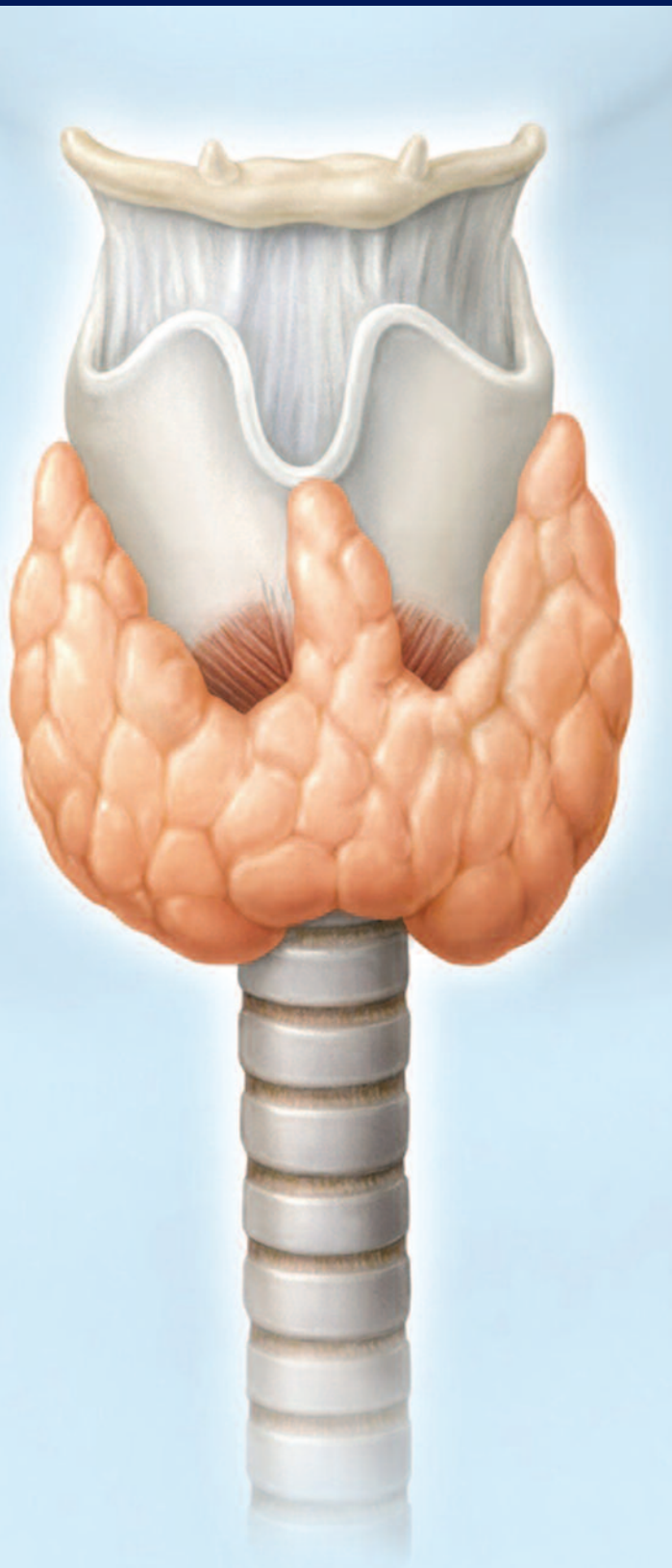


CONSILIUM MEDICUM

Том 18, №4, 2016

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGY

Клинические рекомендации
Российской ассоциации эндокринологов
по диагностике и лечебно-профилактическим
мероприятиям при врожденной дисфункции
коры надпочечников у пациентов во взрослом
возрасте

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4
при лечении сахарного диабета типа 2

Гликемический контроль у пациентов
с сахарным диабетом типа 2

Кардиальная автономная полиневропатия

Клинические особенности пролиферативного
процесса у пациентов с диабетической
ретинопатией

Циркадная модель регуляции углеводного
обмена в норме

Диагностика нейроэндокринных опухолей

Дефицит витамина D: причина или следствие
ожирения?

Психологическое сопровождение пациентов
до и после выполнения бариатрических
операций

О роли нейроэндокринных нарушений
в патогенезе когнитивной дисфункции
при депрессивных состояниях

CONSIPIUM MEDICUM

2016 г., Том 18, №4
2016, VOL. 18, NO. 4

Главный редактор номера:

Д-р мед наук, проф., чл.-кор. РАН М.В. Шестакова
Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD

Главный редактор журнала: БА.Филимонов

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) Рег. номер: ПИ №ФС77-63969.

Общий тираж 5 5 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.

Информация для авторов на сайте www.hmp.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. 2016 г.

Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.

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

**«Объединённая редакция»
«Ob'edinyonnaya redaktsia»**

Адрес: 123592, Москва,
ул. Кулакова, д. 20, стр. 1А

Телефон/факс:
+7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hmp.ru

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



объединённая
редакция

**ММА «МедиаМедика»
ММА «MediaMedica»**

Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

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, Е.Д. Кандина, А.С. Барина

Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ****EDITORIAL BOARD**

Аронов Д.М.,
профессор, д.м.н. (Москва)

David M. Aronov,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гельфанд Б.Р.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Boris R. Gelfand,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Захарова И.Н.,
профессор, д.м.н. (Москва)

Irina N. Zakharova,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Маев И.В.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Igor V. Maev,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Поддубная И.В.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina V. Poddubnaya,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Прилепская В.Н.,
профессор, д.м.н. (Москва)

Vera N. Prilepskaya,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Смулевич А.Б.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Anatoly B. Smulevich,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чазова И.Е.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina E. Chazova,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шестакова М.В.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Marina V. Shestakova,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ
(OBSTETRICS and GYNECOLOGY)**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сметник В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera P. Smetnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ
(ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY)**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Iliina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ
(ANESTHESIOLOGY and CRITICAL CARE MEDICINE)**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrew V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)

Салтанов А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Saltanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid E. Tsylin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ и ГЕРИАТРИЯ
(INTERNAL MEDICINE and GERIATRICS)**

Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Драпкина О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)

Чукаева И.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina I. Chukaeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ
(GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)**

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Калинин А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Kalinin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Mariia Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)

Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Щербakov П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ
(HEMATOLOGY and ONCOLOGY)**

Гарин А.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Avgust M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Rumiantcev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ДЕРМАТОЛОГИЯ и ВЕНЕРОЛОГИЯ
(DERMATOLOGY and VENEROLOGY)**

Кисина В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera I. Kisina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кочергин Н.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolay G. Kochergin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скрипкин Ю.К., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii K. Skripkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федоров С.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei M. Fedorov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksei A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ
(INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY)**

Белобородова Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia V. Beloborodova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**КАРДИОЛОГИЯ
(CARDIOLOGY)**

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуревич М.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail A. Gurevich, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris A. Sidorenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(CLINICAL PHARMACOLOGY)**

Белоусов Ю.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii B. Belousov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ
(NEUROLOGY and NEUROSURGERY)**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Likhtermann, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia L. Kozlovskaja, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Мухин Н.А., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Nikolai A. Mukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

Богомильский М.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail R. Bogomilskii, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

ПЕДИАТРИЯ и ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ (PEDIATRICS and PEDIATRIC SURGERY)

Баранов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr A. Baranov, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ваганов Н.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai N. Vaganov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Геппе Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Диас Х.А., профессор, д.м.н. (Порто)
Jorge Amil Dias, MD (Porto, Portugal)

Зайцева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Zaitceva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Захарова И.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina N. Zakharova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Исаков Ю.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Yurii F. Isakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Никитина И.Л., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Irina L.Nikitina, prof., MD, PhD
(St. Petersburg, Russia)

Плудовский П., профессор, д.м.н. (Варшава)
Pludowski Pawel, MD, PhD (Warsaw, Poland)

Ревякина В.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera A. Reviakina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr G. Rumiantcev, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Савино Ф., профессор, д.м.н. (Турин, Италия)
Francesco Savino, MD, PhD (Torino, Italy)

Самсыгина Г.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Samsygina, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Таранушенко Т.Е., профессор, д.м.н. (Красноярск)
Tatyana E. Taranushenko, MD, PhD
(Krasnoyarsk, Russia)

Таточенко В.К., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir K. Tatochenko, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Учайкин В.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Vasilii F. Uchaikin, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Шуматова Т.А., профессор, д.м.н.
(Владивосток)
Tatyana A. Shumatova, MD, PhD
(Vladivostok, Russia)

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (OCCUPATIONAL MEDICINE)

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and PHTHISIOLOGY)

Авдеев С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Aleksandr A. VizeI, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)

Илькович М.М., профессор, д.м.н.
(Санкт-Петербург)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD
(St. Petersburg, Russia)

Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)

Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

СТОМАТОЛОГИЯ и ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ХИРУРГИЯ (STOMATOLOGY and MAXILLOFACIAL SURGERY)

Макеева И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina M. Makeeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скатова Е.А., доцент, к.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Skatova, PhD (Moscow, Russia)

УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лоран О.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пушкарь Д.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ХИРУРГИЯ (SURGERY)

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vadim U. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Magomed D. Dibirrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Копкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ENDOCRINOLOGY)

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор,
д.м.н. (Москва)
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Петунина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Petunina N.A. prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трошина Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Фадеев В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

АКТУАЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте

Г.А.Мельниченко, Е.А.Трошина, Н.В.Молашенко, А.И.Сазонова, Ж.А.Ужегова 8

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЯ

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 при лечении сахарного диабета типа 2

Т.Б.Моргунова, В.В.Фадеев 20

Гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом типа 2

А.С.Аметов, Н.А.Черникова 24

Кардиальная автономная полиневропатия: роль метаболической терапии

О.В.Котова, Е.С.Акарачкова 28

Клинические особенности пролиферативного процесса у пациентов с диабетической ретинопатией

Д.В.Липатов, А.Г.Кузьмин, А.А.Толкачева, Т.А.Чистяков 31

Барометр диабетической ретинопатии: результаты международного проекта

Пресс-релиз 36

ОТДЕЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ДИАБЕТОЛОГИИ

Циркадная модель регуляции углеводного обмена в норме

В.П.Кицышин, В.В.Салухов, Т.А.Демидова, Р.Т.Сардинов 38

ЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ

Диагностика нейроэндокринных опухолей: роль терапевта

Н.И.Волкова, М.И.Поркшеян 44

ОЖИРЕНИЕ

Дефицит витамина D: причина или следствие ожирения?

