 14% ($n=6$) женщин с ВДКН не было проведено ни одного этапа пластики, при этом операция была показана 4 из них. Из всех женщин, у которых был проведен только I этап пластики ($n=21$), в 81% ($n=17$) случаев наблюдалось сужение интройгуса, что являлось показанием к проведению II этапа пластики НПО.

Возраст начала половой жизни пациенток составил 20,2 (18,3; 28,0) года. Всего 37% ($n=16$) на момент исследования жили половой жизнью, при этом обращает внимание то, что все эти женщины перенесли заключительный этап реконструктивной пластики не позднее 15 лет. Все пациентки, перенесшие пластику НПО, особенно если один из этапов проводился в подростковом возрасте, отмечали страх реакции партнера на состояние половых органов, 4 женщины не планировали завести семью.

Среди всех обследованных женщин всего у 11,6% ($n=5$) были успешно разрешенные беременности и роды (всего 6 беременностей и 5 родов, 1 беременность закончилась спонтанным выкидышем на сроке

Рис. 5. Менструальный цикл у женщин с ВДКН репродуктивного возраста.

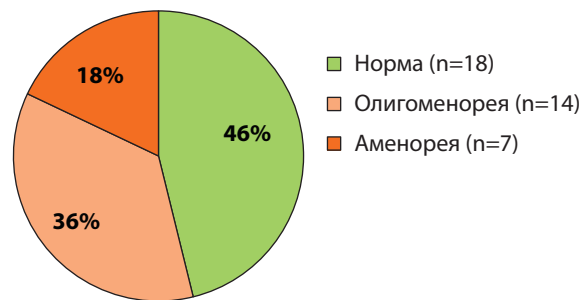


Рис. 6. Частота встречаемости нарушений менструального цикла в зависимости от степени компенсации ВДКН.

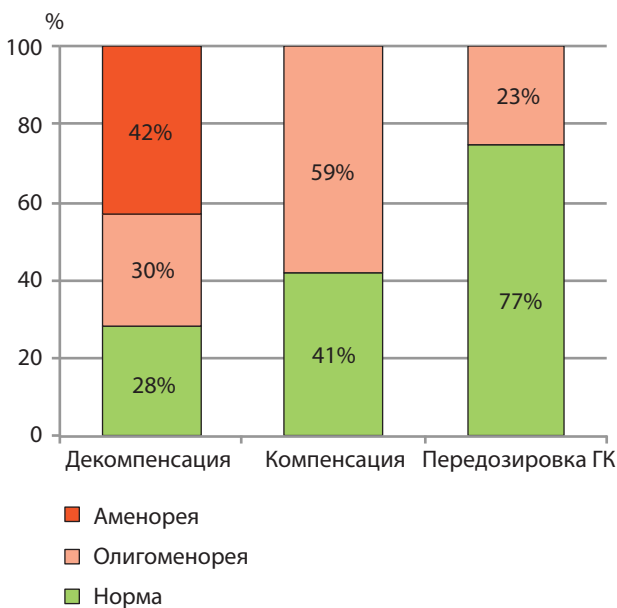
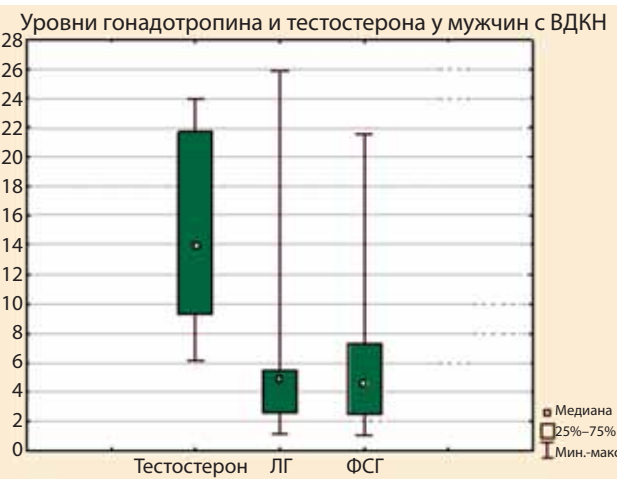


Рис. 7. Показатели гонадотропинов и тестостерона у мужчин с ВДКН.



10–12 нед). Все женщины имели вирильную форму ВДКН и имели удовлетворительную компенсацию в течение длительного времени. Все беременности велись на увеличенных дозах ГК по сравнению с дозами, применяемыми до беременности. Родоразрешение во всех 5 случаях проводилось путем кесарева сечения. Среди рожденных детей отмечалось преобладание мужского пола (4 мальчика и 1 девочка). Ни один ребенок не был болен ВДКН, у девочки не наблюдалось признаков вирилизации гениталий.

Исследование уровня половых гормонов у пациенток с ВДКН

Показатели (референсные значения)	1-я группа (n=18), медиана, интерквартильный размах	2-я группа (n=13), медиана, интерквартильный размах	Сравнение групп по тесту Манна-Уитни, значение p
ЛГ (2,6–12,0 Ед/л)	6,35 (2,8; 9,5)	4,1 (2,0; 5,9)	0,16
ФСГ (1,9–11,7 Ед/л)	4,25 (2,9; 4,9)	4,6 (3,7; 6,6)	0,46
Пролактин (90–540 МЕ/л)	325,5 (293; 434)	351,3 (295; 437,3)	0,77
Эстрадиол (97,0–592,0 пмоль/л)	348,6 (190,4; 771,9)	188,1 (147,1; 287,5)	0,034
Прогестерон (0,4–5,4 нмоль/л)	9,8 (5,4; 49,8)	24,6 (5,3; 53,1)	0,66

Репродуктивная функция у мужчин

В ходе исследования были оценены показатели репродуктивного здоровья 13 мужчин с ВДКН, медиана возраста 22 года (20; 30).

На момент исследования всего 15% (n=2) пациентов имели детей (3 ребенка – у 2 мужчин, дети здоровы), 1 пациент планировал зачатие в течение ближайших нескольких месяцев.

Снижение уровня ЛГ отмечалось у 23% (n=3) всех пациентов, снижение ФСГ – у 15% (n=2). Уровень тестостерона менее 11 нмоль/л имели 31% (n=4) всех пациентов с ВДКН (рис. 7). При проведении корреляционного анализа уровни ЛГ, ФСГ и тестостерона не зависели ни от уровня 17-ОПГ, ни от суммарной дозы ГК-препаратов.

Всем пациентам было проведено УЗИ тестикул для выявления непальпируемых образований в яичках. Распространенность TART в нашем исследовании составила 8% (n=1).

Обсуждение результатов

Разработка критериев оценки адекватности проводимого лечения является необходимым условием для проведения динамического наблюдения за пациентами с ВДКН. Ряд авторов придерживаются мнения, что оправданно поддерживать несколько завышенные значения 17-ОПГ при нормальных показателях андрогенов, при этом целевые показатели должны подбираться в каждом случае индивидуально [29]. Другие исследователи в настоящее время используют целевые значения, предложенные D.Merke и соавт. в 2005 г.: 17-ОПГ – 12–36 нмоль/л, уровни андростендиона и тестостерона – в пределах нормы для данного пола и возраста [1, 3, 4]. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что всем пациентам с целью поддержания адекватной компенсации следует выбирать целевые значения 17-ОПГ выше нормы (у мужчин на уровне 12–36 нмоль/л, у женщин несколько ниже – 6–16 нмоль/л) при нормальных уровнях андрогенов, а целевые значения АРП – на уровне 0,5–13 нг/мл в час.

Репродуктивная функция при ВДКН обычно больше нарушена у женщин, чем у мужчин. В ходе данного исследования было продемонстрировано, что менструальный цикл нарушен у 54% всех женщин, из них 18% с аменореей, что соответствует и международным данным [3]. При анализе нарушений менструального цикла в зависимости от степени компенсации было показано, что в группе с аменореей все пациентки имели длительную декомпенсацию (медиана уровня 17-ОПГ 381 нмоль/л) и избыточную массу тела (медиана индекса массы тела 30,3 кг/м²). Одним из факторов, влияющих на регулярность менструального цикла, может быть отсутствие полноценной овуляции и развитие признаков поликистозных яичников, в патогенезе которых участвуют и инсулинорезистентность, и ожирение, и гиперандрогения [30, 31]. В нашем исследовании по данным УЗИ у 26% пациенток с ВДКН имелись признаки поликистозных яичников, при этом подобные изменения наблюдались во всех группах пациенток, хотя и чаще в группах с нарушением менструального цикла. Эти значения несколько ниже, чем в международных исследованиях, которые демонстрируют

крайне высокую распространенность поликистозных яичников при ВДКН (до 74%) [31].

При оценке уровней половых гормонов было показано, что при ВДКН все показатели, кроме прогестерона, находились в пределах референсных значений. Показатели прогестерона у многих женщин с ВДКН в раннюю фолликулярную фазу сохранялись выше нормы, несмотря на адекватную терапию и компенсацию по данным 17-ОПГ и андрогенов. В литературе описано влияние повышения прогестерона на способность к зачатию и механизмы имплантации, что приводит к снижению фертильности и нередко требует интенсификации терапии вплоть до развития признаков ятрогенного гиперкортицизма [30]. Также были продемонстрированы статистически значимо более высокие показатели эстрадиола у женщин с регулярным менструальным циклом по сравнению с женщинами с дисменореей. Ранее по литературным данным подобных наблюдений не было, также пока не ясно, какое клиническое значение может иметь относительная гиперэстрогения.

Еще одной причиной снижения фертильности при ВДКН может являться неадекватно проведенная феминизирующая пластика НПО. Как и в мире [16], в нашей стране феминизирующая пластика обычно проводится в 2 этапа: резекция клитора (или клиторэктомия) и рассечение урогенитального синуса в раннем детском возрасте, а затем интроитопластика в случае стенозирования в постпубертатный период [17]. Несмотря на то, что, по нашим данным, на момент исследования у 86% пациенток хотя бы I этап реконструктивных операций уже был проведен, у 46% наблюдалось сужение интроитуса, что являлось показанием к проведению интроитопластики. Во всех случаях, когда проведение II этапа не требовалось, пациентки имели вирильную форму заболевания. В целом сроки и характер проведения оперативных вмешательств значительно влияли на психологическое состояние, начало и регулярность половой жизни, которые у пациенток с ВДКН значительно отличаются от здоровых женщин как в мире [20], так и в нашем исследовании. Обращает на себя внимание, что регулярной половой жизнью жили преимущественно пациентки с исходно невысокой степенью вирилизации и в случаях проведения II этапа пластики не позднее 15 лет. Все это, несомненно, вносит значительный вклад в количество беременностей и родов в данной группе пациентов.

Принято считать, что репродуктивная функция у мужчин с ВДКН страдает реже по сравнению с женщинами [21]. Однако, по данным нашего исследования, всего 2 пациента имели детей, 1 пациент планировал зачатие в течение ближайших нескольких месяцев. Учитывая размер выборки мужчин с ВДКН в нашей работе, а также относительно молодой возраст (большинство обследованных пациентов еще не задумывались о создании семьи), невозможно судить о снижении фертильности у мужчин с ВДКН. Поэтому было проведено обследование с целью выяснения возможных причин нарушения фертильности в будущем. При исследовании показателей тестостерона и гонадотропинов было показано, что снижение тестостерона менее 11 нмоль/л наблюдалось всего в 4 (31%) случаях,

в 3 из которых оно носило транзиторный характер, уровень тестостерона самостоятельно нормализовался на фоне коррекции терапии. У этих же 3 пациентов имело место транзиторное снижение гонадотропинов (в одном случае изолированное снижение ЛГ) ниже референсных значений (15% случаев). Подобные результаты продемонстрированы и в литературе [23].

В отличие от литературных источников, по результатам нашего исследования наличие TART значительно-го размера, сопровождавшегося стойкой азооспермией и гипергонадотропным гипогонадизмом, было подтверждено лишь у 1 пациента. Пока не ясно, с чем связаны данные различия: с недостаточным объемом выборки в нашей работе или с особенностями распространенности TART в российской популяции. По данным литературы, рекомендуется УЗИ для оценки наличия TART мужчинам с ВДКН каждые 3–5 лет [20].

В заключение хочется отметить, что в настоящее время проблема наблюдения за взрослыми пациентами с классическими формами ВДКН далека от разрешения. Несомненной является необходимость ежегодного динамического обследования, активного поиска отдаленных осложнений, а также мультидисциплинарного подхода к каждому пациенту с участием эндокринологов, гинекологов и урологов. Однако по-прежнему актуальными остаются исследования, посвященные оптимизации диспансерной программы у взрослых пациентов с ВДКН и коррекции схем лечения, что позволит улучшить их качество жизни.

Литература

1. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; 365: 2125–36.
2. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 245–91.
3. Arit W, Willis DS, Wild SH et al. Health Status of Adults with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Cohort Study of 203 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (11): 5110–21.
4. Reisch N, Krone N, Hughes BA et al. The role of serum and urinary steroids in the monitoring of adults with congenital adrenal hyperplasia. *Endocrine Abstracts* 2009; 19: P337.
5. Padidela R, Hindmarsh PC. Mineralocorticoid Deficiency and Treatment in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; 1–4.
6. Meyer-Bahlburg HFL. What causes low rates of child-bearing in congenital adrenal hyperplasia? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1844–7.
7. Krone N, Wachter I, Stefanidou M et al. Mothers with congenital adrenal hyperplasia and their children: outcome of pregnancy, birth and childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 523–9.
8. Lo JC, Grumbach MM. Pregnancy outcomes in women with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 207–29.
9. Premawardhana LD, Hughes IA, Read GF, Scanlon MF. Longer term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia (CAH): the Cardiff experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 327–32.
10. Holmes-Walker DJ, Conway GS et al. Menstrual disturbance and hypersecretion of progesterone in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 291–6.
11. Hagenfeldt PO, Janson G, Holmdahl H et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod* 2008; 23 (7): 1607–13.
12. Mulaikai RM, Migeon CJ, Rock JA. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 1987; 316: 178–82.
13. Alizai NK, Thomas DFM, Lilford TRJ et al. Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: What happens at puberty? *J Urol* 1999; 161: 1588–91.
14. Krege S, Walz KH, Hauffa BP et al. Long-term follow-up of female patients with congenital adrenal hyperplasia from 21-hydroxylase deficiency, with special emphasis on the results of vaginoplasty. *BJU Int* 2000; 86: 253–9.
15. Schober JM. Feminizing genitoplasty for intersex. In: Stringer MD, Oldham KT, and Moriquand PDE, and Howard BR eds. *Pediatric surgery and urology: Long term outcomes*. Saunders, Philadelphia, 1998; p. 549–58.
16. British Association of Paediatric Surgeons (2001) Statement of the British Paediatric Surgeons Working Party on the management of children born with ambiguous genitalia.
17. Фахзуллин А.К., Батыгин М.П., Глыбина Т.М., Шкутырь З.В. Современные методы хирургической коррекции пороков наружных гениталий у девочек с врожденной дисфункцией коры надпочечников. *Андрология и генитальная хирургия*. 2011; 3: 69–73.
18. Зубкова Н.А., Дворянчиков Н.В., Ожухов А.Б., Касаткина Э.П. Психосексуальный статус больных с врожденной дисфункцией коры надпочечников. *Успехи теоретической и клинической медицины: материалы научных исследований ПМАПО*. М., 2003; с. 228–9.
19. Money J, Schwartz M, Lewis VG. Adult erotosexual status and fetal hormonal masculinization and demasculinization: 46,XX congenital virilizing adrenal hyperplasia and 46,XY androgen-insensitivity syndrome compared. *Psychoneuroendocrinology* 1984; 9: 405–14.
20. Ogilvie CM, Crouch NS, Rumsby G et al. Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 2–11.
21. Urban MD, Lee PA, Migeon CJ. Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1978; 299: 1392–6.
22. Hayes FJ, Decruz S, Seminara SB et al. Differential regulation of gonadotropin secretion by testosterone in the human male: absence of a negative feedback effect of testosterone on follicle-stimulating hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 53–8.
23. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New ML. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3070–8.
24. Avila NA, Shawker TS, Jones JV et al. Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: serial sonographic and clinical findings. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 1235–8.
25. Bonaccorsi AC, Adler I, Figueiredo JG. Male infertility due to congenital adrenal hyperplasia: testicular biopsy findings, hormonal evaluation, and therapeutic results in three patients. *Fertil Steril* 1987; 47: 664–70.
26. Walker BR, Skoog SJ, Winslow BH et al. Testis sparing surgery for steroid unresponsive testicular tumors of the adrenogenital syndrome. *J Urol* 1997; 157: 1460–3.
27. Davis JM, Woodrooff J, Sadasivan R. Case report: congenital adrenal hyperplasia and malignant Leydig cell tumour. *Am J of the Med Sci* 1995; 309: 63–5.
28. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ et al. Testicular adrenal rest tumours in adult males with congenital adrenal hyperplasia: evaluation of pituitary-gonadal function before and after successful testis-sparing surgery in 8 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 612.
29. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS et al. A Summary of the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Congenital Adrenal Hyperplasia due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; 95: 4133–60.
30. Helleday J, Siuvers B, Ritzen EM, Carlstrom K. Subnormal androgen and elevated progesterone levels in women treated for congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 933–6.
31. Hague WM, Adams J, Rodda C et al. The prevalence of polycystic ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia and their close relatives. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33: 501–10.