Т.Л.Каронова, И.А.Шмонева, А.Т.Андреева, А.А.Байрамов, О.Д.Беляева 49

Психологическое сопровождение пациентов до и после выполнения бариатрических операций

А.Е.Неймарк, Ш.А.Еганян, Е.Н.Гринева 53

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

О роли нейроэндокринных нарушений в патогенезе когнитивной дисфункции при депрессивных состояниях (обзор литературы с комментариями)

Р.А.Беккер, Ю.В.Быков 57

Contents

TOPICAL DOCUMENTS

Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and preventive measures in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency patients in adulthood

G.A.Melnichenko, E.A.Troshina, N.V.Molashenko, A.I.Sazonova, Zh.A.Uzhegova 8

DIABETES MELLITUS AND ITS COMPLICATIONS

Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus

T.B.Morgunova, V.V.Fadeev 20

Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus

A.S.Ametov, N.A.Chernikova 24

Cardiac autonomic neuropathy: role of metabolic therapy

O.V.Kotova, E.S.Akarachkova 28

The clinical features of proliferative diabetic retinopathy

D.V.Lipatov, A.G.Kuzmin, A.A.Tolkacheva, T.A.Chistiakov 31

Diabetic Retinopathy Barometer Project: international project results

Press release 36

SELECTED ISSUES IN MODERN DIABETOLOGY

Circadian model of carbohydrate metabolism regulation in normal

V.P.Kitcyshin, V.V.Salukhov, T.A.Demidova, R.T.Sardinov 38

ENDOCRINE TUMORS

Diagnostics of neuroendocrine tumours: role of the therapist

N.I.Volkova, M.I.Porksheyan 44

OBESITY

Vitamin D deficiency: the cause or the result of obesity?

T.L.Karonova, I.A.Shmonina, A.T. Andreeva, A.A.Bairamov, O.D.Beliaeva 49

Psychological assessment of the patients before and after bariatric surgery

A.E.Neymark, Sh.A.Eganyan, E.N.Grineva 53

ENDOCRINE-RELATED DISORDERS

On the role of neuroendocrine abnormalities in the pathogenesis of cognitive dysfunction in major depressive disorder (a literature review with authors' comments)

R.A.Bekker, Yu.V. Bykov 57

Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»

Клинические рекомендации

Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте

Москва, 2016 г.

Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте

Г.А.Мельниченко¹, Е.А.Трошина¹, Н.В.Молашенко^{✉1}, А.И.Сазонова², Ж.А.Ужегова¹¹ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11;²ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

В клинических рекомендациях представлены основные подходы к диагностике, лечению и динамическому наблюдению пациентов с классическими и неклассической формами дефицита 21-гидроксилазы. Рассмотрены методики проведения диагностических проб и параметры гормональных показателей для оценки адекватности заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, неклассическая врожденная дисфункция коры надпочечников, 17-ОН-прогестерон, Синактен.

✉molashenko@mail.ru

Для цитирования: Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Молашенко Н.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 8–19.

Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and preventive measures in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency patients in adulthood

G.A.Melnichenko¹, E.A.Troshina¹, N.V.Molashenko^{✉1}, A.I.Sazonova², Zh.A.Uzhegova¹¹Endocrinology research center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitria Ul'ianova, d. 11;²V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

Russian clinical practice guidelines presents the main approaches to the diagnosis, treatment and follow-up of patients with classical and nonclassical forms 21-hydroxylase deficiency. The techniques of diagnostic tests and parameters of hormonal indicators to assess the adequacy of replacement therapy glucocorticoids and mineralocorticoids are considered.

Key words: congenital adrenal hyperplasia, nonclassical congenital adrenal hyperplasia, 17-OH-progesterone, Sinakten.

✉molashenko@mail.ru

For citation: Melnichenko G.A., Troshina E.A., Molashenko N.V. et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and preventive measures in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency patients in adulthood. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 8–19.

Рабочая группа

Руководители:

Дедов И.И., академик РАН, профессор, Москва
Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, Москва

Авторы текста:

Молашенко Н.В., к.м.н., Москва
Трошина Е.А., д.м.н., профессор, Москва
Сазонова А.И., к.м.н., Москва
Ужегова Ж.А., врач, Москва

Эксперты, принимавшие участие в обсуждении и одобрении клинических рекомендаций:

Андреева Е.Н., д.м.н., профессор, Москва
Анциферов М.Б., д.м.н., профессор, Москва

Бирюкова Е.В., д.м.н., профессор, Москва
Калинченко Н.Ю., к.м.н., Москва
Карева М.А., к.м.н., Москва
Киселева Т.П., д.м.н., профессор, Екатеринбург
Панченкова Л.А., д.м.н., профессор, Москва
Романцова Т.И., д.м.н., профессор, Москва
Сергеева-Кондраченко М.Ю., д.м.н., профессор, Пенза
Соснова Е.А., д.м.н., профессор, Москва
Суплотова Л.А., д.м.н. профессор, Тюмень
Уварова Е.В., д.м.н. профессор, Москва
Халимов Ю.Ш., д.м.н., профессор, Санкт-Петербург

Рецензенты:

Фадеев В.В., д.м.н., профессор, Москва
Гринева Е.Н., д.м.н., профессор, Санкт-Петербург

Список сокращений

17-ОНР – 17-гидроксипрогестерон
HLA-комплекс – Human Leucocyte Antigens (система генов тканевой совместимости человека)
TART – Testicular Adrenal Rest Tumors (образования в яичках из остаточной надпочечниковой ткани)
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АКТГ – адренокортикотропный гормон
АРП – активность ренина плазмы

ВДКН – врожденная дисфункция коры надпочечников
ГК – глюкокортикоиды
ГФ – гипертоническая форма
ДОК – дезоксикортикостерон
КОК – комбинированные оральные контрацептивы
МК – минералокортикоиды
МПК – минеральная плотность кости
нВДКН – неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников
НПО – наружные половые органы

Методология формирования клинических рекомендаций

В основу клинических рекомендаций положены существующие консенсусы и рекомендации: «Федеральные клинические рекомендации – протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте», 2014 г.; диссертационная работа А.И.Сазоновой «Соматический статус и метаболические нарушения у взрослых пациентов с различными формами врожденной дисфункции коры надпочечников», 2013 г.; Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [2]; систематические обзоры, метаанализы и оригинальные статьи, а также научные работы по данной проблематике в Российской Федерации и других странах.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости проводится в соответствии с уровнями доказательности и классами рекомендаций (прилагаются).

Краткое изложение рекомендаций

Диагностика

Диагностика классических форм дефицита 21-гидроксилазы

Рекомендации:

- 1.1. В качестве основного метода выявления классических форм дефицита 21-гидроксилазы рекомендуется проводить неонатальный скрининг (1В).
- 1.2. В случаях необходимости постановки диагноза в более позднем возрасте главным диагностическим маркером является уровень 17-ОНР в сыворотке крови в ранние утренние часы (1В).

Диагностика неклассической формы 21-гидроксилазы

Рекомендации:

- 1.3. Диагностика нВДКН проводится у женщин с признаками гирсутизма, алопеции, акне, нарушениями мен-

струального цикла, бесплодием и/или привычным невынашиванием беременности (2В).

- 1.4. Рекомендуется проводить диагностику нВДКН по результатам утреннего уровня 17-ОНР в сыворотке крови в раннюю фолликулярную фазу, далее при необходимости диагноз можно подтвердить с помощью стимулирующего теста с Синактеном (1В). В РФ, с учетом отсутствия зарегистрированных препаратов Синактена, возможно проведение пробы с Синактеном депо.
- 1.5. При положительных или сомнительных результатах определения 17-ОНР или теста с Синактеном, а также в целях генетического консультирования далее предлагается проводить генотипирование (2В).

Диагностика дефицита 11β-гидроксилазы

Рекомендация:

- 1.6. Диагностика ГФ ВДКН должна проводиться по уровню 11-дезоксикортизола в сыворотке крови у пациентов с нетипичным течением ВДКН или появлением АГ (2С).

Лечение

Лечение пациентов с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы

Рекомендации:

- 2.1. Рекомендуется лечить взрослых пациентов с классическими формами ВДКН гидрокортизоном или длительно действующими ГК (1В).
- 2.2. При сольтеряющей форме дефицита 21-гидроксилазы рекомендуется дополнительно к ГК применять МК – флудрокортизон (1В).
- 2.3. Рекомендуется увеличение дозы ГК или переход на парентеральное введение ГК в острых ситуациях, таких как фебрильная температура ($>38,5^{\circ}\text{C}$), гастроэнтерит с дегидратацией, операции под общей анестезией и массивные травмы (1В).
- 2.4. При эмоциональном и нервном напряжении, при легких вирусных заболеваниях и предстоящей физической нагрузке увеличивать дозу ГК не рекомендуется (2В).

Уровни доказательности и классы рекомендаций		
Уровень	Источник доказательств	
I (1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования. Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого числа пациентов и получением большого количества данных. Крупные метаанализы. Как минимум 1 хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование. Репрезентативная выборка пациентов	
II (2)	Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных. Несколько исследований с небольшим числом пациентов. Хорошо организованное проспективное исследование когорты. Метаанализы ограничены, но проведены на хорошем уровне. Результаты непрелестны в отношении целевой популяции. Хорошо организованные исследования «случай–контроль»	
III (3)	Нерандомизированные контролируемые исследования. Исследования с недостаточным контролем. Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 убедительной публикацией II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском	
IV (4)	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные	
Класс	Описание	Расшифровка
A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией
B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторинг побочных явлений
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) или нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии. Рекомендовано при отказе, противопоказании или неэффективности стандартной методики/терапии при условии отсутствия побочных эффектов
D	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, либо убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой	Не рекомендовано

Лечение пациентов с неклассическими формами дефицита 21-гидроксилазы

Рекомендации:

- 2.5. Лечение пациенток с нВДКН с помощью ГК рекомендуется проводить при выявлении значимой гиперандрогении, бесплодия или невынашивания беременности (2В).
- 2.6. У женщин с умеренной гиперандрогенией и дисфункцией яичников вне планирования беременности возможно применение вместо ГК симптоматической терапии: КОК и/или антиандрогенов (2С).
- 2.7. Лечить бессимптомные формы нВДКН у женщин не рекомендуется (2С).
- 2.8. Мужчины с нВДКН в лечении не нуждаются (2С).

Лечение ГФ ВДКН

Рекомендации:

- 2.9. Лечение ГФ ВДКН проводится по тем же принципам, что и лечение вирильной формы, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы. В терапии могут применяться глюкокортикоидные препараты короткого и длительного действия (2С).
- 2.10. Пациентам с ГФ ВДКН в качестве дополнительной терапии следует назначать антигипертензивные препараты, предпочтительными считаются калийсберегающие диуретики и дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (2С).

Динамическое наблюдение

Динамическое наблюдение взрослых пациентов с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы

Рекомендации:

- 3.1. Рекомендуется не реже 1 раза в год всем пациентам проводить обследование для уточнения степени компенсации заболевания (1В).
- 3.2. С целью оценки степени компенсации рекомендуется использовать показатели 17-ОНР, тестостерона, андростендиона, а также АРП при сольтергующей форме ВДКН (2В).
- 3.3. При выявлении декомпенсации или передозировки ГК помимо коррекции терапии необходимо также провести дообследование на предмет осложнений, характерных для гиперандрогении или гиперкортицизма (2С).

Наблюдение за беременными с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы

Рекомендации:

- 3.4. Рекомендуется при наступлении беременности продолжить терапию ГК и МК в тех же дозах, что применялись до беременности (1С). Увеличение дозы ГК пока-

зано только при развитии признаков надпочечниковой недостаточности.

- 3.5. При беременности не рекомендуется применение глюкокортикоидных препаратов, которые проходят через плаценту, таких как дексаметазон (1С).

Динамическое наблюдение взрослых пациентов с неклассическими формами дефицита 21-гидроксилазы

- У больных с тяжелой гиперандрогенией при выборе в пользу длительной глюкокортикоидной терапии наблюдение должно проводиться аналогично классическим формам ВДКН.
- При планировании беременности и переводе пациентки с КОК на ГК основным критерием компенсации является восстановление спонтанной овуляции и наступление беременности. После ее наступления доза ГК обычно не корректируется, никакие лабораторные показатели андрогенов не исследуются.

Динамическое наблюдение взрослых пациентов с дефицитом 11β-гидроксилазы

- Контроль адекватности доз заместительной терапии необходимо проводить по уровню 11-дезоксикортизола.
- При невозможности определения 11-дезоксикортизола: признаки недостаточной дозы ГК – повышение уровня андростендиона и тестостерона (у мужчин оценка проводится только по уровню андростендиона), снижается уровень АРП, калия.
- Пациентам с ГФ ВДКН как минимум ежегодно необходимо проводить обследование у кардиолога (проводить электрокардиографию, по показаниям – эхокардиографию, суточное мониторирование АД и электрокардиограммы).

Дополнительные и экспериментальные методы в лечении ВДКН

Двусторонняя адреналэктомия

Рекомендация:

- 4.1. В редких случаях у пациентов с неконтролируемой гиперандрогенией при условии достаточной приверженности лечению может быть проведена двусторонняя адреналэктомия (2D).

Пренатальная терапия

Рекомендация:

- 4.2. Пренатальная терапия должна рассматриваться как экспериментальная методика, проводимая исключительно в специализированных центрах, имеющих соответствующий протокол исследования и комитет по этике (2С).

Эпидемиология

ВДКН – это группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в синтезе кортизола в коре надпочечников. В настоящее время описано 7 форм ВДКН:

- липоидная гиперплазия коры надпочечников (дефицит StAR-протеина);
- дефицит 20,22-десмолазы;
- дефицит 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы;
- дефицит 3β-гидроксистероиддегидрогеназы;
- дефицит 21-гидроксилазы;
- дефицит 11β-гидроксилазы;
- дефицит оксидоредуктазы.

Наиболее частая форма ВДКН, встречающаяся более чем в 90% случаев, обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы. В свою очередь, ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы подразделяется на некласси-

ческую и классические (вирильная и сольтергующая) формы.

Распространенность классических форм дефицита 21-гидроксилазы составляет от 1:10 000 до 1:20 000 новорожденных в мире. По данным неонатального скрининга, в РФ распространенность составляет 1:9500. нВДКН встречается чаще – 0,1–0,2%, а в некоторых изолированных этнических группах, характеризующихся высоким процентом близкородственных браков (например, евреи ашкенази), распространенность может достигать до 1–2% [3].

На втором месте находится ГФ ВДКН – дефицит 11β-гидроксилазы, которая встречается, по данным литературы, примерно у 1 на 100 тыс. новорожденных, а среди евреев Марокко – 1 на 5–7 тыс. новорожденных. В России распространенность ГФ ВДКН не изучена.

Остальные формы описаны лишь в отдельных клинических наблюдениях и не подлежат систематизации для выработки клинических рекомендаций.

Клиническая картина

Клиническая картина дефицита 21-гидроксилазы складывается из двух основных составляющих: надпочечниковой недостаточности, возникающей вследствие дефицита синтеза кортизола и альдостерона, и гиперандрогении, возникающей из-за избыточной продукции незаблокированных половых стероидов. В зависимости от степени сохранности активности фермента 21-гидроксилазы выделяют две классические формы ВДКН: сольтергящую и вирильную.

При сольтергящей форме имеется дефицит как МК, так и ГК. Причем дефицит последних при отсутствии компенсации приводит к развитию смертельно опасного состояния – сольтергящего криза, обусловленного снижением реабсорбции натрия в канальцах почек, снижением объема циркулирующей крови, АД, развитием выраженного обезвоживания. Наиболее тяжело сольтергящие кризы протекают в детском возрасте, с возрастом их частота снижается, однако в стрессовых ситуациях, например при операциях, травмах, интеркуррентных заболеваниях, они могут осложнить течение заболевания и у взрослых.

При вирильной форме отмечается только дефицит кортизола, что при отсутствии лечения проявляется мышечной слабостью, утомляемостью, потемнением кожных покровов на фоне симптомов гиперандрогении.

Нередко у пациентов отмечается низкий конечный рост, что может являться следствием как недостаточного (из-за избытка андрогенов), так и избыточного (из-за избытка ГК) лечения в детстве.

Признаки гиперандрогении у женщин с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы обычно ярко выражены и при отсутствии лечения проявляются вирилизацией НПО, аменореей, выраженной алопецией и гирсутизмом. В недиагностированных случаях ВДКН пациентки с женским кариотипом имеют мужской фенотип. У мужчин признаки надпочечниковой гиперандрогении проявляются в меньшей степени, чем в детском возрасте, к ним можно отнести акне и бесплодие.

нВДКН не сопровождается признаками надпочечниковой недостаточности и проявляется довольно поздно – обычно после пубертатного возраста. У мужчин это заболевание практически никогда не диагностируется и не требует лечения в связи с отсутствием характерных признаков. У женщин отмечаются признаки умеренной гиперандрогении: акне, гирсутизм, алопеция; часто наблюдаются нарушение менструального цикла, бесплодие и невынашивание беременности.

У пациентов с дефицитом 11 β -гидроксилазы, как и при вирильной форме 21-гидроксилазы, развиваются клинические признаки, связанные с действием избытка андрогенов и дефицита кортизола. Поэтому в детском возрасте нередко пациента ошибочно устанавливается диагноз дефицита 21-гидроксилазы, тем более что уровень 17-ОНР у них обычно повышен, как и при вирильной форме. Заподозрить ГФ можно в случаях повышения АД у пациентов на глюкокортикоидной терапии в отсутствие признаков передозировки терапии. АГ, которая встречается у 2/3 пациентов с дефицитом 11 β -гидроксилазы, начинает проявляться в разном возрасте, чаще в детстве, может носить как умеренный, так и выраженный характер с развитием осложнений: гипертрофия левого желудочка, ретинопатия, макроваскулярные осложнения.

Диагностика

Диагностика классических форм дефицита 21-гидроксилазы

Рекомендации:

1.1. В качестве основного метода выявления классических форм дефицита 21-гидроксилазы рекомендуется проводить неонатальный скрининг (1В).

1.2. В случаях необходимости постановки диагноза в более позднем возрасте главным диагностическим маркером является уровень 17-ОНР в сыворотке крови в ранние утренние часы (1В).

Благодаря тому что ВДКН является генетическим, потенциально летальным и имеющим четкий диагностический маркер заболеванием, оптимальным методом выявления ВДКН во всем мире в настоящее время считается проведение неонатального скрининга. С середины 2006 г. он был внедрен и в России, что позволяет поставить диагноз и начать лечение еще в раннем детском возрасте. Поэтому диагностика классических форм во взрослом возрасте обычно уже не требуется. Однако иногда заболевание не диагностируется вовремя, и установление диагноза требуется в старшем возрасте. Обычно эта ситуация возникает у взрослых при несоответствии паспортного и генетического пола или при длительно существующей тяжелой вирилизации.

Диагностика дефицита 21-гидроксилазы основана на определении уровня 17-ОНР – предшественника кортизола, находящегося непосредственно над ферментативным блоком. При классических формах его уровень обычно значительно превышен – более 300 нмоль/л или более 100 нг/мл. Кроме того, отмечается значительное повышение уровней тестостерона, андростендиона и других предшественников половых стероидов. При таких показателях диагноз не вызывает сомнений, дополнительного подтверждения не требуется.

Для окончательного уточнения диагноза и с целью генетического консультирования пациентов используется генетическое исследование на наличие мутаций в гене 21-гидроксилазы – *CYP21*. Генотипирование ВДКН должно проводиться в сертифицированных лабораториях, в которых имеется адекватный контроль качества проводимых анализов и где можно провести секвенирование гена *CYP21*, если скрининг на наиболее частые мутации оказался неинформативным.

Диагностика неклассической формы 21-гидроксилазы

Рекомендации:

1.3. Диагностика нВДКН проводится у женщин с признаками гирсутизма, алопеции, акне, нарушениями менструального цикла, бесплодием и/или привычным невынашиванием беременности (2В).

1.4. Рекомендуется проводить диагностику нВДКН по результатам утреннего уровня 17-ОНР в сыворотке крови в раннюю фолликулярную фазу, далее при необходимости диагноз можно подтвердить с помощью стимулирующего теста с Синакеном (1В). В РФ, с учетом отсутствия зарегистрированных препаратов Синактена, возможно проведение пробы с Синакеном депо.

1.5. При положительных или сомнительных результатах определения 17-ОНР или теста с Синакеном, а также в целях генетического консультирования далее предлагается проводить генотипирование (2В).

Диагностика нВДКН является более частой задачей и рутинно встречается в практике эндокринологов и акушеров-гинекологов, так как по клиническим проявлениям это заболевание схоже с синдромом поликистозных яичников. Именно с этим заболеванием и проводится чаще всего дифференциальная диагностика нВДКН.

Для диагностики неклассической формы забор крови на 17-ОНР проводят рано утром в фолликулярную фазу цикла (не позднее 5–7-го дня), при аменорее – в любой день, строго вне беременности. Нормой считаются показатели менее 6 нмоль/л или менее 2 нг/мл, ниже этих уровней нВДКН практически не встречается. Следует помнить, что референсные значения, которые приводятся различными

лабораториями, обычно отличаются и могут быть значительно ниже указанных «отрезных точек» для диагностики нВДКН.