Особенности ведения взрослого пациента с врожденной дисфункцией коры надпочечников: клинический случай

М.О.Галиева, Н.М.Платонова, Е.А.Трошина, Е.Н.Андреева, Д.А.Деркач, Н.П.Гончаров
ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – это наследственные синдромы, вызванные недостаточностью биосинтеза кортикостероидов в связи с ферментативным дефектом надпочечникового стероидогенеза.

Распространенность заболевания составляет в среднем 1:4000–5000, а гетерозиготное носительство – 1:35–40 человек, при этом до 90–95% составляет дефицит P450c21 [1], что соответствует 1:16000 человек [2]. По последним данным национального скрининга от 2007 г. частота встречаемости дефицита 21-гидроксилазы в общей популяции в России составляет 1:11400 [3].

Клинические формы заболевания – классические (простая вирильная, сольтеряющая) и неклассическая зависят от степени нарушения синтеза глюко- и минералокортикоидов и уровня мутации в гене CYP21, кодирующем фермент 21-гидроксилазу, и проявляются преждевременным половым развитием у мальчиков и разной степенью вирилизации у девочек. До внедрения в Российской Федерации неонатального скрининга дефицита 21-гидроксилазы диагностика заболевания основывалась только на клиническом осмотре и, к примеру, при выраженной вирилизации наружных половых органов (Prader IV, V) ребенку присваивался мужской пол. В семьях с установленным дефектом гена 21-гидроксилазы у одного ребенка предлагались схемы проведения пренатальной диагностики данной патологии и пренатальной терапии дексаметазоном с целью снижения степени внутриутробной вирилизации плодов женского пола, что позволило впоследствии избежать хирургических вмешательств. Но данная методика требует технических и финансовых возможностей для установления на ранних сроках беременности половой принадлежности плода и наличия мутации. В связи с этим в ряде случаев постановка диагноза приходилась на период развития сольтеряющих кризов или на период пубертата. Своевременная постановка диагноза и адекватность проводимой терапии являются важнейшими элементами в развитии данной группы пациентов.

В настоящем клиническом случае мы хотим продемонстрировать сложность социальной адаптации пациента как результат позднего определения половой принадлежности и немотивированности проведения патогенетической терапии.

Описание случая

Пациент В., 26 лет, поступил в отделение терапии ФГБУ ЭНЦ в марте 2012 г. с жалобами на неправильное строение наружных половых органов, выпадение волос на голове, избыточную массу тела, слабость.

Известно, что родился от четвертой нормально протекавшей беременности, роды в срок, масса тела 4700 г, рост 54 см. Имеет старших сестру и брата; у обоих установлен диагноз ВДКН, вирильная форма (уровень мутации не известен), находятся на терапии преднизолоном.

Сразу при рождении отмечено неправильное строение наружных половых органов, однако дополнитель-

ного обследования не проводилось, и пациент был зарегистрирован в мужском поле. В последующем воспитывался и воспринимался родителями как мальчик.

В возрасте 5 мес при переводе ребенка на прикорм начались обильные, частые рвоты с прогрессирующей потерей массы тела. На основании клиники и анализа родословной выставлен диагноз «ВДКН, сольтеряющая форма». По месту жительства была начата терапия глюкокортикостероидами (ГКС), также в рацион введен солевой раствор. В дальнейшем динамического наблюдения детских эндокринологов не получал, при эпизодических осмотрах родителями неоднократно разъяснялась истинная половая принадлежность ребенка, необходимость своевременной хирургической коррекции наружных половых органов.

В 4 года проведена феминизирующая пластика наружных половых органов – клиторэктомия с частичным рассечением уrogenитального синуса. Тогда же проведена смена паспортного пола на женский. Выдано новое свидетельство о рождении.

При расспросе – помнит себя с 5–6 лет, никогда не любил играть в куклы, предпочитал игры с машинками и роботами, лазил по деревьям, играл в футбол. При выборе одежды категорически отказывался надевать юбки и платья, предпочитал широкие свитера, штаны, кроссовки. Всегда позиционировал себя мальчиком. Среди сверстников дружил с мальчиками, занимался силовыми видами спорта. По окончании 9 классов поступил в лицей компьютерных технологий. По окончании лицея на работу устроиться не мог в связи с диссонансом между мужским фенотипом и женским именем. С 2004 г. стал встречаться с девушками, имевшими гетеросексуальную ориентацию, в отношениях играл мужскую роль.

С детских лет наблюдался у эндокринолога эпизодически, не обследовался, терапию получал нерегулярно, преднамеренно пропускал прием препаратов.

В 17 лет находился на обследовании в Институте детской эндокринологии ЭНЦ в связи с впервые открыто возникшим противопоставлением фенотипа и самоощущения с паспортным полом. При кариотипировании установлен женский кариотип 46XX. При молекулярно-генетическом исследовании гена CYP21 выявлена гомозиготная мутация I2spl/R356W, характерная для простой вирильной и сольтеряющей форм ВДКН. Пациенту назначена терапия преднизолоном 7,5 мг/сут в постоянном режиме. Препараты минералокортикоидов не назначены ввиду целевых показателей ренина плазмы – 1,42 нг/мл в час (норма 0,3–1,9) и отсутствия клинических проявлений. Пол оставлен женским. Однако в связи с несогласием пациента с рекомендацией адаптации в женском фенотипе, отсутствии мотивации на лечение от приема препаратов он отказался.

В 25 лет в связи с ощущением нереализованности, категорическим восприятием себя мужчиной по месту жительства обратился в лечебно-реабилитационный центр, где проведена оценка психологического статуса. Пациенту была рекомендована юридическая и хирургическая секстрасформация, реабилитация в муж-

Рис. 1. Фенотип пациента.

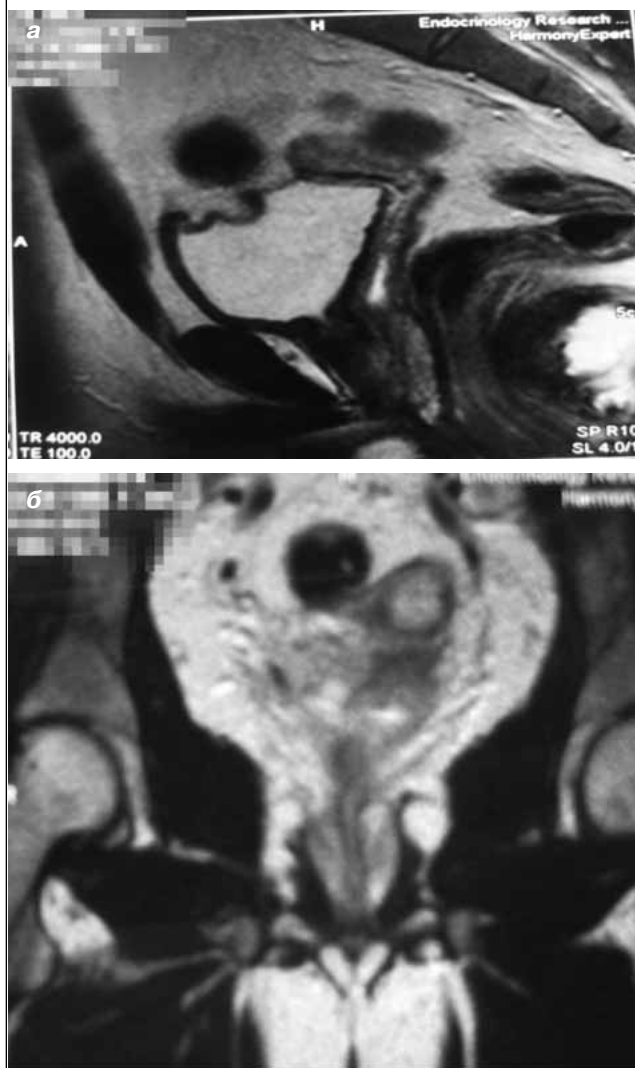


ском поле. В судебном порядке проведена смена гражданского пола с женского на мужской.

Объективно при поступлении: рост 154 см, масса тела 90 кг, индекс массы тела $37,95 \text{ кг/м}^2$, артериальное давление 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 74 уд/мин. Фенотип мужской (рис. 1).

При активном расспросе выявлено, что прием ГКС в течение длительного времени нерегулярный, эпизодический. По данным лабораторного обследования выявлена декомпенсация заболевания: значительное повышение уровня 17-гидроксипрогестерона – 17-ОПГ (258,0 нмоль/л при норме 9–30), тестостерона (31,5 нмоль/л при норме для женщин 0,1–2,7), дегидроэпиандростерон-сульфата – ДГЭА-С (2,27 мкмоль/л при норме 2,68–9,23), активность ренина плазмы – АРП (сидя 6,4 нг/мл в час при норме 0,5–1,9). Полученные результаты свидетельствуют о неадекватности проводимой терапии. Показатели электролитов, углеводного и липидного обмена в пределах референсных значений.

Рис. 2. МРТ органов малого таза и забрюшинного пространства.



Гинекологический осмотр: состояние после клиторэктомии, рассечения урогенитального синуса, половой член отсутствует, малые половые губы не определяются, вход во влагалище воронкообразный, суженный, матка – небольшая, придатки не пальпируются. Менструаций никогда не было.

По данным визуализирующих методов исследования (ультразвуковое исследование – УЗИ, магнитно-резонансная томография – МРТ) органов малого таза и забрюшинного пространства выявлены: гипоплазированная матка, признаки поликистозных яичников, в обоих надпочечниках объемные образования неправильной формы размерами 5,5×5,5 см справа, 6,0×3,6 см слева (рис. 2, а). Книзу от мочевого пузыря, вдоль уретры определяется ткань предстательной железы 2,4×3,4×2,2 см, неоднородной структуры, центральная доля уменьшена, боковые доли асимметричны (рис. 2, б).

Для уточнения гормональной активности образований надпочечников проведена 48-часовая проба с 16 мг дексаметазона – данных за функциональную автономию не получено, отмечается подавление 17-ОПГ до 9,3 нмоль/л, тестостерона – до 1,0 нмоль/л, ДЭА-С – 0,32 мкмоль/л. Ввиду положительной пробы, а также отсутствия компрессионного синдрома, от оперативного лечения – двусторонняя адреналэктомия – было решено воздержаться, рекомендовано динамическое наблюдение.

В связи с декомпенсацией заболевания назначена терапия преднизолоном 5 мг 2 раза в день с последующей коррекцией дозы препарата (преднизолон 5 мг ут-

ром и дексаметазон 0,5 мг вечером). С пациентом проведена разъяснительная беседа о необходимости регулярного приема препаратов. В дальнейшем рекомендовано проведение гистерэктомии и фаллопластики для полной адаптации в мужском поле.

Через 6 мес терапии в постоянном режиме достигнута клиничко-лабораторная компенсация заболевания: 17-ОПГ 9,1 нмоль/л (норма 9–30), тестостерон 5,8 нмоль/л (норма для женщин 0,1–2,7), ДГЭА-С 0,42 мкмоль/л (норма 2,63–9,23), АРП лежа 7,2 нг/мл в час (норма 0,5–1,9). По результатам анализов дозу ГКС в предоперационном периоде решено оставить без изменений, к терапии назначен Кортинефф 0,1 мг по 1/2 таблетки утром.

По данным проведенного УЗИ органов малого таза и забрюшинного пространства отмечалась положительная динамика в размере объемных образований надпочечников: размер справа 3,5×4,2×5,0 см, слева – 4,8×3,5×5,4 см; матка прежней величины, кистозное изменение левого яичника.

В октябре 2012 г. проведен первый этап хирургической секстрасформации – гистерэктомия с придатками. Результаты гистологического исследования: в пределах исследуемого материала ткань матки с просматриваемыми слоями, но с достаточно выраженной гипоплазией и межучасточным склерозом; ткань яичников представлена участками соединительнотканых тяжей по типу эмбриональной мезенхимы; маточные трубы – просвет сохранен, с наличием склеротических изменений, эпителиальная выстилка представлена незрелым эпителием.

В послеоперационном периоде назначена терапия препаратами тестостерона – Омнадрен 250 мг (1 мл) 1 раз в 28 дней, уменьшена доза ГКС – преднизолон 5 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки и минералокортикоидов – Кортинефф 1/4 таблетки утром.

В настоящее время обсуждается вопрос проведения фаллопластики мышечным лоскутом.

Обсуждение

В основе ВДКН лежит наследственно обусловленный дефект ферментативных систем, обеспечивающих процесс биосинтеза стероидных гормонов в коре надпочечников. Нарушение синтеза кортикостероидов начинается еще во внутриутробном периоде. Самая частая причина надпочечниковой недостаточности у детей первого месяца жизни – ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы. Выделяют 3 клинические формы дефицита 21-гидроксилазы: сольтерная форма, вирильная форма, неклассическая форма. Разница в клинических проявлениях заболевания определяется степенью снижения активности 21-гидроксилазы.

При сольтерной и вирильной формах дефицита 21-гидроксилазы повышенное количество надпочечниковых андрогенов внутриутробно приводит к активной вирилизации наружных гениталий. К моменту рождения наружные гениталии девочки имеют бисексуальное строение: клитор гипертрофирован, отмечается разной степени выраженности сращение скротолабиального (мошоночного) шва. В некоторых случаях внутриутробная андрогенизация настолько выражена, что наружные гениталии практически соответствуют мужским, и девочка ошибочно регистрируется и воспитывается как мальчик, как и произошло в нашем клиническом случае.

У мальчика при рождении наружные гениталии соответствуют полу ребенка, может отмечаться небольшое увеличение полового члена. Анаболический эффект андрогенов приводит к ускорению темпов физического развития и прогрессированию темпов костного созревания.

При сольтерной форме ВДКН у новорожденных также имеются симптомы внутриутробной гипер-

андрогенизации, однако менее выраженные, чем при вирильной форме. Ввиду нарушения синтеза не только ГКС, но и минералокортикоидов на первый план выступают клинические проявления нарушений обмена электролитов – усиленное выведение натрия и хлоридов и гиперкалиемия. Часто с первых дней жизни, реже на 4–5-й неделе у ребенка возникает повторная рвота, не всегда связанная с приемом пищи. В некоторых случаях заболевание проявляется только остановкой в приросте массы тела или повторными срыгиваниями. При отсутствии терапии может наступить смерть ребенка в результате коллапса и кардиогенного шока.

Гормональным маркером дефицита 21-гидроксилазы является повышение уровня 17-ОПГ. Определение мутаций в гене CYP21 позволяет не только подтвердить диагноз дефицита 21-гидроксилазы, но и прогнозировать форму заболевания, а значит, и лечение у конкретного больного.

Лишь с 1990-х годов стал появляться и накапливаться опыт по ведению взрослых пациентов с ВДКН. Это связано с появлением препаратов ГКС и внедрением с 1960-х годов в странах Европы и США неонатального скрининга и, таким образом, достижением взрослого возраста.

В 2007 г. в связи с высокой распространенностью заболевания и необходимостью раннего назначения терапии в РФ введен скрининг новорожденных на ВДКН, основанный на определении уровня 17-ОПГ, в числе других наследственных заболеваний – фенилкетонурия, муковисцидоз, врожденный гипотиреоз, галактоземия [4]. Введение скрининга позволит повысить частоту выявления заболевания на ранних сроках развития, предотвратить развитие острых жизнеугрожающих ситуаций, а также позволит улучшить адаптацию пациентов в социуме. Все дети с неправильным строением наружных половых органов должны быть обследованы на ВДКН, проведено кариотипирование на определение биологического пола ребенка. При установлении ребенка в женском поле требуется проведение реконструктивных операций на наружных половых органах. При оценке психологического статуса детей большинство авторов приходят к выводу, что становление половой идентификации происходит в первые 3 года жизни ребенка и к 2,5 года половая роль уже четко принимается [5]. Определены оптимальные сроки проведения феминизирующей пластики детям. По данным разных авторов, первый этап – резекция гипертрофированного клитора и рассечение уrogenитального синуса – должен быть выполнен оптимально в течение первого года жизни ребенка, через 3–6 мес от начала терапии ГКС [6], но до 2-летнего возраста, т.е. до психологического самоопределения половой принадлежности ребенка [7]. Также необходимо помнить о раннем начале заместительной терапии ГКС для уменьшения клинических признаков андрогенизации и приобретения феминного фенотипа для облегчения социальной адаптации и половой аутоидентификации.