В случае значений базального 17-ОНР более 30 нмоль/л или 10 нг/мл диагноз ВДКН считается подтвержденным и дополнительной диагностики не требуется. При пограничных значениях 17-ОНР (6–30 нмоль/л или 2–10 нг/мл – так называемая «серая зона»), выявленных минимум при двукратном определении, необходимо проводить дополнительный стимулирующий тест с Синакеном (косинтропином, тетракозактидом – синтетическим аналогом АКГТ), что является «золотым стандартом» диагностики ВДКН во всем мире.

Протокол проведения пробы с коротким Синакеном:

- исходно исследуется базальный уровень 17-ОНР утром в раннюю фолликулярную фазу цикла
- после забора крови внутривенно или внутримышечно вводится 250 мкг Синакена
- через 30 и 60 мин исследуются уровни 17-ОНР и кортизола

В норме уровень 17-ОНР на стимуляции не должен превысить 30 нмоль/л, уровень кортизола должен стать более 500 нмоль/л. Превышение уровня 17-ОНР > 30 нмоль/л свидетельствует в пользу нВДКН.

К сожалению, в настоящее время в РФ отсутствуют зарегистрированные препараты короткого Синакена, поэтому проведение пробы в ее общепринятом варианте становится невозможным. Имеется зарегистрированный препарат пролонгированной формы – Синактен депо, ниже представлен адаптированный вариант проведения пробы.

Протокол проведения пробы с Синакеном депо:

- исходно исследуется базальный уровень 17-ОНР утром в раннюю фолликулярную фазу цикла
- после забора крови глубоко внутримышечно вводится 1 мг Синактена депо
- через 12 и/или 24 ч исследуются уровни 17-ОНР и кортизола

Так как данный вариант пробы не используется в мире, для него не разработаны собственные критерии, по которым можно оценивать результаты, а данные авторов в РФ значительно разнятся. Поэтому предлагается экстраполировать критерии диагностики с короткой пробы и оценивать их аналогично тесту с коротким Синакеном.

Алгоритм диагностики нВДКН представлен в табл. 3.

В случаях, когда проведение стимулирующего теста с Синакеном невозможно, либо при его сомнительных результатах окончательным этапом диагностики является генетическое исследование на наличие мутации в гене 21-гидроксилазы – *CYP21*.

При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать несколько факторов. Во-первых, некоторые лаборатории в РФ проводят диагностику лишь 2–3 наиболее крупных мутаций, характерных для классических форм 21-гидроксилазы. Поэтому перед направлением на исследование необходимо уточнять, проводится ли исследование точечных мутаций, специфичных для неклассической формы (см. табл. 1). Во-вторых, ВДКН является аутосомно-

рецессивным заболеванием, поэтому для подтверждения диагноза необходимо, чтобы было выявлено одновременно 2 мутации в определяемых положениях гена (это может быть гомозиготная мутация либо 2 разные мутации в гетерозиготном положении). При выявлении лишь одной гетерозиготной мутации человек считается здоровым гетерозиготным носителем и лечения не требуется.

Диагностика дефицита 11β-гидроксилазы

Рекомендация:

1.6. Диагностика ГФ ВДКН должна проводиться по уровню 11-дезоксикортизола в сыворотке крови у пациентов с нетипичным течением ВДКН или появлением АГ (2С).

Основным маркером диагностики ГФ ВДКН является определение 11-дезоксикортизола – основного предшественника кортизола, находящегося над ферментативным блоком, который при классическом варианте заболевания превышает норму более чем в 5–10 раз. Однако в рутинной практике это возможно сделать только в ходе проведения мультитестирования анализа. Поэтому при подозрении на ГФ ВДКН (например, при низком уровне калия и АПГ) вне приема минералокортикоидных препаратов или передозировки глюкокортикоидных препаратов, при повышении АД у пациентов с ранее выявленной вирильной формой заболевания, а также при отсутствии типичных мутаций в гене *CYP21* пациента необходимо направить в специализированные центры для уточнения диагноза и подбора терапии.

Исследование мутаций в гене *CYP11B1* проводится крайне редко, поэтому в России генетическую диагностику можно провести только с помощью секвенирования гена. В некоторых странах (например, в Израиле) исследование одной из наиболее частых мутаций – *His R448H* – применяется в рутинной практике.

В литературе описаны случаи неклассической формы дефицита 11β-гидроксилазы. В клинической картине доминируют признаки гиперандрогении и нарушения менструального цикла у женщин, при этом АГ при этой форме заболевания нет, либо она носит незначительный характер. Диагностировать неклассическую форму дефицита 11β-гидроксилазы можно на основании повышения 11-дезоксикортизола при проведении тандемной масс-спектрометрии.

Лечение

Лечение пациентов с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы

Рекомендации:

- 2.1. Рекомендуется лечить взрослых пациентов с классическими формами ВДКН гидрокортизоном или длительно действующими ГК (1В).
- 2.2. При сольтеряющей форме дефицита 21-гидроксилазы рекомендуется дополнительно к ГК применять МК – флудрокортизон (1В)
- 2.3. Рекомендуется увеличение дозы ГК или переход на парентеральное введение ГК в острых ситуациях, таких как фебрильная температура (>38,5 °C), гастроэнтерит с дегидратацией, операции под общей анестезией и массивные травмы (1В).

Таблица 3. Диагностика ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы

Базальный уровень 17-ОНР			
<6 нмоль/л (<2 нг/мл)	6–30 нмоль/л (2–10 нг/мл)		>30 нмоль/л (>10 нг/мл)
Дополнительная диагностика не требуется	Показано проведение пробы с Синакеном		Дополнительная диагностика не требуется
	<30 нмоль/л (<10 нг/мл)	>30 нмоль/л (>10 нг/мл)	
Патологии не выявлено		нВДКН	

2.4. При эмоциональном и нервном напряжении, при легких вирусных заболеваниях и предстоящей физической нагрузке увеличивать дозу ГК не рекомендуется (2В).

Лечение классических форм ВДКН сводится к пожизненному применению ГК и МК (при сольтергической форме). Основная сложность лечения ВДКН заключается в том, что в настоящее время не разработаны препараты, полностью имитирующие собственную секрецию кортизола и способные в физиологических дозах полностью подавить избыточный синтез надпочечниковых андрогенов, поэтому ведение пациентов сводится к балансированию между признаками гиперкортицизма и гиперандрогении.

В отличие от детского возраста, когда рекомендуется вести пациентов только на глюкокортикоидных препаратах короткого действия, у взрослых пациентов возможно использование препаратов как короткого (гидрокортизон), так и длительного действия (преднизолон, дексаметазон, метилпреднизолон). Это в ряде случаев приводит к улучшению комплаентности. Наиболее часто используется следующая схема перевода с одного глюкокортикоидного препарата на другой: 20 мг гидрокортизона $\approx$ 5 мг преднизолона $\approx$ 4 мг метилпреднизолона $\approx$ 0,375–0,5 мг дексаметазона.

Время назначения глюкокортикоидных препаратов при ВДКН остается в мире дискутируемым вопросом. Есть сторонники назначения больших доз утром, которые считают такой режим более физиологичным, так как он лучше имитирует циркадианный ритм выработки кортизола. Другие же отмечают достижение лучшей компенсации при применении больших доз на ночь за счет подавления ночного выброса АКТГ. В России чаще применяется второй вариант, однако строгих рекомендаций по данному вопросу нет и решение может остаться за лечащим врачом.

Для компенсации минералокортикоидной функции используется флудрокортизон (Кортинефф). Средние дозы и схемы применения препаратов для лечения классических форм ВДКН представлены в табл. 4.

У пациентов с классическими формами ВДКН в организме не происходит адекватной выработки кортизола в ответ на физический стресс, например, при заболеваниях, сопровождающихся высокой температурой, гастроэнтерите с дегидратацией, операциях и травмах. Именно поэтому всем пациентам с ВДКН рекомендуется носить при себе идентификационные документы или браслеты, указывающие, что у них имеется данное заболевание, и в случае urgentных ситуаций им необходимо незамедлительное введение гидрокортизона. Так как заболевание является редким и незнакомо многим специалистам первичного звена, предложено указывать у таких пациентов наличие хронической надпочечниковой недостаточности, что облегчает принятие решения в данных ситуациях.

В случае интеркуррентных заболеваний, при которых сохранена возможность продолжения перорального приема ГК, необходимо увеличение дозы ГК в 2–3 раза. При неэффективности вводится гидрокортизон (гидрокортизон сукцинат натрия – Солу-Кортеф) 50–100 мг внутримышечно, далее при необходимости введение повторяется по 50 мг каждые 4–6 ч. В случае отсутствия улуч-

Таблица 4. Препараты ГК и МК, используемые в лечении классических форм ВДКН

Гидрокортизон	20–40 мг/сут разделить на 2–3 приема
Преднизолон	5–10 мг/сут на 2 приема
Дексаметазон	0,75–1,0 мг/сут на ночь
Метилпреднизолон	4–6 мг/сут на ночь
Флудрокортизон	50–150 мкг/сут на 1–2 приема

шения самочувствия в течение 24–48 ч рекомендуется госпитализация в стационар, где проводится внутривенная инфузия гидрокортизона на фоне регидратационной терапии. При применении парентерального гидрокортизона доза флудрокортизона не меняется либо даже МК отменяются полностью. Как только состояние пациента стабилизируется, следует постепенно вернуться к обычным дозам препаратов. При физических нагрузках и психологическом стрессе необходимости в увеличении дозы ГК нет.

Лечение пациентов с неклассическими формами дефицита 21-гидроксилазы

Рекомендации:

2.5. Лечение пациенток с нВДКН с помощью ГК рекомендуется проводить при выявлении значимой гиперандрогении, бесплодия или невынашивания беременности (2В).

2.6. У женщин с умеренной гиперандрогенией и дисфункцией яичников вне планирования беременности возможно применение вместо ГК симптоматической терапии: КОК и/или антиандрогенов (2С).

2.7. Лечить бессимптомные формы нВДКН у женщин не рекомендуется (2С).

2.8. Мужчины с нВДКН в лечении не нуждаются (2С).

Несмотря на то, что патогенетическое лечение нВДКН должно проводиться по тем же принципам, что и при классических формах (путем возмещения дефицита кортизола), необходимость назначения глюкокортикоидной терапии абсолютно всем женщинам с нВДКН вызывает большие споры у специалистов по всему миру. Дело в том, что дозы ГК, необходимые для подавления избыточной продукции андрогенов, нередко являются супрафизиологическими, что с учетом мягкого течения данной формы заболевания вызывает определенные опасения в плане пожизненного приема. Поэтому все больше специалистов во всем мире приходят к мнению, что вне планирования беременности и выраженной гиперандрогении применение ГК не является обязательным и может быть заменено симптоматической терапией в виде КОК и/или антиандрогенов (табл. 5).

У женщин с выраженными симптомами гиперандрогении возможно назначение ГК (табл. 6). После начала терапии восстановления менструального цикла и уменьшения акне можно ожидать через 3 мес, а уменьшения гирсутизма – в течение 30 мес. Помимо этого терапию можно проводить комбинированно с КОК и/или антиандрогенами, а также рекомендовать женщинам различные методы эпиляции.

Несмотря на то что у 68% женщин с нВДКН самопроизвольные беременности могут наступить и без применения

Таблица 5. Препараты антиандрогенов и КОК, использующиеся в терапии нВДКН

Ципротерон	10–50 мг/сут с 1 по 15-й день цикла в виде монотерапии, в комбинации или в составе КОК циклически в режиме 21/7
Спинолактон	100–200 мг/сут
Финастерид	2,5–5 мг/сут
Флутамид	50–150 мг/сут
Этинилэстрадиол/дроспиренон	0,03/3 мг по 1 таблетке циклически в режиме 21/7 или 24/4
Этинилэстрадиол/хлормадион	0,03/2 мг по 1 таблетке циклически в режиме 21/7

Таблица 6. Препараты ГК, используемые в лечении нВДКН

Гидрокортизон	10–30 мг на 2–3 приема в день
Преднизолон	2,5–7,5 мг на ночь
Дексаметазон (только вне беременности)	0,25–0,75 мг на ночь
Метилпреднизолон	2–6 мг на ночь

ГК, спонтанные выкидыши на ранних сроках при отсутствии лечения встречаются достаточно часто. Поэтому рассматривать вопрос о глюкокортикоидной терапии необходимо прежде всего на этапе планирования беременности, особенно у женщин с бесплодием или привычным невынашиванием беременности. Лечение может проводиться с помощью любого глюкокортикоидного препарата, за исключением дексаметазона. Дозы препаратов с наступлением беременности обычно не меняются, лечение проводится до родов.

Как правило, при нВДКН отсутствуют дефицит кортизола и сольтеряющие кризы, поэтому нет необходимости повышать дозу ГК во время стрессорных состояний, оперативных вмешательств или острых вирусных заболеваний. Исключением является выявление недостаточной выработки кортизола во время стимулирующего теста (менее 500 нмоль/л), именно поэтому в случае подтверждения диагноза с помощью проведения пробы с Синактеном необходимо исследовать этот показатель и учитывать его, например, при родоразрешении.

Лечение ГФ ВДКН

Рекомендации:

2.9. Лечение ГФ ВДКН проводится по тем же принципам, что и лечение вирильной формы, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы. В терапии могут применяться глюкокортикоидные препараты короткого и длительного действия (2С).

2.10. Пациентам с ГФ ВДКН в качестве дополнительной терапии следует назначать антигипертензивные препараты, предпочтительными считаются калийсберегающие диуретики и дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (2С).

Пациенты с классической формой дефицита 11 β -гидроксилазы, как и при других формах ВДКН, пожизненно получают препараты ГК с целью коррекции симптомов надпочечниковой недостаточности, гиперандрогении и АГ. Если препаратом выбора у детей является гидрокортизон, у взрослых можно использовать и препараты длительного действия. Необходимости в назначении МК у таких пациентов нет, так как повышение ДОК приводит к отсутствию минералокортикоидной недостаточности.

Если на фоне монотерапии ГК не удастся скорректировать АГ, можно дополнительно использовать антигипертензивные препараты, из которых предпочтительными являются калийсберегающие диуретики в сочетании с дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (нифедипин); табл. 7.

Динамическое наблюдение

Динамическое наблюдение взрослых пациентов с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы

Рекомендации:

- 3.1. Рекомендуется не реже 1 раза в год всем пациентам проводить обследование для уточнения степени компенсации заболевания (1В).
- 3.2. С целью оценки степени компенсации рекомендуется использовать показатели 17-ОНР, тестостерона, андростендиона, а также АРП при сольтеряющей форме ВДКН (2В).
- 3.3. При выявлении декомпенсации или передозировки ГК помимо коррекции терапии необходимо также провести дообследование на предмет осложнений, характерных для гиперандрогении или гиперкортицизма (2С).

Оценка компенсации

Для оценки эффективности глюкокортикоидной терапии ВДКН в настоящее время наиболее часто в мире используются три показателя: 17-ОНР, тестостерон и андростендион, которые необходимо исследовать рано утром натощак, до приема препаратов. Допустимо также проведение анализа через 2 ч после приема препаратов. Измерение АКТГ не является необходимым для определения диагностической или лечебной тактики у пациентов с ВДКН.

У женщин с сохраненным менструальным циклом исследование желательнее проводить в раннюю фолликулярную фазу, при приеме КОК – на 3–4-й день цикла (до начала новой упаковки КОК для исключения перекрестной реакции), на фоне аменореи – в любой день.

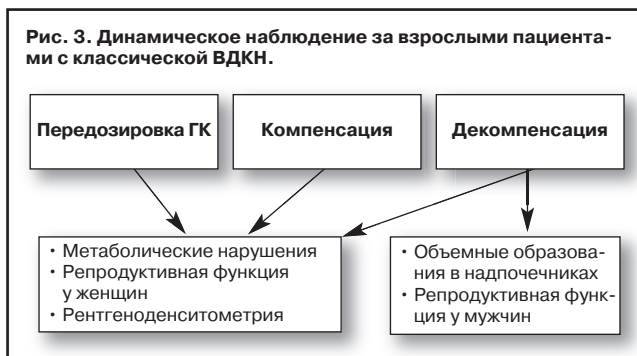
У мужчин динамическое наблюдение осложняется тем, что уровень тестостерона в основном отражает гонадную, а не надпочечниковую продукцию и поэтому не позволяет адекватно оценить компенсацию заболевания. Мужчины с длительной декомпенсацией или объемными образованиями в яичках из остаточной надпочечниковой ткани (TART) могут иметь низкий уровень тестостерона из-за снижения функции клеток Лейдига. Поэтому главными маркерами становятся уровни 17-ОНР и андростендиона.

Большинство специалистов в мире в настоящее время придерживаются целевых значений, предложенных D.Merke и соавт. в 2005 г.: 17-ОНР – 12–36 нмоль/л, уровни андростендиона и тестостерона – в пределах нормы для данного пола и возраста. Считается нецелесообразным полное подавление уровня 17-ОНР, так как для этого требуется прием супрафизиологических доз глюкокортикоидных препаратов, которые вызывают побочные эффекты. По данным ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России оптимальными критериями адекватности глюкокортикоидной терапии у мужчин являются значения 17-ОНР 12–36 нмоль/л (4–12 нг/мл) при нормальном уровне андростендиона. Однако у женщин репродуктивного возраста необходимо поддерживать более низкие целевые значения 17-ОНР – 6–16 нмоль/л (2–5 нг/мл) в сочетании с нормальными уровнями андрогенов и отсутствием клинических признаков декомпенсации за-

Таблица 7. Препараты, используемые в лечении ГФ ВДКН

Гидрокортизон	20–40 мг/сут разделить на 2–3 приема
Преднизолон	5–10 мг/сут на 2 приема
Дексаметазон	0,75–1,0 мг/сут на ночь
Метилпреднизолон	4–6 мг на ночь
Антигипертензивные препараты	
Нифедипин	30–90 мг – ретардная форма, 10–20 мг 2–3 раза в день – неретардная форма
Спинолактон	25–200 мг в день
Эплеренон	25–50 мг в день

Рис. 3. Динамическое наблюдение за взрослыми пациентами с классической ВДКН.



болевания или гиперкортицизма. В отдельных случаях (например, при планировании беременности или в случае наличия TART у мужчин) выбираются индивидуальные целевые показатели.

При необходимости применения МК при солитарной форме заболевания необходимо поддерживать уровень АРП на верхней границе нормы или повышенным, но не более чем в 2 раза. Следует помнить, что с возрастом потребность в МК снижается и доза препарата может корректироваться.

Динамическое наблюдение и мониторинг осложнений

Ведение пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы требует непрерывного поддержания равновесия между избытком андрогенов и избытком ГК, добиться чего в клинической практике бывает довольно непросто. Поэтому необходим тщательный мониторинг осложнений и последствий как самого заболевания, так и его лечения. На рис. 3 представлен схематичный план обследования и динамического наблюдения взрослых пациентов с классическими формами ВДКН в зависимости от степени компенсации. Как видно из указанной схемы, ряд исследований (компьютерная или магнитно-резонансная томография надпочечников, ультразвуковое исследование яичек) необходимо проводить только при декомпенсации заболевания, в то время как активное выявление метаболитических нарушений, оценка МПК, а также репродуктивной функции у женщин необходимы при любой степени компенсации ВДКН.