В настоящее время не существует единых клинических рекомендаций лабораторной оценки эффективности проводимой терапии у взрослых пациентов с ВДКН. Целью терапии данной группы пациентов является использование низких доз ГКС, которые адекватно подавляют синтез андрогенов надпочечниками и поддерживают нормальные рост и массу тела [8]. При лечении пациентов с ВДКН основными показателями эффективности проводимой терапии являются 17-ОПГ, тестостерон и андростендион. По данным одних авторов [9], 17-ОПГ не должен быть низким или нормальным, а тестостерон и андростендион должны рассматриваться совместно с учетом клинической картины; другие авторы предлагают некоторый референсный интервал – 17-ОПГ 100–1000 нг/дл (3–30 нмоль/л), а

тестостерон и андростендион должны находиться в референсном диапазоне для данного пола и возраста [10]. По результатам исследования, проведенного в ФГБУ ЭНЦ, оптимальными критериями оценки терапии ГКС у мужчин являются значения 17-ОПГ 12–36 нмоль/л, у женщин – 6–16 нмоль/л в сочетании с нормальными уровнями андрогенов для данного пола и возраста и отсутствием клинических признаков декомпенсации или гиперкортицизма; наиболее точным показателем компенсации водно-солевого обмена является уровень АРП в диапазоне 0,5–13 нг/мл в час [11].

Представленный клинический случай позволяет оценить важность своевременности не только постановки диагноза и определения пола ребенка, но и проведения хирургической коррекции, а также необходимость информированности не только родителей, но и ребенка по вопросам проводимой терапии. Данные мероприятия позволят избежать в дальнейшем трудностей психосоциальной адаптации и полового воспитания.

Литература

1. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrin Rev* 2000; 21; 245–91.
2. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349 (8); 776–88.

3. Андреева Е.Н., Ужегова Ж.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников. Скрининг, диагностика, лечение. Методические рекомендации. 2010; с. 21.
4. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22 марта 2006 г. №85 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания».
5. Белкин А.И., Грейнер Э.А. К проблеме половой идентификации личности. Проблемы современной сексопатологии (сборник трудов). М., Московский НИИ психиатрии, 1972. Режим доступа: <http://www.detskiysad.ru/jitoterapia/problema002.html>
6. Зубкова Н.А., Бровин Д.Н., Кононова Я.В., Окулов А.Б. Психосексуальная адаптация при нарушениях половой дифференцировки. Андрология и генитальная хирургия. 2003; 3–4; 65–7.
7. Батыгин М.П., Файзулин А.К., Колесниченко М.М., Глыбина Т.М. Современные подходы к феминизирующей пластике при врожденных пороках наружных гениталий у девочек с врожденной гиперплазией надпочечников. Вестник Авиценны. 2012; 3; 68–72.
8. Migeon CJ, Wisniewski AB. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency: growth, development, and therapeutic considerations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30; 193–206.
9. Auchus RJ, Arlt W. Approach to the patient: the adult with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (7); 2645–55.
10. Speiser PW, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349; 776–88.
11. Сазонова А.И. Соматический статус и метаболические нарушения у взрослых пациентов с разными формами врожденной дисфункции коры надпочечников. Дис. ... канд. мед. наук. М.: ФГБУ Эндокринологический научный центр, 2013.

Нарушение метаболизма кальция после бариатрических вмешательств (лекция для врачей)

Е.А.Трошина¹, Н.В.Мазурина¹, Н.А.Огнева¹, Ю.И.Яшков²

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва;

²ЗАО Центр эндохирургии и литотрипсии, Москва

На сегодняшний день наиболее эффективным методом лечения при морбидном ожирении (индекс массы тела более 40 кг/м²) является бариатрическая хирургия [22, 24].

Различают гастроограничительные операции (направленные на уменьшение объема желудка – бандажирование и продольная резекция желудка) и более сложные, включающие в себя шунтирующий компонент (гастрошунтирование и билиопанкреатическое шунтирование – БПШ), при которых наряду с резекцией желудка выполняется реконструкция тонкой кишки с целью создания мальабсорбции, в первую очередь жиров [2, 34].

Нарушения кальциевого обмена в той или иной степени определяются после всех бариатрических вмешательств, однако выраженные изменения присущи в первую очередь шунтирующим процедурам.

Так, БПШ, являясь технически самой сложной операцией (включает уменьшение объема желудка и исключение из пищеварения двенадцатиперстной – ДПК, тощей и части подвздошной кишки), приводит к наиболее выраженному и стабильному эффекту, способствуя потере до 75% избыточной массы тела. Однако, *учитывая массивную перестройку тонкого кишечника, нормальная абсорбция кальция и витамина D нарушается, что способствует повышенному риску гипокальциемии, а значит, может негативно отразиться на состоянии минерального обмена* [20, 23, 51].

Таким образом, всем пациентам, перенесшим бариатрические операции, показаны пожизненное наблюдение и регулярный прием комплекса витаминов и микроэлементов [2, 20, 34].

Первые статьи, в которых были описаны метаболические заболевания костей, возникшие после хирургических вмешательств на желудочно-кишечном тракте, были опубликованы еще в 1970-е годы и рассматривали прежде всего последствия гастрэктомии и тощеподвздошного шунтирования (сейчас из-за множества побочных эффектов от проведения данных операций отказались). К настоящему времени количество публикаций, посвященных этой проблеме, исчисляется сотнями. Причем временные промежутки от даты оперативного вмешательства до момента обследования пациентов варьируют от 8 нед до 30 лет [4, 14, 17, 19, 27, 32, 45, 47, 58]. Однако самые значительные клинические проявления костной патологии отмечались у пожилых пациентов, оперированных еще в 1970-е годы, и были расценены как хронический оксалатовый нефролитиаз и тяжелый остеопороз, но на самом деле первопричиной выступала выраженная мальабсорбция, приведшая к драматическим нарушениям кальциевого обмена [19, 32, 58].

Дефицит витамина D является одной из главных причин нарушения метаболизма кальция в бариатрической когорте.

При этом стоит отметить, что ожирение само по себе ассоциировано с недостаточностью витамина D, это обусловлено несколькими механизмами. Во-первых,

при ожирении витамин D, являющийся жирорастворимым, распределяется в большом объеме ткани, что приводит к снижению его концентрации в плазме крови. Во-вторых, можно предполагать, что при ожирении снижается естественная продукция витамина D в коже под влиянием солнечного света, поскольку тучные люди носят более закрытую одежду и меньше времени проводят на солнце. И, наконец, снижается печеночный синтез кальцидиола в связи со стеатозом печени, развивающемся при морбидном ожирении [3, 6, 37, 42, 59].

Исследования, направленные на оценку распространенности дефицита витамина D при морбидном ожирении, выявили его у более чем 60% пациентов – кандидатов на хирургическое лечение [11, 31]. Кроме того, распространенность повышенного паратиреоидного гормона (ПТГ) в этой группе населения колеблется от 25 до 50% [1, 31, 50], отмечена негативная ассоциация между жировой тканью и состоянием минеральной плотности костной ткани (МПКТ), а также риском переломов.

Такие изменения плотности кости при ожирении помимо описанного дефицита витамина D и вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) можно объяснить тем, что развитие адипоцитов и остеобластов происходит из мезенхимальной стромальной клетки с дальнейшей их активацией через рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором γ (PPAR- γ). Вероятно, при ожирении преобладает адипогенез, обедняя при этом развитие остеобластов [49, 53].

Также негативное влияние на МПКТ оказывает **ряд гормональных факторов** [26].

Имеющаяся при ожирении центральная катехоламинергическая и серотоническая дисрегуляция приводит к развитию состояния гиперреактивности или гиперсенситизации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и повышению активности симпатической нервной системы и характеризуется гиперсекрецией кортиколиберина, нарушением импульсной секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ), снижением чувствительности к минимальным дозам кортикотропина и дексаметазона и повышенной продукцией кортизола [7, 29, 52]. Наряду с этим нарушается и периферический метаболизм кортикостероидов: увеличивается метаболический клиренс кортизола, в адипоцитах сальника из-за повышения активности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы ускоряется конверсия неактивного кортизона в кортизол, тем самым негативно влияя на метаболизм кальция [48]. Избыток глюкокортикоидов подавляет остеогенез, снижает кишечную абсорбцию кальция и повышает почечную экскрецию, создавая тем самым отрицательный кальциевый баланс, что приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза и выраженной костной резорбции [33, 38]. Также на фоне хронической гиперкортизолемии развиваются и прогрессируют гиперлептинемия и лептинорезистентность. Гиперлептинемия в свою очередь оказывает стимулирующее влияние на некоторые

гипоталамические факторы, в частности на АКГТ-рилизинг-фактор, замыкая порочный круг и приводя к прогрессированию ожирения и патологическим изменениям кальциевого обмена [16]. Изменение функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, имеющееся при ожирении, приводит также к торможению секреции соматолиберина и гонадолиберина, а значит, к снижению секреции гормона роста и половых стероидов, что также негативно влияет на костный метаболизм.

Таким образом, исходно имеющиеся патологические изменения кальциевого обмена у пациентов – кандидатов на хирургическое лечение ожирения закономерно усугубляются после проведения бариатрических вмешательств.

Так, после шунтирующих процедур место нормальной абсорбции кальция «выключается» (ДПК и проксимальный отдел тощей кишки), что ведет к повышенному риску гипокальциемии [41]. В норме в ДПК может всасываться от 80 до 100% поступающего с пищей кальция – витамин D-зависимый активный транспорт (это так называемый трансцеллюлярный механизм). В отсутствие ДПК и проксимального отдела тощей кишки в оставшихся отделах тонкого кишечника кальций может всасываться парацеллюлярным путем, что является менее эффективным механизмом (усваивается лишь 20% кальция пищи). Также хорошо известно, что необходимым компонентом всасывания кальция в кишечнике является витамин D. Одним из защитных механизмов, направленных на поддержание нормокальциемии в условиях сниженной абсорбции кальция, является увеличение ПТГ, что непосредственно приводит к увеличению производства 1,25(ОН)-витамина D (кальцитриола) и, что еще более важно, – повышению реабсорбции кальция из костей [32]. Кальцитриол повышает как всасывание кальция в кишечнике, так и резорбтивный эффект ПТГ на кости, т.е. недостаток витамина D в течение длительного времени ведет к ВГПТ, что негативно влияет на МПКТ и может привести к остеопении [39].

В целом через 2 года после шунтирующих бариатрических операций дефицит кальция развивается у 10–25% пациентов, через 4 года – у 25–48%; а дефицит витамина D – у 17–52% и 50–63% через 2 и 4 года соответственно [18, 43]. По данным разных авторов, ВГПТ встречается у 15–69% больных (в зависимости от типа перенесенной шунтирующей операции), причем частота его и выраженность увеличиваются с течением времени [21, 23, 36, 60].

Изменения МПКТ после бариатрических вмешательств неоднозначны.

Так, по данным пяти поперечных исследований, не было зафиксировано существенных изменений МПКТ в области бедра у женщин, перенесших разные бариатрические вмешательства [5, 28, 44, 46, 55]. Однако серия проспективных исследований продемонстрировала снижение МПКТ бедра как после гастроограничительных, так и после шунтирующих процедур [12, 13, 15, 21, 25, 30, 35, 56].

Данные об изменениях МПКТ в области позвоночника также противоречивы. Так некоторые проспективные исследования не выявили значительных изменений либо показали небольшой прирост МПКТ позвоночника после гастроограничительных процедур [25, 30, 47, 57]. Однако ряд публикаций указывает на снижение МПКТ позвоночника после шунтирующих операций. Например, по данным одного небольшого поперечного исследования, у мужчин, перенесших тоще-подвздошное или билипанкреатическое шунтирование около 14,8 года назад, МПКТ позвоночника была на 13,5% ниже по сравнению с женщинами в постменопаузе, прооперированными на 7 лет раньше [5]. Снижение МПКТ позвоночника на 3% в первые 9 мес после га-

строшунтирования [13] и до 12,85% [57] к концу второго послеоперационного года, а также уменьшение МПКТ в той же области на 4% через 10 лет после БПШ [40] показано и в других работах. При этом снижение МПКТ позвоночника (в первую очередь у женщин) происходило, несмотря на прием препаратов кальция и добавок витамина D [54].

Таким образом, можно заключить, что бариатрические операции и изменения метаболизма кальция тесно взаимосвязаны, поэтому, независимо от типа планируемого бариатрического вмешательства, все пациенты на дооперационном этапе должны быть обследованы на предмет нарушений обмена кальция и витаминов D. Целесообразно определение биохимических параметров крови (общий и свободный кальций, креатинин, мочевины, щелочная фосфатаза, фосфор), 25(ОН)D и ПТГ сыворотки, а также проведение рентгенденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости (или при ограничении по массе тела – предплечья недоминантной руки) [2, 20, 34].

Выявленные изменения (гипокальциемия, дефицит витамина D, ВГПТ, снижение МПКТ) подлежат медикаментозной коррекции. Хирургическое лечение целесообразно на фоне нормализации показателей кальциевого обмена. Так, при обнаружении дефицита витамина D у больных с морбидным ожирением показана терапия нативным витамином D в дозах не менее 2000–7000 МЕ/сут, после достижения оптимального уровня сывороточного 25(ОН)D рекомендуется постоянный прием холекальциферола в дозе от 800 до 1000 МЕ/сут [8–10]. При диагностированном дефиците витамина D в послеоперационном периоде требуются от 50 000 до 100 000 МЕ нативного витамина D в день в течение 1–2 нед, далее – поддерживающая доза от 1000 до 7000 МЕ [2, 20, 34]. При развитии ВГПТ возможно назначение активных метаболитов витамина D (альфакальцидола) в индивидуально подобранных дозах в дополнение к препаратам кальция (2000 мг/сут) и нативного витамина D, которые такие пациенты должны получать постоянно.

Таким образом, всем больным, страдающим морбидным ожирением, планирующим и перенесшим бариатрические операции, необходим тщательный мониторинг состояния кальциевого обмена для предупреждения развития тяжелой костной патологии.

Литература

1. Aasheim E, Hofso D, Hjelmestaeth J et al. Vitamin status in morbidly obese patients: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 362–9.
2. American association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Medical Guidelines for Clinical Practice for the perioperative nutritional, metabolic and non-surgical support of the bariatric surgery patient. *Surg Obes Relat Dis* 2008; 4 (Suppl. 5): S109–84.
3. Arunabh S, Pollak S, Yeh J et al. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 157–61.
4. Atreja A, Abacan C, Licata A. A 51-year-old woman with debilitating cramps 12 years after bariatric surgery. *Clev Clin J Med* 2003; 70: 417–26.
5. Bano G, Rodin D, Pazianas M et al. Reduced bone mineral density after surgical treatment for obesity. *Int J Obes Relat Metab Dis* 1999; 23 (4): 361–5.
6. Bell N, Epstein S, Greene A et al. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 1985; 76: 370–3.
7. Björntorp P, Holm G, Rosmond R. Hypothalamic arousal, insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16 (5): 373–83.
8. Bordelon P, Gbetu M, Langan R. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician* 2009; 80 (8): 841–6.
9. Cannell J, Hollis B. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev* 2008; 13: 6–20.
10. Cannell J, Hollis B, Zasloff M et al. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 107–18.
11. Carlin A, Rao D, Meslemani A et al. Prevalence of vitamin D depletion among morbidly obese patients seeking gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2006; 2: 98–103.
12. Carrasco F, Ruz M, Rojas P et al. Changes in bone mineral density, body composition and adiponectin levels in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obes Surg* 2009; 19: 41–6.

13. Coates P, Fernstrom J, Fernstrom M et al. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (3): 1061–5.
14. Collazo-Clavell M, Jimenez A, Hodgson S et al. Osteomalacia after Roux-en-Y gastric bypass. *Endocrine Practice* 2004; 10: 287–8.
15. Cundy T, Evans M, Kay R et al. Effects of vertical-banded gastroplasty on bone and mineral metabolism in obese patients. *Br J Surg* 1996; 83 (10): 1468–72.
16. Dagogo-Jack S, Tykodi G, Umamabeswaran I. Inhibition of Cortisol Biosynthesis Decreases Circulating Leptin Levels in Obese Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (9): 5333–5.
17. De Prisco C, Levine S. Metabolic bone disease after gastric bypass surgery for obesity. *Am J Med Sci* 2005; 329 (2): 57–60.
18. Dolan K, Hatzifotis M, Newbury L et al. A comparison of laparoscopic adjustable gastric banding and biliopancreatic diversion in superobesity. *Obes Surg* 2004; 14: 165–9.
19. Eddy R. Metabolic bone disease after gastrectomy. *Am J Med* 1971; 50: 442–9.
20. Endocrine and Nutritional Management of the Post-Bariatric Surgery Patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4823–43.
21. Fleischer J, Stein E, Bessler M et al. The decline in hip bone density after gastric bypass surgery is associated with extent of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (10): 3735–40.
22. Freedman D, Ron E, Ballard-Barbash R et al. Body mass index and all-cause mortality in a nationwide US cohort. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 822–9.
23. Gasteyger Cb, Suter M, Gaillard R et al. Nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity often cannot be prevented by standard multivitamin supplementation. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1128–33.
24. Gastrointestinal surgery for severe obesity: NIH Consensus Statement Online 1991; 9 (1): 1–20.
25. Giusti V, Gasteyger C, Suter M et al. Gastric banding induces negative bone remodelling in the absence of secondary hyperparathyroidism: potential role of serum C telopeptides for follow-up. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29 (12): 1429–35.
26. Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Catalán V et al. The bone-adipose axis in obesity and weight loss. *Obes Surg* 2008; 28: 1134–43.
27. Goldner W, O'Dorisio T, Dillon J et al. Severe metabolic bone disease as a long-term complication of obesity surgery. *Obes Surg* 2002; 12: 685–92.
28. Goode L, Brolin R, Chowdbury H et al. Bone and gastric bypass surgery: effects of dietary calcium and vitamin D. *Obes Res* 2004; 12 (1): 40–7.
29. Grey A, Bolland M, Gamble G et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreased bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (4): 1305–10.
30. Guney E, Kisakol G, Ozgen G et al. Effect of weight loss on bone metabolism: comparison of vertical banded gastroplasty and medical intervention. *Obes Surg* 2003; 13 (3): 383–8.
31. Hamoui N, Kim K, Antbone G, Crookes P. The significance of elevated levels of parathyroid hormone in patients with morbid obesity before and after bariatric surgery. *Arch Surg* 2003; 138: 891–7.
32. Haria D, Sibonga J, Taylor H. Hypocalcemia, hypovitaminosis D osteopathy, osteopenia, and secondary hyperparathyroidism 32 years after jejunoileal bypass. *Endocrin Pract* 2005; 11: 335–40.
33. Hofbauer L, Gori F, Riggs B et al. Stimulation of osteoprotegerin Ligand and Inhibition of Osteoprotegerin Production by Glucocorticoids in Human Osteoblastic Lineage Cells: Potential Paracrine Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Endocrinology* 1999; 140 (10): 4382–9.
34. Interdisciplinary European guidelines for surgery for severe (morbid) obesity. *Obes Surg* 2007; 17: 260–70.
35. Johnson J, Maher J, Samuel I et al. Effects of gastric bypass procedures on bone mineral density, calcium, parathyroid hormone, and vitamin D. *J Gastrointest Surg* 2005; 9 (8): 1106–10.
36. Johnson M, Maher J, DeMaria E et al. The Long-term Effects of Gastric Bypass on Vitamin D Metabolism. *Ann Surg* 2006; 243: 701–5.
37. Lagunova Z, Porojnicu A, Lindberg F et al. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Res* 2009; 29 (9): 3713–20.
38. Li X, Jin L, Cui Q et al. Steroid effects on osteogenesis through mesenchymal cell gene expression. *Osteoporos Int* 2005; 16 (1): 101–8.
39. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrin Rev* 2001; 22: 477–501.
40. Marceau P, Biron S, Lebel S et al. Does bone change after biliopancreatic diversion? *J Gastrointest Surg* 2002; 6 (5): 690–8.
41. Mason M, Jalagani H, Vinik A. Metabolic complications of bariatric surgery: diagnosis and management issues. *Gastroenterol Clin N Am* 2005; 34: 25–33.
42. McGill A, Stewart J, Lithander F et al. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nut J* 2008; 7: 4.
43. Newbury L, Dolan K, Hatzifotis M. Calcium and vitamin D depletion and elevated parathyroid hormone following biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2003; 13: 893–5.
44. Ott M, Fanti P, Malluche H et al. Biochemical evidence of metabolic bone disease in women following Roux-Y gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg* 1992; 2 (4): 341–8.
45. Parikh S, Edelman M, Uwaijo G et al. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1196–9.
46. Pereira F, de Castro J, dos Santos J et al. Impact of marked weight loss induced by bariatric surgery on bone mineral density and remodeling. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40 (4): 509–17.
47. Pugnalet N, Giusti V, Suter M et al. Bone metabolism and risk of secondary hyperparathyroidism 12 months after gastric banding in obese premenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Dis* 2003; 27: 110–16.
48. Rask E, Olsson T, Soderberg S et al. Tissue-Specific Dysregulation of Cortisol Metabolism in Human Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (3): 1418–21.
49. Rosen C, Klubanski A. Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. *Am J Med* 2009; 122: 409–14.
50. Sánchez-Hernández J, Ybarra J, Gich I et al. Effects of bariatric surgery on vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: a prospective study. *Obes Surg* 2005; 15: 1389–95.
51. Skroubis G, Sakellapoulos G, Pougouras K et al. Comparison of nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass and after biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2002; 12: 551–8.
52. Soleymanian T, Tejavanija S, Morgan S. Obesity, bariatric surgery, and bone. *Cur Opin Rheumatol* 2011; 23: 396–405.
53. Sul H. Minireview: Pref-1: Role in Adipogenesis and Mesenchymal Cell Fate. *Molecular Endocrinol* 2009; 23 (11): 1717–25.
54. Tsiftsis D, Mylonas P, Mead N et al. Bone mass decreases in morbidly obese women after long limb-biliopancreatic diversion and marked weight loss without secondary hyperparathyroidism. A physiological adaptation to weight loss? *Obes Surg* 2009; 19 (11): 1497–503.
55. Valderas J, Velasco S, Solari S et al. Increase of bone resorption and the parathyroid hormone in postmenopausal women in the long-term after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2009; 19 (8): 1132–8.
56. Villarrasa N, Gomez J, Elio I et al. Evaluation of bone disease in morbidly obese women after gastric bypass and risk factors implicated in bone loss. *Obes Surg* 2009; 19 (7): 860–6.
57. Von Mach M, Stoeckli R, Bilz S et al. Changes in bone mineral content after surgical treatment of morbid obesity. *Metabolism* 2004; 53 (7): 918–21.
58. Williams S, Licata A. Severe metabolic bone disease in a 76-year-old woman thirty-three years after bariatric surgery. *J Clin Densitom* 2008; 11: 459.
59. Worthman J, Matsuoka L, Chen T et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690–3.
60. Youssef Y, Richards W, Sekbar N et al. Risk of secondary hyperparathyroidism after laparoscopic gastric bypass surgery in obese women. *Surg Endosc* 2007; 21: 1393–6.



Основные принципы регуляции энергетического баланса

Т.И.Романцова
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

Масса тела определяется балансом между потреблением энергии и ее расходом. Несмотря на ежедневную вариабельность состава пищи и физических нагрузок, у взрослого здорового человека масса тела остается стабильной на протяжении многих лет. При ожирении поступление энергии превышает ее затраты.

В регуляции энергетического обмена участвуют центральные и периферические механизмы. **Центральный контроль** реализуется с участием эффекторных систем головного мозга (нейропептиды, моноамины, эндоканнабиноиды и др.). **Периферическая регуляция** обеспечивается сигналами, исходящими от гормонов, характеризующих объем жировых депо (лептин, инсулин), ряда других гормонов желудочно-кишечного тракта (глюкагоноподобный пептид-1, грелин и т.д.), нутриентов (глюкоза, свободные жирные кислоты и др.).

Центральная нервная система получает информацию о состоянии энергетического статуса организма от периферических органов с помощью метаболических, эндокринных и нейронных сигналов. На основании анализа поступившей информации формируются адекватные реакции, направленные на обеспечение долгосрочного (поддержание массы тела) и краткосрочного (инициация либо прекращение приема пищи) контроля гомеостаза. В реализации гомеостатических механизмов участвуют прежде всего гипоталамус и ствол, эти регионы мозга тесно взаимодействуют с кортико-лимбическими структурами, обеспечивающими когнитивный, мотивационный и эмоциональный контроль пищевого поведения [1, 2]; рис. 1.

Дугообразные ядра гипоталамуса играют приоритетную роль в интеграции сигналов, регулирующих энергетический гомеостаз. Привилегированность дугообразных ядер в гомеостатическом контроле энергообмена определяется их соседством со срединным возвышением – одним из циркумвентрикулярных органов головного мозга, капилляры которых имеют фенестры (окошки). Наличие фенестр создает идеальные условия для преодоления гематоэнцефалического барьера множеству периферических гормональных сигналов. Дугообразные ядра содержат два дискретных пула нейронов. Один из них продуцирует нейропептид Y (NPY) и агутиподобный белок (АПБ), другой пул клеток – проопиомеланокортин (ПОМК) и кокаин-амфетаминрегулируемый транскрипт (КАРТ). Учитывая, что именно эти группы клеток в первую очередь получают и преобразовывают поступающую с периферии информацию о состоянии энергетического баланса, их относят к нейронам первого порядка.

Нейроны, содержащие NPY и APB, стимулируют прием пищи, т.е. оказывают анаболическое воздействие, в то время как другой пул клеток, содержащий ПОМК и КАРТ, подавляет процессы потребления пищи, т.е. обладает катаболическим эффектом. Обе группы нейронов связаны с паравентрикулярными ядрами, вентромедиальными ядрами, дорсомедиальной, латеральной и перифорникальной областью гипоталамуса, где содержатся нейроны второго порядка, также участвующие в регуляции питания и расхода энергии. ПОМК- и APB-содержащие нейроны дугообразных

ядер прямо или косвенно взаимодействуют с множеством гормонов, нейромедиаторов и нутриентов, вовлеченных в регуляцию энергетического баланса, в том числе с лептином, инсулином, глюкозой, грелином, пептидом YY, NPY, β-эндорфином, эндогенными каннабиноидами, γ-аминомасляной кислотой, орексинами, дофамином, серотонином и т.д. Инсулин и лептин ингибируют активность NPY/APB-содержащих нейронов и стимулируют ПОМК/КАРТ-продуцирующие нейроны, что приводит к подавлению аппетита и снижению массы тела. Грелин повышает аппетит путем блокады ПОМК/КАРТ-нейронов и активации NPY/APB-нейронов [3].

Помимо гипоталамуса, важнейшую роль в гомеостатической регуляции энергообмена играет ствол мозга. Основной структурой ствола, принимающей участие в энергообмене (интерпретации периферических сигналов и дальнейшей их трансляции в гипоталамус), является дорсальный вагусный комплекс. Он включает дорсальные ядра блуждающего нерва, ядра одиночного тракта и заднюю крайнюю область (area postrema). Задняя крайняя область (участок ромбовидной ямки, расположенный кзади и латерально от треугольника блуждающего нерва), как и срединное возвышение, относится к числу циркумвентрикулярных органов. Благодаря неполному гематоэнцефалическому барьеру в этой зоне периферические сигналы насыщения имеют возможность непосредственно поступать в ствол мозга. Кроме того, обширные нейронные связи между стволом и гипоталамическими ядрами обеспечивают альтернативный путь коммуникации циркулирующих сигналов голода и насыщения с гипоталамусом. Нейроанатомическую связь между желудочно-кишечным трактом и мозгом обеспечивает блуждающий нерв, его афферентные волокна передают информацию о состоянии наполнения желудка, уровне гастроинтестинальных гормонов и свободных жирных кислот [4].

Как у животных, так и у человека нейронные структуры, обеспечивающие гомеостатический контроль энергообмена, взаимодействуют с гораздо более объемными и сложно организованными отделами мозга, вовлеченными в когнитивный и эмоциональный контроль аппетита. В целом данный комплекс не только регулирует внутренний обмен, но и обеспечивает адаптацию метаболических потребностей организма к условиям окружающей среды. Например, именно поэтому голодная мышь-полевка в течение длительного времени не покидает нору, вблизи которой охотится лиса. Вкусная пища как один из видов удовольствия является мощным орексигенным стимулом даже при отсутствии истинного дефицита энергии в организме. Чувство удовольствия обеспечивается рядом структур и медиаторных систем головного мозга, формирующих систему награды (reward system) [5]. У человека церебральная система награды включает несколько отделов неокортекса (орбитофронтальная кора, островковая доля коры, поясная извилина), старую лимбическую кору (гиппокамп, миндалины), полосатое тело (прилежащие ядра, бледный шар), гипоталамус (латеральная и перифорникальная зоны), вентральную тегментальную область. Указанные структуры вовлечены в процессы получения удовольствия от фи-

Рис. 1. Структуры мозга, обеспечивающие гомеостатический и гедонистический контроль энергообмена [по A.Hirschberg, с модификацией].

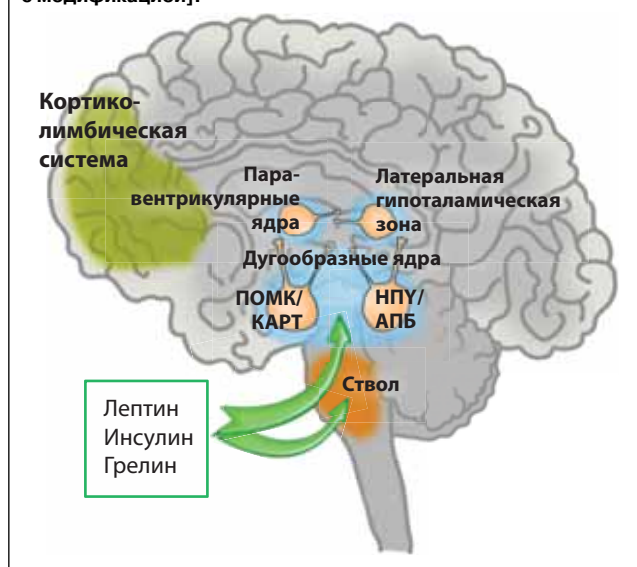


Рис. 2. Механизм действия сибутрамина.



зиологических стимулов, направленных на выживание вида (прием пищи и жидкости, половое поведение), а также являются нейрональным субстратом патологической склонности к азартным играм и наркотической зависимости.

Как полагают исследователи, у большинства больных ожирение в первую очередь связано с употреблением чрезмерного количества вкусной, т.е. сладкой и/или богатой жирами пищи. В основе подобного поведенческого стереотипа лежит дисбаланс между гомеостатическими (направленными на поддержание постоянства внутренней среды) и гедонистическими (направленными на получение удовольствия, наслаждения) сигналами, регулирующими аппетит [6]. Это объясняет необходимость включения медикаментозной терапии в комплексную схему лечения ожирения.

Коррекция ожирения

Фармакотерапия существенно повышает эффективность немедикаментозных методов лечения: способствует более значимому снижению массы тела, профилактике рецидивов, улучшению метаболических показателей, что в конечном итоге предопределяет увеличение приверженности больных лечению. Патогенетическими средствами для лечения ожирения являются препараты центрального действия, которые воздействуют на основные пути регуляции пищевого поведения и не только обеспечивают эффективное снижение массы тела, но и способствуют выработке правильного пищевого поведения.

Центральное действие оказывают препараты, содержащие сибутрамин. **Сибутрамин** – селективный ингибитор обратного захвата нейромедиаторов – серотонина и норадреналина. Первоначально сибутрамин проходил клинические исследования как антидепрессант. В ходе этих исследований было обнаружено его выраженное анорексигенное действие. Благодаря

центральному действию как на гомеостатический, так и гедонистический контроль аппетита сибутрамин способствует нормализации пищевого поведения и выработке правильных пищевых стереотипов [7]. За счет активации β_2 - и β_3 -адренорецепторов сибутрамин усиливает процессы термогенеза и увеличивает расход энергии в организме [8–10]; рис. 2.

Принципиальным свойством сибутрамина является то, что он способствует более раннему наступлению чувства сытости. Человек избавляется от патологической привычки переедать, результатом чего является постепенное и устойчивое снижение массы тела. Как показали исследования, 87% пациентов в дальнейшем придерживаются пищевого поведения, выработанного в процессе терапии сибутрамином.

Комбинированный препарат Редуксин® (сибутрамин + микрокристаллическая целлюлоза) обладает самой широкой собственной доказательной базой по эффективности и безопасности среди всех сибутраминсодержащих препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации.