Комплекс метаболитических нарушений при ВДКН весьма широк. Помимо основных побочных явлений, возникающих при длительном приеме ГК, таких как накопление жировой клетчатки, АГ, дислипидемия, инсулинорезистентность и нарушения углеводного обмена, при ВДКН на ор-

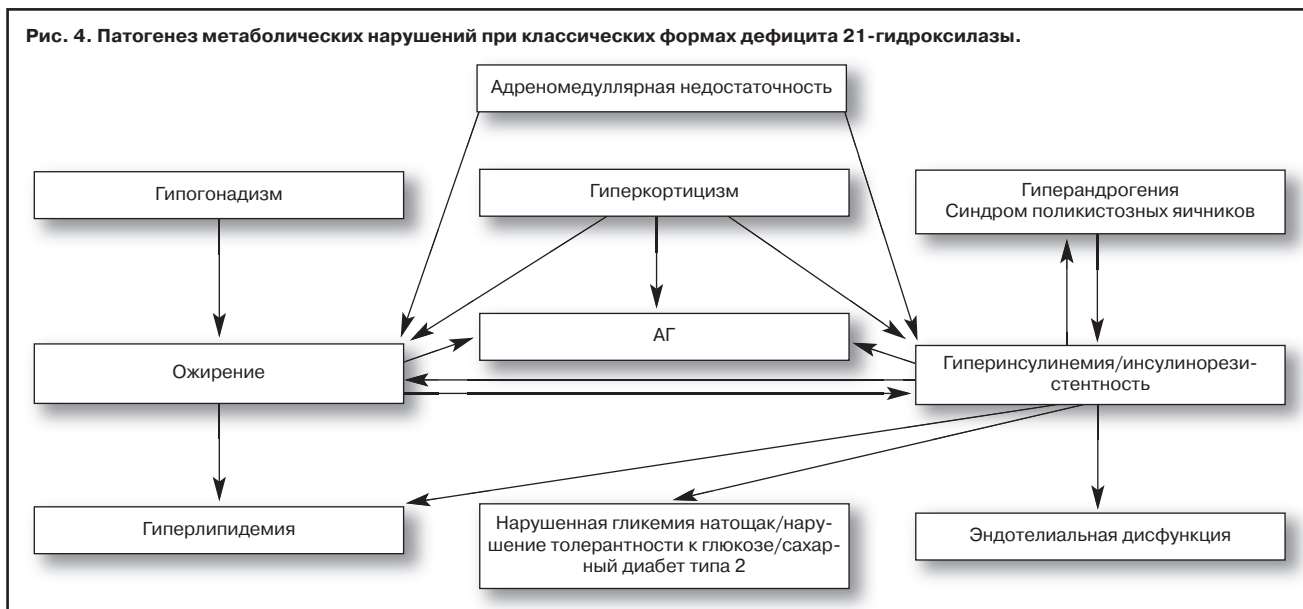
ганизм пациента влияют также и дополнительные факторы: гиперандрогения, гипогонадизм, а также аденомедулярная недостаточность (рис. 4). Поэтому в рамках ежегодного обследования всем пациентам с ВДКН, а особенно в случаях длительной передозировки ГК, необходимо исследовать липидный спектр, выявлять нарушения углеводного обмена, контролировать АД и проводить разъяснительную беседу по контролю массы тела.

Вопрос частоты проведения рентгеноденситометрии пациентам с ВДКН по-прежнему остается открытым. В мире имеется множество исследований, которые показали диаметрально противоположные результаты, поэтому специалисты по всему миру не пришли к единому мнению: нужно ли мониторировать абсолютно всех пациентов с ВДКН с учетом приема ГК как независимого фактора риска остеопороза. По данным ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России было показано, что развитие остеопенического синдрома не зависело от степени компенсации заболевания и доз принимаемых глюкокортикоидных препаратов, поэтому рентгеноденситометрию желательно проводить всем пациентам с ВДКН вне зависимости от степени компенсации при первичном обращении, если ранее она не проводилась, а далее решать вопрос о частоте мониторинга костной плотности в зависимости от полученных результатов (не реже 1 раза в 5–7 лет при отсутствии снижения МПК и чаще – при выявлении остеопенического синдрома).

У взрослых пациентов с ВДКН по данным компьютерной томографии достаточно часто выявляются одно- или двусторонние доброкачественные образования надпочечников. Целенаправленный скрининг подобных образований обычно требуется только при наличии длительной декомпенсации, так как они могут достигать значительных размеров. При назначении адекватных доз ГК отмечается уменьшение размеров опухолей, хирургическое лечение обычно не проводится. При удовлетворительной компенсации в проведении скрининга нет необходимости, так как образования небольших размеров не имеют клинического значения.

TART встречаются у небольшого процента мужчин с ВДКН в РФ в отличие от других популяций, однако при длительной декомпенсации заболевания они могут достигать больших размеров, сдавливать ткань яичек и приводить к гипогонадизму и бесплодию. В клинической практике возможна ошибочная постановка диагноза рака яичек и проведение необоснованных операций у таких пациентов. Выявляются TART либо пальпаторно при осмотре, либо на ультразвуковом исследовании. Оценка репродуктивной функции у мужчин необходима в случаях

Рис. 4. Патогенез метаболитических нарушений при классических формах дефицита 21-гидроксилазы.



обращения по поводу бесплодия либо при длительной декомпенсации ВДКН.

У женщин с ВДКН при любой степени компенсации наблюдаются нарушения менструального цикла – у 64–68% женщин – при сольтергической и у 55–75% – при вирильной форме. Нередко при обследовании таких женщин выявляются ультразвуковые признаки поликистозных яичников. При ВДКН в патогенезе формирования поликистозных яичников участвуют инсулинорезистентность, ожирение, а также высокая секреция андрогенов. В ряде случаев удается достигнуть нормализации цикла с помощью интенсификации глюкокортикоидной терапии, однако при ее неэффективности или появлении признаков ятрогенного гиперкортицизма к терапии рекомендуется добавить КОК.

Особое внимание должно быть уделено феминизирующей пластике наружных гениталий у женщин с ВДКН, своевременности ее проведения, оценке состоятельности оперативного вмешательства и отсутствия развития постоперационных осложнений (рубцы, стриктуры и т.д.). Вирилизация гениталий наблюдается у пациенток с рождением. При высокой степени вирилизации феминизирующая пластика проводится в два этапа: первый этап, включающий клинорепластику и рассечение уrogenитального синуса, проводится в первые годы жизни ребенка, второй этап – интритопластику – рекомендуется проводить после наступления менархе и достижения достаточной эстрогенизации гениталий. К сожалению, в практике часто встречаются случаи, когда второй этап пластики не проводится вплоть до взрослого возраста. Таких женщин необходимо направлять в федеральные специализированные центры гинекологического профиля, где имеются опыт таких операций, а также специализированная команда хирургов, анестезиологов и эндокринологов.

Наблюдение за беременными с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы

Рекомендации:

3.4. Рекомендуется при наступлении беременности продолжать терапию ГК и МК в тех же дозах, что применялись до беременности (1С). Увеличение дозы ГК показано только при развитии признаков надпочечниковой недостаточности.

3.5. При беременности не рекомендуется применение глюкокортикоидных препаратов, которые проходят через плаценту, таких как дексаметазон (1С).

К сожалению, частота беременностей и родов низка у женщин с ВДКН, особенно при сольтергической форме, несмотря на проводимое лечение, направленное на восстановление фертильности. Основную роль при этом имеют психосоциальные факторы, плохая компенсация заболевания, а также последствия неадекватной пластики НПО. В ряде случаев даже при адекватной терапии ВДКН необходимо использование вспомогательных репродуктивных технологий для достижения беременности.

Основная сложность ведения беременных с классическими формами ВДКН заключается в том, что во время беременности уровни андрогенов постепенно повышаются вследствие увеличения уровня секс-связывающего и кортизол-связывающего глобулина, поэтому не существует критериев оценки адекватности терапии. Ряд авторов предлагают использовать показатели 17-ОНР, тестостерона и андростендиона с частотой 1 раз в 6–8 нед и оценивать не их абсолютные значения, а динамику изменения. Другие предлагают ориентироваться только на клинические признаки: признаки угрозы невынашивания, гипотили гиперкортицизма или изменения АД.

Обычно пациентки получают те же дозы ГК, что и до беременности, доза МК иногда требует увеличения во II триместре беременности при развитии ортостатической ги-

потензии. Из всех препаратов ГК не должен применяться во время беременности дексаметазон, который не инактивируется ферментом плаценты 3 β -гидроксистероиддегидрогеназой и в неизменном виде проходит в кровь плода. Остальные ГК допустимы к использованию.

Женщины с ВДКН находятся в группе риска по развитию гестационного диабета, поэтому во время беременности необходимо проводить тщательный контроль гликемии и при нормальных показателях (гликемия венозной плазмы менее 5,1 ммоль/л) – тест толерантности к глюкозе на сроке 24–28 нед.

Во время родов рекомендуется вводить гидрокортизон (гидрокортизон сульфат натрия – Солу-Кортеф) парентерально 50 мг внутримышечно или внутривенно, далее при необходимости введение повторяется по 50 мг каждые 4–6 ч с последующим возвращением на пероральный прием препаратов в течение 1–2 сут. Если женщине проводилась пластика НПО, рекомендуется родоразрешение путем кесарева сечения для уменьшения травматизации в родах.

Динамическое наблюдение взрослых пациентов с неклассическими формами дефицита 21-гидроксилазы

В отличие от классических форм дефицита 21-гидроксилазы, при неклассической форме не существует общепринятых рекомендаций по динамическому наблюдению и оценке степени компенсации заболевания.

Вне планирования беременности и при умеренной гиперандрогении, когда в качестве основного метода лечения выбирается КОК и/или антиандрогенная терапия, такие пациентки обычно не наблюдаются эндокринологами, а дальнейшее наблюдение и коррекцию терапии проводит гинеколог.

У больных с тяжелой гиперандрогенией при выборе в пользу длительной глюкокортикоидной терапии наблюдение должно проводиться аналогично классическим формам ВДКН. Оценка компенсации заболевания проводится клинически (целевые значения лабораторных показателей, таких как 17-ОНР, тестостерон и андростендион, до сих пор не разработаны). При появлении клинических признаков ятрогенного гиперкортицизма необходимо проведение дообследования для выявления метаболических нарушений и снижения МПК.

При планировании беременности и переводе пациентки с КОК на ГК основным критерием компенсации являются восстановление спонтанной овуляции и наступление беременности. После ее наступления доза ГК обычно не корректируется, никакие лабораторные показатели не исследуются. Так же, как и при классических формах ВДКН, нежелателен к применению дексаметазон, так как он свободно проникает через плаценту в кровь плода. Необходимо помнить о повышенном риске развития у беременных с неклассическими формами гестационного сахарного диабета и проводить обследование согласно принятым в РФ рекомендациям.

Родоразрешение проводится по общим акушерским показаниям. В день родов женщинам, у которых в результате теста с Синактоном выявлялось неадекватное повышение кортизола (менее 500 нмоль/л), необходимо введение гидрокортизона парентерально. После родов в плановом порядке эндокринологом принимается решение о необходимости дальнейшего лечения пациентки с помощью ГК или возможности постепенной его отмены.

Динамическое наблюдение взрослых пациентов с дефицитом 11 β -гидроксилазы

Так же, как и при классических формах дефицита 21-гидроксилазы, наблюдение пациентов с дефицитом 11 β -гидроксилазы направлено на подбор адекватной дозы

ГК, оценку компенсации и выявление пожизненной заместительной глюкокортикоидной терапии. Однако в связи с редкой встречаемостью ГФ ВДКН динамическое наблюдение и оценка компенсации представляют сложную задачу. Дело в том, что согласно международным рекомендациям контроль необходимо проводить по уровню 11-дезоксикортизола, в то время как этот маркер не исследуется в рутинной практике на первичном амбулаторном звене. Поэтому при необходимости коррекции терапии и уточнения степени компенсации рекомендуется направлять таких пациентов в федеральные центры эндокринологического профиля, где возможно проведение этого анализа.