Лечение Редуксином инициируют с начальной дозы 10 мг, принимаемой однократно утром, независимо от приема пищи. В дальнейшем оценивается эффективность проводимой терапии; если не достигнуто снижение массы тела на 2 кг и более в течение первых 4 нед применения, доза Редуксина увеличивается до 15 мг/сут. Рекомендуется в начале 1-го месяца лечения контролировать частоту сердечных сокращений, артериальное давление каждые 2 нед, в дальнейшем 1 раз в 1–3 мес. Анализ существующих данных свидетельствует, что регулярный прием Редуксина в дозе 10–15 мг позволяет легко и эффективно соблюдать рекомендации врача по низкокалорийному питанию.

Редуксин® в наблюдательных исследованиях

В мае 2013 г. были подведены итоги самой крупномасштабной в мировой практике Всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы мониторинга безопасности применения препарата Редуксин® для снижения массы тела и сохранения достигнутого уменьшения веса при 6-месячном курсе медикаментозной терапии больных с алиментарным ожирением в рутинной клинической практике «Весна» (национальный координатор программы – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии РМАПО А.С.Аметов) [11, 12]. Программа «Весна» проводилась на всей территории РФ и стала самым крупномасштабным в мире наблюдательным исследованием у пациентов с ожирением и избыточной массой тела. Общее число пациентов, включенных в программу, составило 34 719, в программе приняли участие 1520 врачей разных специальностей: эндокринологи, терапевты, гастроэнтерологи, гинекологи, неврологи и кардиологи. В рамках программы проводился мониторинг (контроль) безопасности 6-месячного применения Редуксина, а также оценивалось влияние 6-месячной терапии Редуксином на состояние здоровья и качество жизни пациентов. Основные результаты: применение препарата Редуксин® позволило у 48% пациентов добиться целевого снижения массы тела на 10–14%, 44% пациентов избавились от диагноза «ожирение», а 11,6% пациентов достигли своей идеальной массы тела (рис. 3).

Показано, что снижение массы тела с помощью Редуксина приводит к улучшению показателей жирового и углеводного обмена (7–15%). Пациенты научились контролировать пищевое поведение, что служит гарантией закрепления полученных результатов и обеспечения стабильности снижения массы тела. *Шестимесячный контроль потребления пищи при приеме Редуксина позволил пациентам выработать правильные привычки питания и снизить калорийность суточного рациона.*

Рис. 3. Динамика ИМТ у пациентов до лечения и после 6 мес терапии Редуксином.

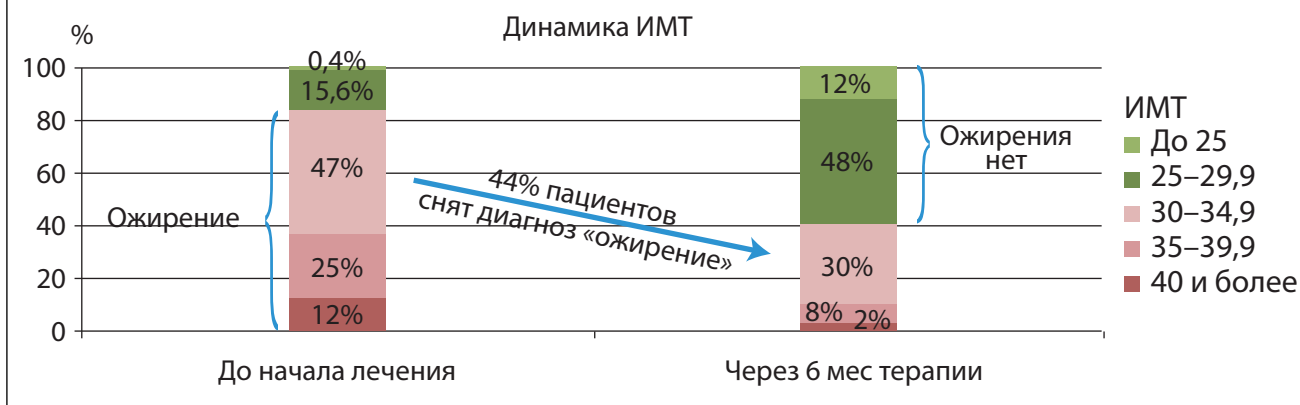
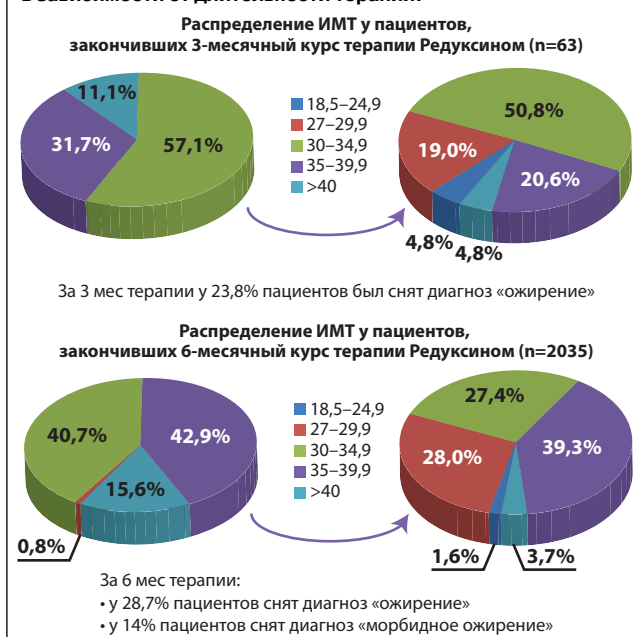


Рис. 4. Распределение пациентов по параметру ИМТ в зависимости от длительности терапии.



Было отмечено, что систематический контроль состояния пациентов с сердечно-сосудистой патологией позволяет избежать возникновения осложнений и добиться положительной динамики показателей (снижение артериального давления и частоты сердечных сокращений). В ходе программы «Весна» частота нежелательных лекарственных явлений составила всего 2,8%, что говорит о благоприятном профиле безопасности препарата Редуксин®. Программа «Весна» стала первым серьезным шагом к управлению и профилактике рисков применения лекарственных препаратов для лечения ожирения и избыточной массы тела [11].

В настоящее время под руководством Эндокринологического научного центра проводится еще более масштабная наблюдательная программа «ПримаВера» (национальный координатор программы – президент Российской академии медицинских наук, академик РАН и РАМН, президент Российской ассоциации эндокринологов И.И.Дедов). Данная программа направлена на внедрение в клиническую практику врачей разных специальностей алгоритма мониторинга эффективности и безопасности терапии ожирения. Реализация данного алгоритма позволяет врачу любой специальности правильно отбирать пациентов, которым показано применение препарата, корректировать дозу в зависимости от результатов лечения и его влияния на сердечно-сосудистую систему, позволяет на ранних сроках отслеживать не ответивших на терапию пациентов, у которых дальнейшее применение Редуксина

может влиять на возрастание сердечно-сосудистых рисков.

Анализируя динамику антропометрических показателей в группах завершивших терапию 2098 пациентов, различавшихся по длительности терапии, необходимо отметить, что пролечившиеся только в течение 3 мес имели изначально более низкую массу тела, меньшие индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии по сравнению с теми, кто прошел полугодовую терапию. В группе 3-месячного лечебного курса преобладали пациенты с ИМТ 30–34,9 (51,7%), тогда как в группе 6-месячного лечебного курса – пациенты с ИМТ 35–39,9 (42,9%). В первой группе динамика снижения ИМТ составила $2,81 \pm 1,0$, т.е. в среднем $7,5 \pm 2,82$ кг, в то время как во второй группе удалось добиться снижения ИМТ на $5,17 \pm 12,22$ ($14,2 \pm 5,81$ кг). При этом у 28,7% пациентов с 6-месячным курсом лечения удалось снять диагноз «ожирение», а 14% пациентов перевести из разряда «морбидное ожирение» в «ожирение 2-й степени» (рис. 4).

Среди пациентов, получавших длительную (более 3 мес) терапию препаратом Редуксин® в дозе 10 мг, у 412 человек из 2035 наблюдался эффект «плато», т.е. остановка в процессе похудения. При этом важно отметить, что у пациентов, не ответивших на терапию Редуксином в течение 3 мес, но продолживших лечение, эффект «плато» проявлялся в 1,7 раза чаще, чем у пациентов, соответствующих критерию ответа на терапию, однако носил временный характер.

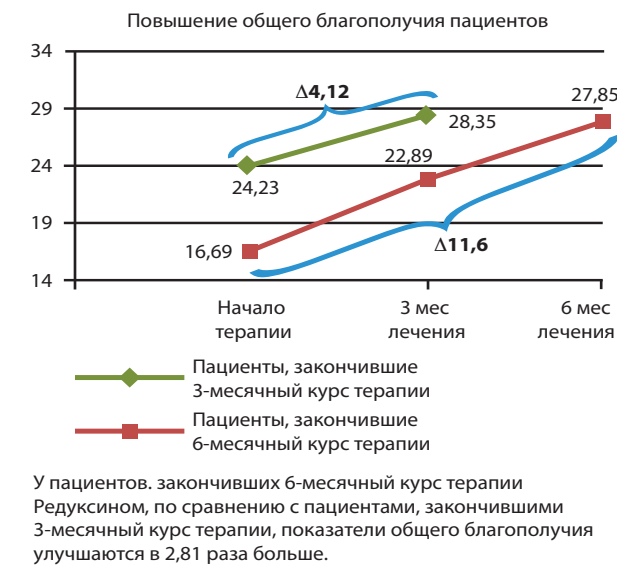
Еще одним параметром контроля рисков терапии, который важно оценивать в рамках длительного (4–6 мес) применения Редуксина, является обратный набор массы тела, т.е. ее увеличение на 3 кг от ранее достигнутой сниженной массы тела. Среди пациентов этой группы, ответивших на терапию (по оценке на 3-й месяц лечения), обратный набор массы тела зарегистрирован лишь в 0,34% случаев. Возможной причиной было отсутствие приверженности пациентов терапии и рекомендациям врача.

Таким образом, можно с уверенностью говорить о целесообразности как минимум 6-месячного курса терапии Редуксином для достижения целевого снижения массы тела на 10–14% от исходного и закрепления полученного результата.

Уменьшение окружности талии после 3 и 6 мес терапии составило $5,85 \pm 3,31$ и $10,35 \pm 6,94$ см соответственно, что может также говорить о пользе более длительной терапии Редуксином для снижения количества висцерального жира и уменьшения факторов риска развития и осложнения сахарного диабета типа 2.

На сегодняшний день очень актуальной остается оценка влияния терапии на качество жизни. В частности, для пациентов с ожирением и сахарным диабетом существует удобный для врача и пациента «Опросник по оценке общего самочувствия и эмоционального благополучия пациентов» (русскоязычная валидиро-

Рис. 5. Изменение оценки общего самочувствия и эмоционального благополучия за время терапии Редуксином.



ванная версия The Well-Being Questionnaire, 12 – Item – W-BQ12). Опросник W-BQ12 был изначально задуман К.Брэдли в 1982 г. как метод оценки степени депрессивного состояния, беспокойства, а также разных аспектов эмоционального благополучия и предназначался для исследования Всемирной организацией здравоохранения новых схем лечения диабета. Прежде всего он был разработан и использован К.Брэдли как психометрический тест в исследовании, изучающем пациентов с сахарным диабетом типа 2. Впоследствии он был валидирован и для пациентов с ожирением.

В рассматриваемых группах уменьшение массы тела и окружности талии было связано со снижением частоты негативных переживаний (согласно шкале негативного благополучия), с повышением активности пациента, уровня эмоционального благополучия, т.е. в конечном итоге качества жизни в целом. При этом у пациентов, закончивших 6-месячный курс терапии Редуксином, наблюдается более выраженное улучшение показателей благополучия и активности по сравнению с пациентами, закончившими 3-месячный курс терапии (рис. 5).

Все пациенты из группы 6-месячного наблюдения продемонстрировали более низкие стартовые показатели по всем параметрам опросника W-BQ12 по сравнению с пациентами из группы 3-месячного наблюдения. Однако различия в стартовых показателях, а также в наблюдаемой динамике изменений говорят о

необходимости расширения изучаемой популяции, а также более продолжительного периода наблюдения.

Таким образом, на основе данных Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера» показано, что шестимесячный курс терапии Редуксином приводит к достижению целевого снижения веса, закреплению правильных привычек питания и улучшает общее самочувствие и эмоциональное благополучие пациентов.

Участие в наблюдательной программе «ПримаВера» и постоянный мониторинг терапии позволяют большему числу врачей обрести опыт успешного применения препаратов центрального действия, а также большему числу пациентов действительно эффективно и безопасно снизить массу тела. В Наблюдательную программу «ПримаВера» вовлечены уже более 3 тыс. врачей и 70 тыс. пациентов, как из лечебных учреждений мегаполисов, так и поселковых больниц на территории всей РФ, что позволяет не только собрать уникальные эпидемиологические данные, но и реализовать принципы активного мониторинга эффективности и безопасности применения Редуксина в существующей клинической практике, что необходимо для создания эффективных стратегий лечения ожирения.

Литература

1. Begg DP, Woods SC. The endocrinology of food intake. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9 (10): 584–97. doi: 10.1038/nrendo.
2. Hirschberg LA. Sex hormones, appetite and eating behaviour in women. *Maturitas* 2012; 71: 248–56.
3. Berthoud H-R. Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: Who's the boss? *Curr Opin Neurobiol* 2011; 21 (6): 888–96.
4. Hussain SS, Bloom SR. The regulation of food intake by the gut-brain axis: implications for obesity. *Int J Obes (Lond)* 2012. doi: 10.1038/ijo.2012.
5. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implication for obesity. *Trends Cogn Sci* 2011; 15 (1): 37–46.
6. Kenny PJ. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. *Neuron* 2011; 69 (4): 664–79.
7. Бутрова С.А., Берковская М.А., Комишова К.А. Опыт применения препарата Редуксин® (Сибутрамин) у больных с метаболическим синдромом. *Ожирение и метаболизм*. 2007; 4: 34–9.
8. Bray GA. Contemporary diagnosis and management of obesity. *MD* 1998; 657.
9. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Ожирение и артериальная гипертензия. *Проблемы женского здоровья*. 2008; 3 (4): 23–33.
10. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Основной подход к фармакотерапии метаболического синдрома. *Cons. Med.* 2006; 8 (5): 54–8.
11. Аметов А.С. Отчет о программе ВЕЧНА. Эффективное лечение ожирения – путь борьбы с эпидемией *Diabetes mellipidus* – Эффективная фармакотерапия. *Эндокринология. Спецвыпуск*. 2013; 7–12.
12. Журавлева М.В. Наблюдательные программы в отечественной клинической практике – объективный метод надежного обеспечения безопасности терапии ожирения. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск*. 2013; 12–6.



Совместное применение Редуксина и комбинированных оральных контрацептивов

Л.С.Сотникова

ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Проблема избыточной массы тела чрезвычайно актуальна для специалистов акушеров-гинекологов. Ведение пациенток с нарушениями менструальной функции, синдромом поликистозных яичников, хронической ановуляцией, эндокринным бесплодием имеет низкую эффективность без тактики по снижению массы тела. С другой стороны, ориентация на деторождение повышает мотивацию пациенток и значительно облегчает гинекологу работу с ними. В настоящее время препаратом выбора для лечения ожирения и формирования правильного пищевого поведения является Редуксин®, содержащий сибутрамин и микрокристаллическую целлюлозу, во время приема которого женщина обязана применять контрацепцию (барьерную или гормональную), так как нет достаточных данных о безопасности препарата для плода. Наступление беременности возможно по окончании приема Редуксина в течение ближайших 2–3 циклов.

По данным Росздравнадзора, зафиксировано 26 случаев наступления беременности на фоне приема Редуксина. Срок беременности на момент постановки диагноза до 8 нед, после чего сразу следовала отмена препарата Редуксин®. Большинство случаев наступления беременности – на фоне установленного диагноза «эндокринное бесплодие», когда пациентки пренебрегали рекомендациями врача о необходимости контрацепции. У 15 женщин беременность закончилась рождением здоровых детей. Еще 9 женщин приняли решение о сохранении беременности, рождение детей ожидается в ближайшее время.

В свете данной статистики совместное назначение Редуксина и комбинированных оральных контрацептивов (КОК) является актуальной потребностью и обязанностью врачей.

Гормональная контрацепция на современном этапе применяется не только для планирования беременности, но и с лечебными целями. Известно, что на фоне приема КОК как побочное явление часто регистрируется прибавка массы тела [1, 2]. Однако на данный момент не выявлено четкой зависимости между комбинацией, дозой этинилэстрадиола и гестагена в составе КОК, способствующей увеличению массы тела. Таким образом, перед гинекологами встает вопрос о выборе такого КОК, при сочетании которого с терапией Редуксином не только отсутствует патологическая прибавка массы тела, но и не снижается эффективность лечения ожирения.

Цель исследования – оценить эффективность терапии ожирения препаратом Редуксин® при совместном применении КОК с дроспиреноном.

В рамках целевой Межведомственной научно-практической программы «Здоровье женщины», совместного проекта СибГМУ, НИИ фармакологии РАМН, НИИ психического здоровья РАМН (руководитель – профессор Л.С.Сотникова) обследованы 90 женщин с нарушением репродуктивной функции и наличием алиментарного ожирения. Средний возраст пациенток в исследовании был $30,4 \pm 0,3$ года. Средний индекс массы тела составил $32 \pm 2,5$ кг/м². С целью снижения массы тела все пациентки принимали препарат Редуксин® в дозе 10 мг/сут в течение 6 мес. Основную группу составили 48 пациенток, принимающие КОК с дроспирено-

ном, а группу сравнения – 42 пациентки, принимающие КОК с прогестином III поколения (гестоден, дезогестрел). Кроме анализа параметров переносимости и безопасности препарата Редуксин®, эффективность терапии оценивалась по степени снижения массы тела и нормализации менструальной функции с восстановлением овуляции в течение 3 мес с момента отмены КОК. Статистический анализ данных осуществлялся при помощи пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft, USA).

При анализе результатов исследования через 6 мес приема препарата Редуксин® у 95,5% пациенток наблюдалось снижение массы тела в рамках 2 кг в месяц, т.е. 10–12 кг за курс терапии ожирения. За период наблюдения из исследования вышли 5 женщин по причине регистрации у них на электрокардиограмме экстрасистол, однако в анамнезе они все имели диагноз «вегетососудистая дистония» (МКБ-10 F45.3). При анализе темпов снижения массы тела и эффективности терапии ожирения препаратом Редуксин® выявлено, что пациентки, принимающие КОК с дроспиреноном, имеют преимущества при сравнении их результатов лечения с результатами лечения пациенток, принимающих КОК с прогестином III поколения. В основной группе средний показатель снижения массы тела составил 2,5 кг в месяц, а в группе сравнения – 1,8 кг в месяц при зарегистрированной однородности выборки клинического материала. При оценке эффективности терапии за 6 мес пациентки основной группы имели снижение массы тела на $14 \pm 2,3$ кг, в то время как у группы сравнения этот показатель был значимо ($p < 0,05$) ниже и составил $8 \pm 1,6$ кг. Это объясняется тем, что КОК с дроспиреноном обеспечивает дополнительное снижение артериального давления, способствуя дополнительному выведению воды из организма. После отмены препарата Редуксин® в течение 3 мес оценивались характер менструального цикла и наличие овуляции методом фолликулометрии при ультразвуковом исследовании органов малого таза и определении уровня прогестерона в сыворотке крови на 22–23-й день цикла. При сравнении конечных показателей статистически значимых отличий в группах пациенток не выявлено, хотя предполагалось, что пациентки с большей потерей массы тела должны иметь лучшие результаты. В данном случае, видимо, требуется более длительное наблюдение при оценке конечных показателей нормальной менструальной и репродуктивной функций. Но необходимо отметить, что для пациенток, у которых в дальнейшем планируется наступление желаемой беременности, прием Редуксина позволит уменьшить сроки ожидания нормализации менструальной функции. Для женщин определенного возраста при отсутствии желаемой первой беременности данный фактор имеет немаловажное значение и делает возможным наступление естественной беременности без использования дорогостоящих способов. Последнее время экстракорпоральное оплодотворение получило большее распространение, при этом многие доктора забывают, что нормализация массы тела у данной категории женщин позволяет решать эту проблему по-другому.

До появления дроспиренона в качестве гестагенного компонента в оральных контрацептивах обычно ис-

пользовали производные 19-нортестостерона или 17- α -гидроксипрогестерона, которые, кроме как к прогестероновым рецепторам, имели также аффинность к альдостероновым и глюкокортикоидным рецепторам, вследствие чего у пациенток имелось такое нежелательное явление, как прибавка массы тела за счет задержки жидкости и повышения аппетита из-за изменения чувствительности к инсулину. Дроспиренон является аналогом спиронолактона, антагонистом рецепторов к альдостерону и препятствует задержке жидкости в организме. Дроспиренон не имеет аффинности к глюкокортикоидным рецепторам и не влияет на углеводный обмен, а имея антиандрогенные эффекты, также не способствует патологической прибавке массы тела [2, 3]. Кроме того, наше исследование показало, что эффективность снижения массы тела при терапии препаратом Редуксин® на фоне приема КОК с дроспиреноном значимо (на 30%) выше, чем на фоне КОК с прогестином III поколения. Таким образом, при лечении алиментарного ожирения необходимо учитывать прием орального контрацептива пациенткой, так как эффективность терапии зависит от качества гестагена в составе КОК. В настоящее время пациентки,

принимающие КОК с дроспиреноном, имеют значимо лучшие показатели эффективности снижения массы тела препаратом Редуксин®.

Выводы

1. Совместный прием КОК и Редуксина возможен.
2. Совместный прием КОК с дроспиреноном и Редуксина имеет ряд преимуществ:
 - помогает женщинам не набирать массу тела при приеме КОК с лечебными целями;
 - приводит к значимому снижению массы тела;
 - значимое снижение массы тела приводит к более раннему восстановлению репродуктивной функции, что важно при планировании в дальнейшем беременности.
3. Рекомендовать КОК на время приема Редуксина женщинам, планирующим желанную беременность.

Литература

1. Прилепская В.Н. *Руководство по контрацепции*. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
2. Guillebaud J. *Contraception Today*. London: Martin Dunitz, 2000.
3. Pettiti DB. *Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives*. Med 2003; 349: 1443.

Современные подходы к диагностике и лечению остеопороза

Е.А.Пигарова, Л.Я.Рожинская

Отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России

Остеопороз является прогрессирующим заболеванием с высокой распространенностью. Основными проявлениями остеопороза служат низкая минеральная плотность кости (МПК) и нарушение архитектоники костной ткани. Серьезную озабоченность при остеопорозе вызывает высокий риск переломов, возникающих без значимой травмы. По статистике каждая третья женщина и каждый пятый мужчина в возрасте старше 50 лет будут иметь по крайней мере один остеопоротический перелом [1]. Переломы, встречающиеся при остеопорозе, делят на позвоночные и внепозвоночные (запястье или бедро). Статистика неумолима – перелом шейки бедра считается по праву наиболее страшным переломом, поскольку ассоциируется с повышенным риском смерти и, как правило, требует длительного пребывания в стационаре, проведения хирургического вмешательства, длительной реабилитационной терапии, а в некоторых случаях и при неуспехе реабилитационных мероприятий – и пожизненной зависимости от посторонней помощи [2]. Переломы позвонков, которые клинически идентифицируются по уменьшению роста пациента (например, сутулость) или компрессии позвонков при рентгенографии в 25% случаев могут не проявляться явной клинической симптоматикой, но также связаны с высокой инвалидизацией пациентов и снижением качества жизни [3].

Риск перелома резко возрастает с увеличением возраста пациентов обоего пола и зависит от двух факторов: механической прочности кости и приложенной силы. Механическая прочность сильно зависит от костной массы; этот параметр представляет собой сочетание размера костей и плотности минералов в единице объема. Общеизвестно, что костная масса индивидуума и риск переломов в дальнейшей жизни зависят от пика, достигнутого во время роста скелета и последующей скорости потери костной массы, как показано на рис. 1 [4].

Пиковая МПК, измеряемая при двухэнергетической рентгеновской денситометрии (dual-energy X-ray absorptiometry – DXA), в области позвоночника достигается примерно к 18–20 годам. Если же измерять МПК с помощью количественной компьютерной томографии, то пиковые значения достигаются несколькими годами спустя [5, 6]. При старении резорбция кости превышает формирование, что приводит к постепенной потере костной массы (см. рис. 1). У мужчин снижение МПК может начинаться уже в возрасте 30–40 лет. Она уменьшается медленно, на 0,5–1% ежегодно, без ускоренной потери МПК, которая наблюдается у женщин после менопаузы (до 3–5% ежегодно). Также в отличие от женщин костные трабекулы у мужчин становятся с возрастом тоньше, но не теряют связи между собой [7, 8].

Факторы риска остеопороза

Остеопороз – это многофакторное заболевание, и многие люди, страдающие остеопорозом, имеют несколько предрасполагающих факторов, в то же время у некоторых пациентов болезнь развивается и при отсутствии известных факторов риска заболевания. На некоторые факторы риска мы можем повлиять, тогда

как изменить другие факторы риска невозможно. Таким образом, так же как и при сердечно-сосудистых заболеваниях, факторы риска остеопороза можно разделить на немодифицируемые и модифицируемые.

Немодифицируемые факторы риска остеопороза:

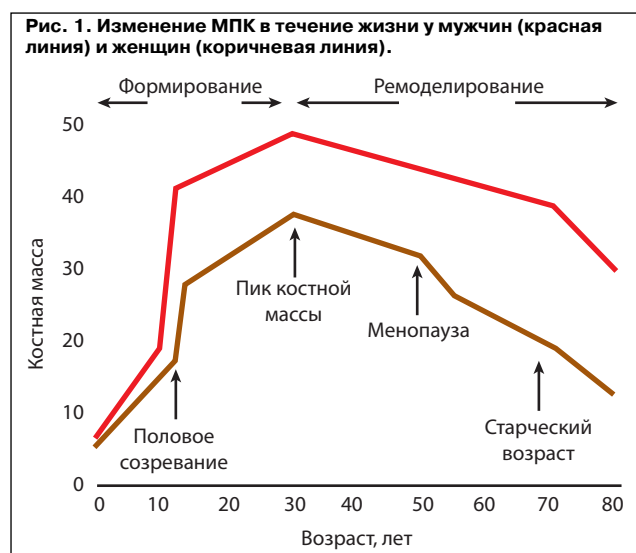
- возраст;
- женский пол;
- белая раса;
- наследственность, отягощенная по остеопорозу.

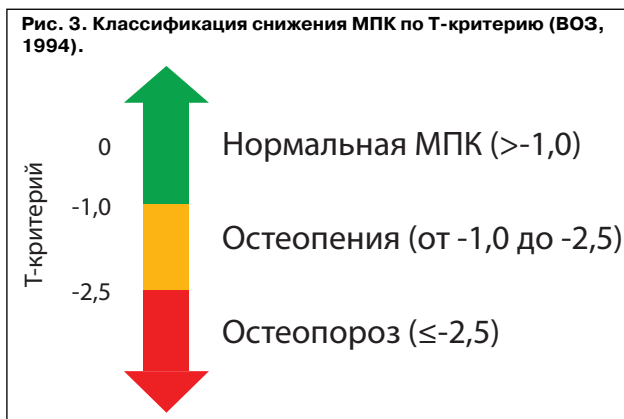
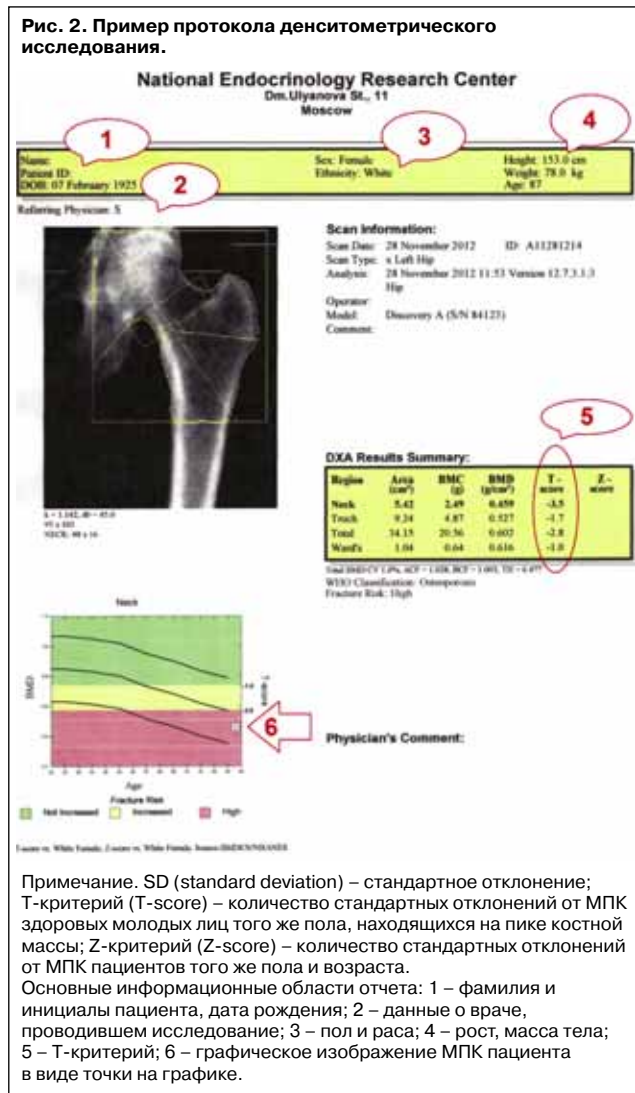
Модифицируемые факторы риска остеопороза:

- вредные привычки (курение, чрезмерное употребление алкоголя);
- низкое потребление кальция с пищей;
- низкий уровень витамина D;
- низкая физическая активность/иммобилизация;
- недостаток половых гормонов (ранняя менопауза, гипогонадизм);
- хронические заболевания, которые влияют на функцию почек, легких, желудка и кишечника, ревматоидный артрит;
- регулярное применение некоторых лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, психотропные, ингибиторы протонной помпы, глитазоны).

Генетические факторы в развитии остеопороза

Исследования на однояйцевых близнецах и в семьях показали, что до 85% различий МПК можно отнести к генетически связанным [9]. Первоначально сканирование генома не показало существенную связь отдельных генов с развитием остеопороза, что может быть обусловлено низкой чувствительностью методики. Но позже были выявлены ассоциации одиночных нуклеотидных замен, или полиморфизмов генов, с низкой МПК; к настоящему же времени известно уже более 56 таких локусов. Многие из этих генов связаны с регулированием гомеостаза костной ткани [10]. Несмотря на успехи в области генетики остеопороза, в данное время не разработано каких-либо надежных методов определения генетической расположенности к этому заболеванию или прогнозирования терапевтического ответа у пациентов.





С учетом этого расспрос пациентов о наличии диагноза или проявлений остеопороза у ближайших родственников представляется очень важным.

Диагностика остеопороза

«Золотым стандартом» диагностики остеопороза является DXA [11]. Исследование может проводиться в трех отделах: поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедренной кости и костях предплечья. Стандартный отчет денситометрии представлен на рис. 2.

В 1994 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) были сформулированы критерии диагностики остеопороза по степени снижения МПК на основании обследования женщин белой расы (рис. 3) [12]. При

Таблица 1. Первичное обследование пациентов при выявлении остеопороза

Анамнез (наличие предшествующих переломов с обязательным выяснением факторов, которые их спровоцировали; уменьшение роста более чем на 4 см в течение жизни)

Физический осмотр (рост, масса тела, наличие кифотических изменений позвоночника, наличие острых болевых синдромов по ходу позвоночника и костей скелета, андрологический статус у мужчин)

Наследственность (наличие остеопоротических переломов и выраженного кифоза у родственников)

Клинический анализ крови

Биохимический анализ крови: кальций (общий и ионизированный), магний, фосфор, креатинин, щелочная фосфатаза, альбумин, общий белок

Биохимический анализ суточной мочи: кальций, фосфор, креатинин

Электрофорез белков, β_2 -микроглобулин – при подозрении на множественную миелому

Гормональный анализ крови: тиреотропный гормон, паратиреоидный гормон (особенно при повышении/снижении кальция крови), при подозрении на гипогонадизм у мужчин (тестостерон, лютеинизирующий гормон, пролактин)

Уровень витамина D в крови в виде депо-формы – 25(OH)D

Денситометрия (DXA) поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и лучевой кости

Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции для выявления структурных изменений/переломов позвонков

снижении МПК на каждое стандартное отклонение (SD) относительный риск переломов увеличивается в 1,5–3 раза. Эти диагностические критерии могут применяться для оценки риска переломов как у женщин в постменопаузе, так и у мужчин старше 50 лет. При наличии низкоэнергетического перелома и снижении МПК до уровня остеопении диагноз остеопороза считается установленным, поскольку сам перелом является прямым подтверждением хрупкости кости [5, 13].

Диагностические критерии ВОЗ не могут быть применены к женщинам до наступления менопаузы, мужчинам до 50 лет и детям. Оценка МПК у данных групп пациентов проводится по Z-критерию. Снижение МПК по Z-критерию до уровня ниже $-2,0$ SD расценивается как «значение ниже ожидаемого диапазона для данного возраста», а выше $-2,0$ SD – как «значение в пределах ожидаемого диапазона для данного возраста». Диагноз остеопороза у данных групп пациентов не должен проводиться только на основании денситометрических критериев, необходимо учитывать наличие коморбидных состояний и низкоэнергетических переломов в анамнезе. При этом к низкоэнергетическим переломам относят переломы, возникшие при минимальной травме – например, падения с высоты своего роста, присаживании на стул, чиханье и др.