В рутинной практике судить о компенсации ГФ ВДКН можно по косвенным данным. При назначении недостаточной дозы ГК отмечается повышение уровня андростендиона и тестостерона (у мужчин оценка проводится только по уровню андростендиона), снижается уровень АРП, калия. В клинической картине персистируют повышение АД, развитие макрососудистых осложнений, а также проявляются признаки гиперандрогении и гипокортицизма.

Признаками избыточной терапии являются классические признаки гиперкортицизма: увеличение массы тела, абдоминальный тип ожирения, появление стрий, «климактерического горбика». Лабораторно уровни тестостерона и андростендиона снижены, отмечаются признаки дислипидемии, нарушения углеводного обмена. По данным денситометрии появляются признаки снижения МПК. Повышения АД при этом может и не быть, однако у ряда больных АГ может сохраняться в рамках ятрогенного гиперкортицизма.

Пациентам с ГФ ВДКН как минимум ежегодно необходимо проводить обследование у кардиолога, по показаниям проводить электрокардиографию, эхокардиографию, точное мониторирование АД и электрокардиограммы для своевременной диагностики и коррекции макрососудистых осложнений АГ.

Дополнительные и экспериментальные методы в лечении ВДКН

Двусторонняя адреналэктомия

Рекомендация:

4.1. В редких случаях у пациентов с неконтролируемой гиперандрогенией при условии достаточной приверженности лечению может быть проведена двусторонняя адреналэктомия (2D).

Небольшой процент пациентов с тяжелой сольтеряющей формой ВДКН с практически полным отсутствием активности 21-гидроксилазы не поддаются лечению ГК: даже при использовании высоких доз препаратов не снижается выработка андрогенов и остаются признаки вирилизации. Особенно это актуально при решении вопроса о восстановлении фертильности. В таких случаях рядом авторов предлагается альтернативный метод лечения ВДКН – двусторонняя адреналэктомия. Однако этот метод лечения вызывает много вопросов. С одной стороны, ее проведение уменьшает вирилизацию и позволяет применять меньшие дозы ГК. С другой – имеются интраоперационные риски, риск адреналовых кризов постоперационно. Противопоказано проводить двустороннюю адреналэктомию некомплаентным пациентам, так как в послеоперационном периоде нерегулярный прием препаратов заместительной терапии ГК может оказаться фатальным. Именно поэтому решение о проведении столь радикального лечения не должно проводиться рутинно в общей амбулаторной практике. При возникновении подобных ситуаций, когда пациенты не достигают компенсации даже при применении супрафизиологических доз ГК и развитии ятрогенного гиперкортицизма, они должны быть направлены в федеральный центр эндокринологического профиля для решения вопроса об оптимальном методе лечения.

Пренатальная терапия

Рекомендация:

4.2. Пренатальная терапия должна рассматриваться как экспериментальная методика, проводимая исключительно в специализированных центрах, имеющих соответствующий протокол исследования и комитет по этике (2C).

Пренатальная терапия – это лечение дексаметазоном беременных женщин, у которых по результатам генетического консультирования имеется высокий риск рождения ребенка с классической формой дефицита 21-гидроксилазы (например, в случае уже имеющихся детей с ВДКН в семье и подтвержденным носительством мутации у обоих родителей, когда риск рождения последующего больного ребенка составляет 25%). Так как дексаметазон – единственный глюкокортикоидный препарат, проникающий через плаценту и способный подавить продукцию андрогенов надпочечниками плода, при его назначении с самых ранних сроков гестации существует возможность снизить степень вирилизации НПО у новорожденных девочек с ВДКН.

Основная проблема заключается в том, что для достижения эффекта начинать терапию необходимо как можно раньше – не позднее 6-й недели гестации. В то же время проведение пренатальной диагностики для уточнения пола и наличия ВДКН у плода возможно только на 9–10-й неделе беременности. Поэтому лечение высокими дозами дексаметазона на этапах закладки органов напрасно будут получать 7 из 8 детей. В настоящее время на коммерческой основе доступен метод определения в крови беременной женщины Y-хромосомы плода с ранних сроков гестации, но пока эта методика не введена в повсеместную практику.

Влияние дексаметазона на внутриутробное и дальнейшее развитие ребенка до сих пор до конца не изучено, но предполагаются его негативные эффекты на центральную нервную систему, распределение жировой клетчатки, функцию надпочечников и поджелудочной железы в рамках фетального программирования. Кроме того, очевидны негативные эффекты на организм матери по типу ятрогенного гиперкортицизма.

Необходимо отметить, что в России существует мнение, что дексаметазон способен предотвратить вирилизацию НПО у девочек в результате действия материнских андрогенов, поэтому нередко дексаметазон назначается беременным женщинам с нВДКН. Однако данные исследований не подтверждают возможность прохождения материнских андрогенов через плаценту и их негативное влияние на плод. Поэтому дексаметазон допустим к применению у беременных женщин лишь для тех редких случаев, когда подозревается наличие тяжелых классических форм ВДКН у самого ребенка.

Именно поэтому в настоящее время не рекомендуется проводить пренатальную терапию дексаметазоном в рутинной практике, а дексаметазон относится к нежелательным препаратам для лечения любой формы ВДКН во время беременности.

Литература/References

1. Федеральные клинические рекомендации – протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте. Пробл. эндокринологии. 2014; 2: 42–50. / Federal'nye klinicheskie rekomendatsii – protokoly po vedeniiu patsientov s vrozhdennoi disfunktsiei kory nadpocheknikov v detskom vozraste. Probl. endokrinologii. 2014; 2: 42–50. [in Russian]
2. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95 (9): 4133–60.
3. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P et al. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. Am J Hum Genet 1985; 37: 650–67.
4. Сазонова А.И. Соматический статус и метаболические нарушения у взрослых пациентов с различными формами врожденной дисфункции коры надпочеч-

- ников. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. / Sazonova A.I. Somaticheskiy status i metaboliicheskie narusheniya u vzroslykh patsientov s razlichnymi formami vrozhdennoi disfunktsii kory nadpocheknikov. Dis. ... kand. med. nauk. M., 2013. [in Russian]
5. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES et al. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999; 72: 915–25.
 6. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1570–8.
 7. Török D, Halasz Z, Garami M et al. Limited value of serum steroid measurements in identification of mild form of 21-hydroxylase deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111: 27–32.
 8. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1182–90.
 9. Moran C, Azziz R, Weintrob N et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3451–6.
 10. New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4205–14.
 11. Riepe FG, Krone N, Viemann M et al. Management of congenital adrenal hyperplasia: results of the ESPE questionnaire. *Horm Res* 2002; 58: 196–205.
 12. Brunton LL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. McGraw Hill, 2006.
 13. Charmandari E, Matthews DR, Johnston A et al. Serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone interrelation in classic 21-hydroxylase deficiency: is current replacement therapy satisfactory? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4679–85.
 14. Rosenfield RL. Serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone concentrations in children with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2993.
 15. Spritzer P, Billaud L, Thalabard JC et al. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 642–6.
 16. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; 365: 2125–36.
 17. Stikkelbroeck NM, Oyen WJ, van der Wilt GJ et al. Normal bone mineral density and lean body mass, but increased fat mass, in young adult patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1036–42.
 18. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G et al. Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 110–6.
 19. Zimmermann A, Grigorescu-Sido P, AlKhazouzi C et al. Alterations in lipid and carbohydrate metabolism in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res Paediatr* 2010; 74 (1): 41–9.
 20. Bachelot A, Chakhtoura Z, Samara-Boustani D et al. Bone health should be an important concern in the care of patients affected by 21 hydroxylase deficiency. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010.
 21. Barzon L, Sonino N, Fallo F et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 273–85.
 22. Varan A, Unal S, Ruacan S, Vedinlan S. Adrenocortical carcinoma associated with adrenogenital syndrome in a child. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35: 88–90.
 23. 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.
 24. Bryan SM, Honour JW, Hindmarsh PC. Management of altered hydrocortisone pharmacokinetics in a boy with congenital adrenal hyperplasia using a continuous subcutaneous hydrocortisone infusion. *J Clin Endocrinol Metab* 2009.
 25. Merza Z, Rostami-Hodjegan A, Memmott A, Doane A. Circadian hydrocortisone infusions in patients with adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 45–50.
 26. Verma S, Sinaii N, Kim MS et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of delayed- and extended release hydrocortisone (Chronocort™) versus conventional hydrocortisone (Cortef™) in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 441–7.
 27. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3070–8.
 28. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Hermus AR et al. Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia can cause severe testicular damage. *Fertil Steril* 2008; 89: 597–601.
 29. Charmandari E, Brook CG, Hindmarsh PC. Why is management of patients with classical congenital adrenal hyperplasia more difficult at puberty? *Arch Dis Child* 2002; 86: 266–9.
 30. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod* 2008; 23: 1607–13.
 31. Файзулин А.К., Батыгин М.П., Глыбина Т.М., Шкитыр З.В. Современные методы хирургической коррекции пороков наружных гениталий у девочек с врожденной дисфункцией коры надпочечников. Андрология и генитальная хирургия. 2011; 3: 69–73. / Faizulin A.K., Batygin M.P., Glybina T.M., Shkityr Z.V. Sovremennyye metody khirurgicheskoi korrektsii porokov naruzhnykh genitalii u devochek s vrozhdennoi disfunktsiei kory nadpocheknikov. Andrologiya i genital'naya khirurgiya. 2011; 3: 69–73. [in Russian]
 32. Casteras A, De Silva P, Rumsby G, Conway GS. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 833–7.
 33. Lo JC, Schwitzgebel VM, Tyrrell JB et al. Normal female infants born of mothers with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 930–6.
 34. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006; 91: 554–63.
 35. Dessens AB, Slijper FM, Drop SL. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav* 2005; 34: 389–97.
 36. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, New MI. Sexual orientation in women with classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess. *Arch Sex Behav* 2008; 37: 85–99.
 37. Зубкова Н.А., Дворянчиков Н.В., Окулов А.Б., Касаткина Э.П. Психосексуальный статус больных с врожденной дисфункцией коры надпочечников. Успехи теоретической и клинической медицины: материалы научных исследований РМАПО. М., 2003; с. 228–9. / Zubkova N.A., Dvorianchikov N.V., Okulov A.B., Kasatkina E.P. Psikhoseksual'nyi status bol'nykh s vrozhdennoi disfunktsiei kory nadpocheknikov. Uspekhi teoreticheskoi i klinicheskoi meditsiny: materialy nauchnykh issledovaniy RMAPO. M., 2003; s. 228–9. [in Russian]
 38. Meyer-Bahlburg HF. Health-related quality of life in intersexuality. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88: 114–5.
 39. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA et al. Evaluation and Treatment Of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (Issue 4): 1105–20.
 40. Андреева Е.Н., Ужегова Ж.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром): скрининг, диагностика, лечение. Методические рекомендации. М., 2010. / Andreeva E.N., Uzhogova Zh.A. Vrozhdennaya disfunktsiya kory nadpocheknikov (adrenogenital'nyi sindrom): skrining, diagnostika, lechenie. Metodicheskie rekomendatsii. M., 2010. [in Russian]
 41. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». Сахарный диабет. 2012; 4: 4–10. / Dedov I.I., Krasnopol'skii V.I., Sukhikh G.T. Rossiiskii natsional'nyi konsensus «Gestatsionnyi sakharnyi diabet: diagnostika, lechenie, poslerodovoe nabludenie». Sakharnyi diabet. 2012; 4: 4–10. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мельниченко Галина Афанасьевна — акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Трошина Екатерина Анатольевна — д-р мед. наук, проф., зав. отд-ния терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Молашенко Наталья Валерьевна — канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. E-mail: molashenko@mail.ru