Клинические проявления

Остеопороз в отсутствие переломов, как правило, протекает бессимптомно. Пациентов могут беспокоить локальные или диффузные боли в костях, возникающие в ответ на физическую нагрузку или в ночное время суток. Только каждый четвертый компрессионный перелом позвонков при остеопорозе имеет яркую клиническую симптоматику, с которой пациент обращается к врачу [14]. Именно поэтому диагностика остеопороза зачастую происходит в поздние сроки при возникновении инвалидизирующих осложнений. Множественные компрессионные переломы позвонков приводят к формированию выраженного грудного кифоза. Подозрительным на наличие компрессионных переломов позвонков также считается суммарная потеря роста тела от роста в молодом возрасте более 4 см у женщин и 6 см у мужчин.

Таблица 2. Препараты для лечения остеопороза

МНН и торговые названия препаратов	Дозировка	Побочные эффекты	Показания для мужчин	Комментарии	
Антирезорбтивные средства					
Бисфосфонаты					
Алендроновая кислота	Внутрь 70 мг 1 раз в неделю	Раздражение пищевода	Для лечения остеопороза и глюкокортикоид-индуцированного остеопороза у мужчин	Не применять у пациентов с почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин). Не применяют в период активного заболевания и с осторожностью можно применять при наличии язвенной болезни и эрозивного эзофагита в анамнезе.	
Ризедоновая кислота	Внутрь 35 мг 1 раз в неделю		Нет показаний	Нет показаний	Обязательно инструктировать пациентов принимать препарат натощак, запивая полным стаканом столовой воды, находиться в вертикальном положении (сидеть, стоять, ходить) и не принимать пищу и другие препараты в течение 30–60 мин
Ибандоновая кислота	Внутрь 150 мг 1 раз в месяц				Нет показаний
	Внутривенно 3 мг/3 мл 1 раз в 3 мес	Гриппоподобный синдром после первой дозы, остеонекроз нижней челюсти			
Золедроновая кислота	Внутривенно 5 мг ежегодно		Остеопороз у мужчин, профилактика новых переломов бедра у мужчин, глюкокортикоидиндуцированный остеопороз		
Препараты других групп					
Кальцитонин лосося	Интраназально 200 ME	Местные реакции слизистой носа/места введения	Профилактика потери МПК при иммобилизации, гиперкальциемия при онкозаболеваниях	Курсы лечения ограничены длительностью 3 мес	
	Внутривенно, внутримышечно, подкожно 100 ME				
Стронция ранелат	Внутрь, разводя 2 г порошка в 1 стакане воды, ежедневно	Повышен риск тромбозов, аллергических кожных реакций	Остеопороз у мужчин	Не применяется при хронической почечной недостаточности, венозных тромбоэмболических заболеваний в анамнезе	
Деносумаб	Подкожно 60 мг каждые 6 мес	Повышенная частота инфекций, экзема, дерматит, остеонекроз нижней челюсти	Остеопороз у мужчин	Гипокальциемия и дефицит витамина D должны быть скорректированы до назначения препарата	
Анаболические средства					
Терипаратид	Подкожно 20 мкг/сут	Головокружение, тошнота, сердцебиения	Лечение остеопороза у мужчин с высоким риском переломов	Максимальная продолжительность лечения в течение жизни человека ограничена 2 годами. Противопоказан пациентам, имеющим онкозаболевания костей в анамнезе, болезнь Педжета, гиперкальциемию или получавшим лучевую терапию на область костей	
Примечание. МНН – международное непатентованное название.					

Наиболее частыми локализациями переломов при остеопорозе являются бедренная кость, позвоночник, кости предплечья [15, 16].

Обследование при остеопорозе

Наличие переломов и денситометрическое обследование позволяют диагностировать остеопороз, но не дают представления о его причинах и механизмах развития. В то же время выявление субклинических переломов при рентгенографии позвоночника в боковой проекции может повлиять на оценку вероятности риска переломов и принятие решения о проведении медикаментозного лечения. Дальнейшее обследование (табл. 1) настоятельно рекомендовано также для исключения вторичных причин остеопороза, особенно

при выявлении Z-критерия ниже -2,0 SD (на 2 SD ниже возрастной нормы) при проведении костной денситометрии.

Лечение

Решение, касающееся назначения специфического медикаментозного лечения при остеопорозе, должно основываться на абсолютном риске переломов, поскольку целью лечения и является именно предотвратить переломы. Выраженность снижения МПК является ключевым фактором в процессе принятия данного решения, но в некоторых особых случаях может быть дополнена риском переломов.

Фармакологическая терапия показана следующим группам пациентов:

- при Т-критерии в области шейки бедра или позвоночника от -2,5 SD и менее;
- при наличии низкотравматического перелома бедра или позвоночника (один случившийся перелом связан с повышенным риском дальнейших переломов);
- при Т-критерии в области шейки бедра или позвоночника от -1,0 SD до -2,4 SD **в сочетании** с 10-летним риском перелома бедра от 3% и выше или общего риска переломов от 20% и выше, рассчитанных по калькулятору риска переломов FRAX (www.shef.ac.uk/FRAX/) [13].

Медикаментозное лечение

По основному механизму воздействия на костную ткань антиостеопоротические препараты делятся на две группы: подавляющие разрушение костной ткани (антирезорбтивные средства) и стимулирующие образование костной ткани (анаболические средства). Сейчас на фармацевтическом рынке России имеется более семи разных лекарственных препаратов для лечения остеопороза, большинство из них разрешено для применения у мужчин (табл. 2).

Бисфосфонаты являются наиболее часто используемой группой препаратов для лечения остеопороза. Алендронат (или алендроновая кислота) является признанным «золотым стандартом» лечения остеопороза и применяется как эталонная терапия в исследованиях препаратов антиостеопоротической терапии. Алендронат, как и другие бисфосфонаты, является структурным аналогом пирофосфата – одного из важных компонентов костной ткани, и проявляет выраженную тропность к костной ткани. При поглощении бисфосфонатов клетками костной ткани, отвечающими за резорбцию, – остеокластами, происходит их гибель, что резко снижает темпы разрушения костной ткани и способствует ее естественному восстановлению [17].

Алендронат в 1995 г. был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств США (Food and Drug Administration, FDA) и с конца 1990-х годов с успехом применяется в России для лечения и профилактики постменопаузального остеопороза, для коррекции снижения костной массы у мужчин, лечения остеопороза, вызванного глюкокортикоидами, и болезни Педжета у женщин и мужчин.

Эффективность алендроната по снижению риска позвоночных и периферических переломов была доказана в исследовании III фазы FIT (Fracture Intervention Trial – международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование), в котором препарат показал снижение частоты позвоночных переломов на 44–47% и переломов бедра на 55% [16, 18].

На сегодняшний день в России зарегистрировано несколько оригинальных бисфосфонатов, различающихся по способу и кратности введения (см. табл. 2). Объединяющим фактором оригинальных препаратов является их высокая стоимость, что делает их малодоступными для пациентов с ограниченными материальными возможностями, прежде всего для пенсионеров, которые составляют большую долю пациентов с остеопорозом. Поскольку механизмы развития заболевания требуют длительного и непрерывного курса лечения – не менее 3–5 лет, вопросы приверженности лечению вследствие экономических причин встают очень остро. Ведь слабая приверженность терапии сопряжена со снижением эффективности лечения, а комплаентность менее 50% приравнивается к отсутствию лечения вообще [19, 20]. При этом необходимо отметить, что 35,8% случаев самостоятельной отмены препаратов лечения остеопороза связано именно с высокой стоимостью [21]. Преимущество применения алендроната у пациентов с остеопорозом – наличие генериче-

Таблица 3. Общие рекомендации по профилактике остеопороза и изменению образа жизни при его развитии [24, 25]

Адекватное потребление кальция (1200–1500 мг в день из всех источников) с помощью диеты, пищевых добавок или того и другого.

Адекватное потребление витамина D (800–2000 МЕ в день; целевой уровень сывороточного 25(OH) витамина D 30 нг/мл и более, или 75 нмоль/л).

Силовые тренировки, включающие упражнения на сопротивление, применение разных весов, в том числе массы тела собственного тела, для повышения мышечной массы, силы и баланса (по крайней мере 3 раза в неделю).

Отказ от курения.

Отказ от чрезмерного употребления алкоголя (более 0,5 л пива, 200 мл вина или 60 мл крепких спиртных напитков в день).

Минимизировать прием лекарственных препаратов, влияющих на баланс, быстроту реакции и силу мышц.

Профилактика падений:

- организация «безопасного» дома (хорошее освещение, удобная домашняя обувь, убрать половики и другие предметы, о которые можно споткнуться, надежные поручни и др.);

- коррекция зрения (очки);

- улучшение баланса (упражнения лечебной физической культуры, использование трости и ходунков).

ских препаратов, доказавших свою фармакокинетическую и фармакодинамическую эффективность; к такому относится препарат Фороза (Сандоз, Швейцария) [16]. Сравнительный анализ стоимости терапии разными препаратами для профилактики остеопоротических переломов в России (с использованием базы IMS за I квартал 2010 г.) показал, что стоимость лечения доступна при использовании препарата Фороза, это наиболее выражено при использовании упаковки, рассчитанной на 2 и 3 мес лечения (8 и 12 таблеток соответственно) [16].

Современный подход к лечению остеопороза можно представить в виде следующего алгоритма. Прежде всего, назначаются препараты **пероральных бисфосфонатов**. Пациентов необходимо ориентировать на длительное лечение не менее 2–3 лет. Как правило, через 1–2 года проводится оценка эффективности лечения по динамике МПК при денситометрии, возможно также определение уровней маркеров костной резорбции исходно и на фоне лечения [22]. При отсутствии эффективности (см. ниже) и исключении нарушения комплаентности и правильности приема применяемых препаратов проводится замена пероральных бисфосфонатов на **внутривенные бисфосфонаты или деносуаб**. При неэффективности последних рекомендуется применение препарата анаболического действия **терипаратида** [22, 23].

Клиническая оценка ответа на антиостеопоротическое лечение

У пациентов, получающих антирезорбтивное лечение, у которых в течение 1 года не было новых переломов, МПК повысилась и маркеры костной резорбции снизились, наиболее вероятно, что риск переломов уменьшен и лечение должно быть продолжено. Если не все критерии ответа на лечение выполнены в течение 1 года от начала лечения, необходимо рассмотреть вопрос о коррекции лечения. Наиболее частыми причинами отсутствия должного ответа на лечение являются низкая комплаентность и наличие вторичных причин остеопороза. Если эти факторы исключены, то изменить лечение рекомендуется в следующих случаях [22, 23]:

- наличие двух или более остеопоротических переломов;
- наличие одного остеопоротического перелома и повышение маркеров костной резорбции исходно и без значимого снижения во время лечения;

- наличие одного остеопоротического перелома и значимого снижения МПК;
- отсутствие значимого снижения маркеров костной резорбции в сыворотке крови и значимое снижение МПК.

При оценке эффективности лечения необходимо также учитывать следующие факторы [22, 23]:

- В качестве остеопоротических переломов не рассматриваются переломы кисти, черепа, пальцев, стопы и лодыжки.
- Общее снижение МПК должно быть от 5% и более, по крайней мере в двух последовательных измерениях МПК в поясничном отделе позвоночника, или от 4% и более при измерении в области проксимального отдела бедренной кости.
- Отсутствие снижения маркеров костной резорбции на 25% и более по сравнению с исходными уровнями через 6 мес лечения. При антирезорбтивном лечении, если базовые уровни маркеров неизвестны, положительным ответом считается снижение ниже среднего значения для молодых здоровых взрослых. Предполагается, что реакции ответа на антиостеопоротическое лечение схожи между мужчинами и женщинами.
- Так как падения являются важной движущей силой переломов, риск падений должен всегда приниматься во внимание при анализе ответа на лечение.

Немедикаментозное лечение

Вклад немедикаментозного лечения не должен недооцениваться в комплексном подходе к терапии остеопороза. Общие меры профилактики и здорового образа жизни, представленные в табл. 3, улучшают качество костной ткани, повышают эффективность медикаментозного лечения и применимы для всех пациентов с остеопорозом.

Таким образом, остеопороз является одной из важных проблем современного здравоохранения, требующей применения современных подходов к диагностике и лечению, важной характеристикой которых, напрямую связанной с эффективностью данных мероприятий, является доступность и экономичность. Современные препараты терапии остеопороза позволяют проводить успешное лечение данного заболевания и профилактику переломов.

Литература

1. Osteoporosis Facts and Statistics. URL: http://www.osteoporosis.ca/index.php/ci_id/8867/la_id/1.htm
2. Wiktorowicz ME, Goeree R, Papaioannou A et al. Economic implications of hip fracture: health service use, institutional care and cost in Canada. *Osteoporos Int* 2001; 12: 271–8. Doi: 10.1007/s001980170116.
3. Cauley JA, Hochberg MC, Lui LY et al. Long-term risk of incident vertebral fractures. *JAMA* 2007; 298: 2761–7. Doi: 10.1001/jama.298.23.2761.

4. Dennison E, Cole Z, Cooper C. Diagnosis and epidemiology of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 456–61.
5. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP et al. Endocrine Society. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (6): 1802–22.
6. Ward KA, Roberts SA, Adams JE, Mughal MZ. Bone geometry and density in the skeleton of pre-pubertal gymnasts and school children. *Bone* 2005; 36 (6): 1012–8.
7. Rao SS, Budhwar N, Ashfaq A. Osteoporosis in men. *Am Fam Physician* 2010; 82 (5): 503–8.
8. Ebeling PR. Osteoporosis in Men. *N Engl J Med* 2008; 358: 1474–82.
9. Das S, Crockett JC. Osteoporosis – a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug Des Devel Ther* 2013; 31 (7): 435–48. Doi: 10.2147/DDDT.S31504.
10. Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev* 2010; 31 (5): 629–62.
11. Melton 3rd LJ, Atkinson EJ, O'Connor MK et al. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1915–23.
12. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994; 4 (6): 368–81.
13. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2008.
14. Lewiecki EM, Bilezikian JP, Bonewald L et al. Osteoporosis Update: Proceedings of the 2013 Santa Fe Bone Symposium. *J Clin Densitom*. 2014 Mar 7. Pii: S1094-6950(13)00214-X. Doi: 10.1016/j.jocd.2013.11.006.
15. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 2008; 29 (4): 441–64.
16. Скрипникова ИА, Рожинская ЛЯ. Применение дженериков – способ повышения приверженности лечению остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2010; 3: 37–41.
17. Рожинская ЛЯ, Дзеранова ЛК, Марова ЕИ. и др. Результаты лечения постменопаузального остеопороза бисфосфонатом фосамаксом (алендронатом). *Остеопороз и остеопатии*. 1998; 2: 28–32.
18. Black DM, Cummings SR, Karpp DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535–41.
19. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H et al. Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture type: results from an analysis of 101,038 new bisphosphonate users. *J Bone Miner Res* 2008; 23 (9): 1435–41.
20. Siris ES, Harris ST, Rosen CL et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clinic Proc* 2006; 81: 1013–22.
21. Лялина ВВ, Мылов НМ, Дмитриева ЕГ. и др. Изучение переносимости алендроната 70 мг в неделю и причин отмены лечения у больных постменопаузальным остеопорозом в условиях реальной клинической практики. *Остеопороз и остеопатии*. 2007; 3: 31–5.
22. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D et al. IOF CSA Inadequate Responders Working Group. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23 (12): 2769–74. Doi: 10.1007/s00198-012-2093-8. Epub 2012 Jul 27.
23. Cairoli E, Eller-Vainicher C, Olivieri FM et al. Factors associated with bisphosphonate treatment failure in postmenopausal women with primary osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25 (4): 1401–10. Doi: 10.1007/s00198-014-2619-3. Epub 2014 Feb 8.
24. Плещева АВ, Пузарова ЕА, Дзеранова ЛК. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. *Ожирение и метаболизм*. 2012; 2: 33–42.
25. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 1911–30.



Гипогонадизм у мужчин с ожирением: современные подходы к терапии

Лекция для врачей

По материалам Post Graduate International School of Men's Health (Гент, Бельгия, 2014)

Е.А.Трошина

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России

Избыточная масса тела и ожирение по сути – излишние жировые отложения, которые могут нанести существенный ущерб здоровью, а метаболический синдром – совокупность заболеваний и разных патологических состояний, ключевыми элементами которого являются висцеральное ожирение, гипертония, дислипидемия и инсулинорезистентность. Наличие этих факторов увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД) типа 2. Исследования последних лет показали, что у пациентов с метаболическим синдромом и ожирением уровни тестостерона, как правило, ниже популяционных. В то же время низкий уровень тестостерона может быть и предиктором развития метаболического синдрома с течением времени.

По данным современной статистики, метаболический синдром имеется у 15–30% взрослого населения, причем основную группу риска развития метаболического синдрома составляют люди с ожирением, в первую очередь абдоминальным. Абдоминальное ожирение у мужчин – доказанный фактор гипогонадизма. У мужчин уровень тестостерона может снижаться из-за ингибирующего влияния аденокортикотропного гормона на гонадолиберин в условиях хронического стресса, а низкий уровень тестостерона может способствовать развитию инсулинорезистентности, избыточному отложению жира и развитию ожирения. По своему химическому составу тестостерон является анаболическим стероидом. Пик продукции тестостерона приходится на 25–30 лет жизни мужчины, далее его уровень постепенно снижается, примерно на 1–2% за год.

В последние годы все чаще дискутируется вопрос о возможности включения гипогонадизма в состав компонентов метаболического синдрома. Хорошо известно, что в жировой ткани присутствует фермент ароматаза (изоформа цитохрома P-450), под влиянием которой происходит конверсия андрогенов (андростендиона и тестостерона) в эстрогены (эстрон и эстрадиол). С увеличением массы жировой ткани концентрация циркулирующих эстрогенов возрастает. Кроме того, при ожирении уменьшается продукция глобулина, связывающего половые стероиды, что обуславливает повышение уровня активных свободных фракций эстрона и эстрадиола. Причина в том, что именно в жировой ткани происходит процесс преобразования мужских половых гормонов тестостерона и андростендиона в женские, эстрон и эстрадиол. А это приводит к снижению уровня половых гормонов и в крови. На уровень тестостерона оказывает влияние и уровень лептина.

В целом гипогонадизм у мужчин характеризуется недостаточностью яичек, что выражается в снижении уровня тестостерона в крови и в определенных клинических проявлениях. Выделяют первичный (гипергонадотропный), вторичный (гипогонадотропный) и нормогонадотропный гипогонадизм. Гипергонадотропный и нормогонадотропный гипогонадизм – яв-

ление достаточно частое у пациентов с метаболическим синдромом, ожирением, депрессией, сексуальной дисфункцией, остеопорозом. Доказано, что окружность талии может быть одним из независимых маркеров низкого уровня тестостерона. Хотя для классификации ожирения и избыточной массы тела чаще всего используют индекс массы тела (отношение массы тела к росту), данный показатель следует считать приблизительным критерием, так как он может не соответствовать одинаковой степени упитанности у разных индивидуумов. Существует классификация по признаку распределения жира, которая была предложена в 1956 г. и модифицирована в 1974 г. J.Vague. Согласно ей различают 2 типа ожирения: андроидное и гиноидное, которые, как уже было сказано, различаются по характеру распределения жира. По характеру распределения жировой ткани выделяются «верхний тип» (центральное, абдоминальное, андроидное), «нижний тип» (ягодично-бедренное, гиноидное) и промежуточная форма.

Абдоминальное ожирение более характерно для мужчин, у женщин данный тип ожирения более часто встречается в постменопаузе. Ожирение верхней половины туловища (грудь, живот, талия) представляет большую угрозу здоровью пациента. При увеличении окружности талии более 102 см у мужчин и более 88 см – у женщин и отношения окружности талии к окружности бедер более 1,0 у мужчин и более 0,85 – у женщин очень высок риск СД, ишемической болезни сердца, инсульта. В свою очередь наличие гипогонадизма у мужчин следует заподозрить при окружности талии более 94 см.

Избыточное отложение жира в абдоминальной области, преимущественно за счет висцерального типа жира, сопряжено как с повышенными рисками кардиометаболических осложнений, так и прогрессирующим гипогонадизмом (J.Svartberg и соавт., 2004); рис. 1 [1].

Итак, гипогонадизм у мужчин при ожирении формируется из-за нарушения метаболизма половых гормонов. Когда пациент с ожирением не имеет (или практически не имеет) жалоб на нарушения половой функ-

Рис. 1. Уровень тестостерона снижается по мере увеличения окружности талии.

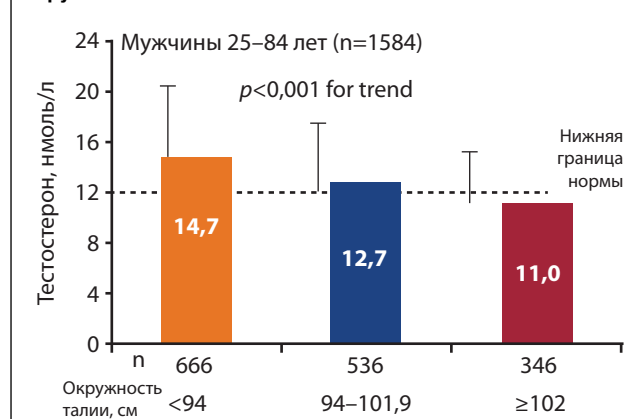


Рис. 2. Влияние снижения массы тела на уровень тестостерона.

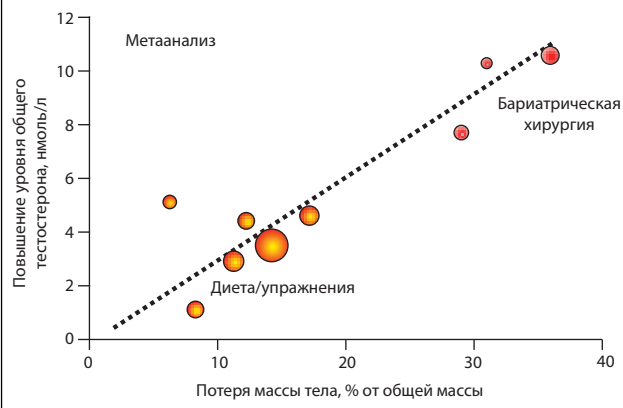
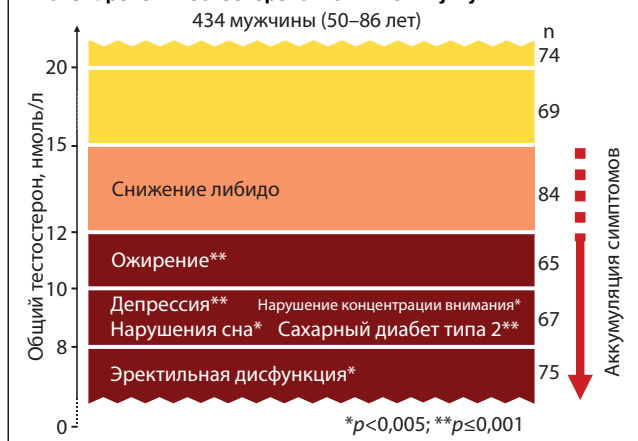


Рис. 3. Уровень тестостерона и симптомы у мужчин.



ции и лабораторные показатели уровня тестостерона составляют более 12,1 нмоль/л, назначать лечение препаратами андрогенов нет необходимости. Следует начинать лечение собственно ожирения как фактора риска развития гипогонадизма путем модификации образа жизни, питания и т.д. Снижение массы тела приведет к снижению риска развития гипогонадизма. Это крайне важный постулат, поскольку лечение андрогенами направлено на устранение гипогонадизма и его осложнений, но не на лечение ожирения как возможной причины гипогонадизма! Метаанализ влияния снижения массы тела на уровень тестостерона (M.Grossmann и соавт., 2011) [2] прекрасно иллюстрирует изложенное (рис. 2).

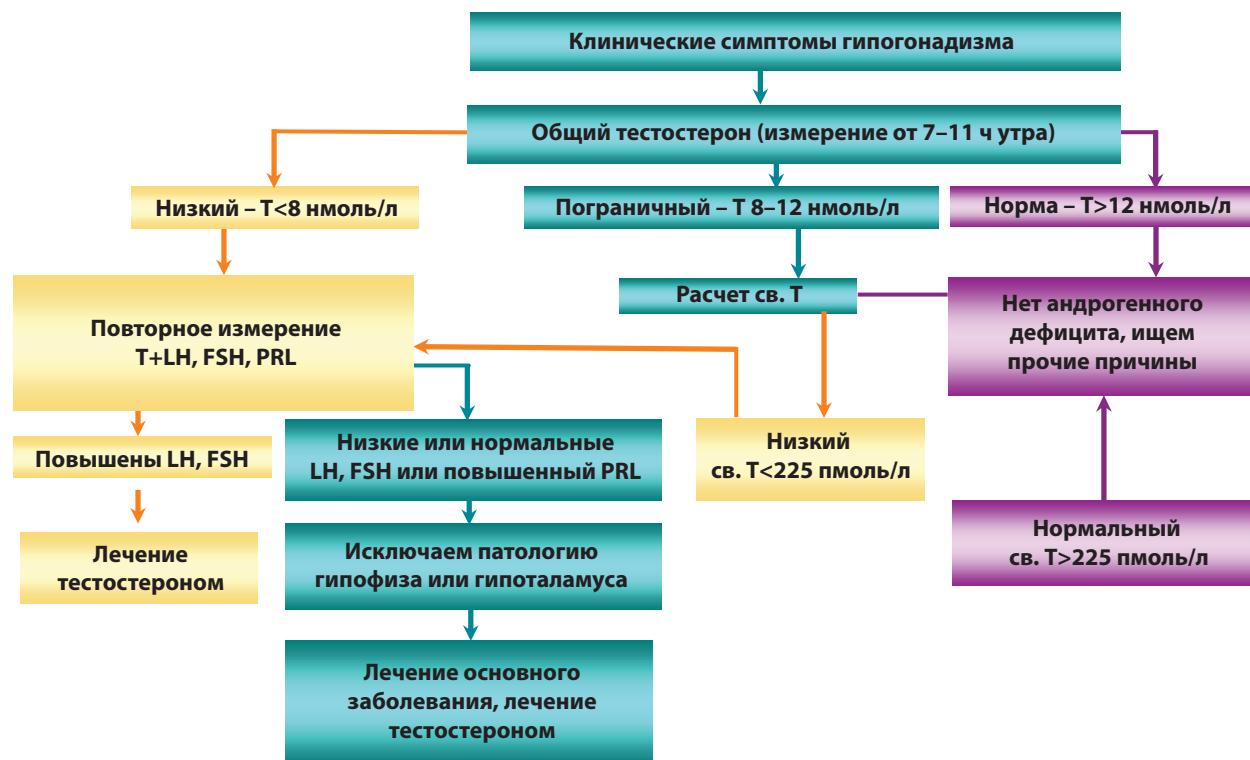
Целями лечения ожирения являются снижение массы тела до такого уровня, при котором достигается максимально возможное уменьшение риска для здоровья и улучшение течения заболеваний, ассоциированных с ожирением, поддержание достигнутого результата.

Однако следует сказать и о том, что у мужчин по мере прогрессирующего снижения тестостерона прослеживается определенная аккумуляция клинических симптомов, которая может стать основанием для своевременного назначения терапии андрогенами, в том числе при существующем ожирении (M.Zitzmann и соавт., 2006); рис. 3 [3]. Данная терапия способствует нивелированию многих клинически негативных проявлений на фоне восполнения тестостерона.

Согласно последним клиническим рекомендациям Европейского общества урологов (2012 г., <http://www.uroweb.org>) заместительная терапия препаратами тестостерона требуется тогда, когда снижение уровня тестостерона сопровождается клиническими проявлениями гипогонадизма.

По сути, лечение гипогонадизма при ожирении аналогично таковому при возрастном андрогенном дефи-

Рис. 4. Алгоритм диагностики и лечения гипогонадизма у мужчин.



Примечание. Т – общий тестостерон; LH – лютеинизирующий гормон; FSH – фолликулостимулирующий гормон; PRL – пролактин; св. Т – свободный тестостерон.

ците. Алгоритм последовательности действий в отношении его диагностики и лечения представлен на рис. 4 (Wang и соавт. 2009) [4].

В соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества урологов терапию препаратами тестостерона следует начинать с лекарственных форм короткого действия, например, тестостерона в виде трансдермального геля (Андрогель). Такой подход имеет ряд преимуществ. Во-первых, повышение уровня тестостерона в плазме до средненормальных величин происходит в течение 1–2 ч после нанесения геля на кожу. Во-вторых, при применении короткодействующих форм при инициации заместительной терапии тестостероном и врач, и пациент могут оценить как эффективность, так и переносимость терапии. В-третьих, в случае возникновения нежелательных реакций плазматические концентрации тестостерона приходят к базовым показателям (т.е. уровням тестостерона до начала терапии) в течение 48–72 ч после последнего нанесения геля.

Пациенты, которым назначена терапия андрогенами, должны динамически наблюдаться с обязательным прохождением определенных клинических и лабораторных исследований в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества урологов. В частности, можно выделить следующие исследования:

1. Мониторинг концентрации тестостерона. После начала терапии первое контрольное измерение проводится через 3 и 6 мес. Если показатели тестостерона в плазме находятся в пределах физиологических значений и корректировка дозы не требуется, то последующие контрольные измерения проводятся 1 раз в год.

2. Мониторинг показателей гематокрита. Необходимо оценить базовые показатели, контрольные измерения через 3 и 6 мес, далее ежегодно. При увеличении показателей гематокрита стоит уменьшить дозу тестостерона. Приостановить терапию необходимо при значениях гематокрита более 54%, исключить гипо-

Критерии гипогонадизма и индикаторы необходимости в заместительной терапии тестостероном

- Общий тестостерон менее 12,1 нмоль/л или свободный тестостерон менее 243 пмоль/л

А также:

- снижение либидо
- депрессия
- метаболические расстройства, ожирение, сахарный диабет типа 2

ксию/ночное апноэ. Возобновить терапию можно на меньших дозах после возвращения показателей гематокрита к нормальным величинам.

3. Мониторинг состояния предстательной железы. Осуществляется посредством измерения простатоспецифического антигена (ПСА). Необходимо оценить базовые показатели, контрольные измерения через 3 и 6 мес, далее ежегодно. Данный мониторинг показан всем мужчинам старше 40 лет с базовыми показателями ПСА > 0,6 нг/мл.

4. Мониторинг минеральной плотности кости (МПК). Проводится только у пациентов с нарушениями МПК до инициации терапии тестостероном. Необходимо оценить базовые показатели, контрольные измерения через 3 и 6 мес, далее ежегодно. Стоит отметить, что по результатам нескольких исследований заместительная терапия тестостероном способствует значительному улучшению показателей МПК уже через 1 год лечения.

5. Рутинный скрининг на возможные кардиоваскулярные осложнения не рекомендован.

6. Параллельно проводится оценка эффективности терапии, т.е. оценка динамики симптомов гипогонадизма.

При применении гелевых форм тестостерона в ходе клинических исследований у пациентов отмечалось положительное влияние на либидо, сексуальную активность, настроение, состав тела (снижение количе-

ства жировой и увеличение мышечной ткани), силу мышц, МПК, симптомы метаболического синдрома (ожирение) и др.

Учитывая рекомендации Европейского общества урологов и результаты значительного числа клинических исследований, трансдермальные формы тестостерона являются препаратами выбора при инициации заместительной терапии при гипогонадизме, а с учетом профиля их безопасности и эффективности, удобства применения пациентами, данную группу препаратов можно рекомендовать для длительного применения.

PS

В «Asian Journal of Andrology» (январь 2014) [5] опубликован систематический обзор с метаанализом рандомизированных клинических исследований относительно метаболических эффектов в ходе заместительной терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом и СД типа 2. Авторы отметили, что заместительная терапия тестостероном может способствовать улучшению контроля гликемии и снижению уровня триглицеридов у данной группы пациентов.

В обзор включено 5 рандомизированных клинических исследований с участием 351 пациента. Среднее время наблюдения за пациентами составило 6,5 мес, что соответствует критериям достоверности анализи-

руемых данных.

В результате метаанализа данных исследований авторы отметили, что на фоне заместительной терапии тестостероном у пациентов с гипогонадизмом и СД типа 2 снижаются:

- уровень глюкозы плазмы натощак;
- уровень инсулина в сыворотке крови натощак;
- уровень гликированного гемоглобина;
- уровень триглицеридов.

Литература

1. Svarthberg J et al. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 657–63.
2. Grossmann M et al. Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (8): 2341–53.
3. Zitzmann M et al. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4335–43.
4. Wang et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2009; 12 (1): 5–12.
5. Cai X, Tian Y, Wu T et al. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Asian J Androl* 2013.
6. Савельева Л.В., Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Фадеев В.В. Нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением. *Ожирение и метаболизм*. 2009; 3.
7. Post Graduate International School of Men's Health (PRISM) <http://www.prismhealthonline.com>