Сазонова Анна Игоревна — канд. мед. наук, врач, терапевтическое отд-ние ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова

Ужегова Жанна Александровна — врач отд-ния эндокринной гинекологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 при лечении сахарного диабета типа 2

Т.Б.Моргунова[✉], В.В.Фадеев

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Сахарный диабет типа 2 – одно из наиболее часто встречающихся эндокринных заболеваний. В статье обсуждаются новые классы сахароснижающих препаратов (ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2), подходы к их назначению. Также рассматриваются вопросы кардиоваскулярной безопасности современных сахароснижающих препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сахароснижающие препараты, лечение, ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

[✉]tanmorgun@mail.ru

Для цитирования: Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 при лечении сахарного диабета типа 2. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 20–23.

Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus

T.B.Morgunova[✉], V.V.Fadeev

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

Type 2 diabetes mellitus is one of the most common endocrine diseases. This article discusses the new classes of antihyperglycemic agents (dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors), the approaches for prescription these drugs. The article also discusses the cardiovascular safety of new antihyperglycemic agents.

Key words: type 2 diabetes mellitus, antihyperglycemic agents, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors.

[✉]tanmorgun@mail.ru

For citation: Morgunova T.B., Fadeev V.V. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 20–23.

Сахарный диабет типа 2 (СД типа 2) – это хроническое заболевание, распространенность которого в мире неуклонно растет, особенно в развивающихся странах. По ориентировочным подсчетам, ожидаемое увеличение числа больных СД типа 2 составит 69% в период с 2010 по 2030 г., что приведет к приросту абсолютного числа пациентов с 285 до 439 млн [1]. Примерно 60% больных с диагностированным СД типа 2 не достигают целевых показателей гликемического контроля, что сопровождается повышением риска развития микро- и макрососудистых осложнений и в дальнейшем – риска инвалидизации и смертности.

СД типа 2 развивается вследствие комплекса метаболических нарушений, в основе которых лежат инсулинорезистентность и дисфункция β -клеток поджелудочной железы. Для большинства пациентов с СД типа 2 характерна избыточная масса тела или ожирение, что и служит основной причиной инсулинорезистентности. На момент выявления СД типа 2 у больных, как правило, нормальный или даже повышенный уровень инсулина в крови, но секреция инсулина недостаточна в ответ на гипергликемию.

В настоящее время в клинической практике используются разные классы сахароснижающих препаратов. Согласно современным рекомендациям препаратом 1-й линии для лечения пациентов с СД типа 2 является метформин. Метформин характеризуется высокой эффективностью – при назначении его в монотерапии снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) составляет до 1–2%. Метформин не способствует прибавке массы тела и не сопряжен с риском развития гипогликемии. Важными преимуществами препарата служат длительный опыт его применения, а также низкая стоимость. Терапия метформином, особенно в начале применения, может привести к появлению нежелательных явлений, часто транзиторных, со стороны желудочно-кишечного тракта, но в целом метформин отличается хорошим профилем безопасности.

Согласно российским алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД при исходном уровне HbA_{1c} 6,5–7,5% пациенту с СД типа 2 начинать лечение можно с монотерапии. Приоритет должен быть отдан средствам с минимальным риском гипогликемий (мет-

формин, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 – ИДПП-4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 – АГПП-1). При непереносимости или противопоказаниях к препаратам первого ряда рекомендуется начало терапии с альтернативных классов сахароснижающих препаратов (производные сульфонилмочевины – ПСМ, глиниды, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 – ИНГЛТ-2 и др.). Эффективным считается темп снижения HbA_{1c} >0,5% за 6 мес наблюдения [2].

При ведении пациентов с СД типа 2 в связи с прогрессированием заболевания, как правило, со временем требуется назначение комбинированной терапии для поддержания гликемического контроля. В дополнение к метформину могут назначаться разные сахароснижающие препараты: ИДПП-4, АГПП-1, ПСМ или ИНГЛТ-2. Среди факторов, определяющих выбор сахароснижающего препарата, основными являются: эффективность (снижение уровня HbA_{1c}), влияние на массу тела, риск гипогликемий и нежелательных явлений и, конечно, стоимость [3].

Одним из современных подходов к лечению СД является применение препаратов, воздействующих через систему инкретинов. **Инкретины** – это гормоны, вызывающие стимуляцию секреции инсулина после перорального приема углеводов (глюкозы). После приема внутрь пищи или глюкозы секреция инсулина возрастает в большей степени, чем после внутривенного введения соответствующего количества глюкозы. Данный феномен обозначается как «инкретиновый эффект» и обусловлен действием инкретинов. Два основных инкретина у человека – глюкозозависимый инсулинопотропный полипептид (ГИП) и ГПП-1. ГИП и ГПП-1 секретируются K- и L-клетками кишечника. Регуляторное действие инкретинов на уровень глюкозы осуществляется через связывание и активацию рецепторов, расположенных в разных тканях, в том числе α - и β -клеток островков поджелудочной железы. Натощак концентрации ГИП и ГПП-1 в плазме низкие, однако после приема пищи их секреция быстро возрастает.

После высвобождения ГПП-1 и ГИП быстро метаболизируются ферментом ДПП-4, который располагается на мембранах щеточной каемки кишечного эпителия, на поверхности капилляров и присутствует в кровотоке. Период по-

луыведения инкретиннов из плазмы короткий – около 2 мин для ГПП-1 и 5 мин – для ГИП. Для воспроизведения действия ГПП-1 было предложено два пути: синтез препарата, воздействующего на рецепторы ГПП-1 – это препараты АГПП-1 и удлинение действия эндогенного ГПП-1 путем подавления активности фермента ДПП-4 (препараты ИДПП-4); рис. 1. Обе группы препаратов широко применяются в клинической практике.

Препараты из группы ИДПП-4 подавляют активность фермента ДПП-4, вследствие чего эндогенные гормоны-инкретины не разрушаются и сохраняют свою активность в течение 12–24 ч. Их концентрация возрастает примерно в 2–5 раз, особенно после пищевой нагрузки. Таким образом, наблюдаются все основные эффекты, свойственные ГПП-1: глюкозозависимое повышение секреции инсулина, глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью. В отличие от АГПП-1 ИДПП-4 не приводят к замедлению опорожнения желудка и не оказывают влияния на массу тела. Сахароснижающий эффект у АГПП-1 составляет примерно 0,8–1,8%, у ИДПП-4 – 0,5–1,0% [2].

Механизм действия ИДПП-4 дополняет действие других сахароснижающих препаратов, что объясняет их широкое использование в комбинированной терапии. В большинстве исследований ИДПП-4 имели благоприятный профиль переносимости, сходный с плацебо. Следует отметить, что частота развития гипогликемий при лечении ИДПП-4 также была сходна с плацебо, это обусловлено глюкозозависимым действием инкретиннов. Гипогликемии главным образом были зафиксированы при совместном применении с ПСМ. В настоящее время в России зарегистрировано несколько препаратов из группы ИДПП-4: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин.

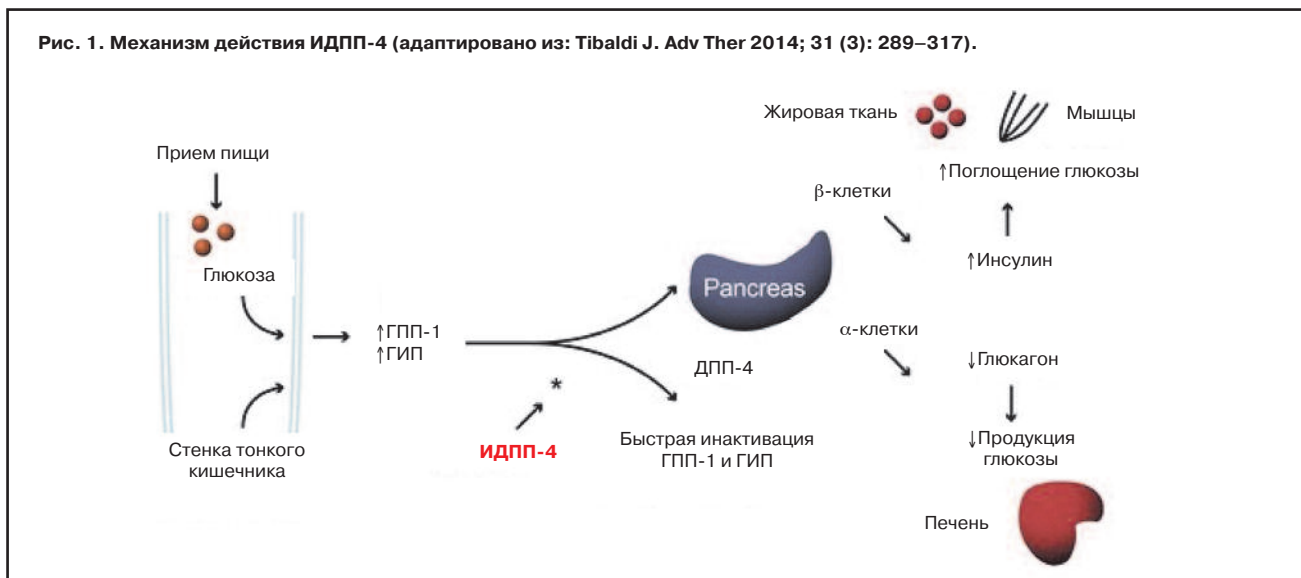
Алоглиптин (Випидия) впервые был утвержден в Японии в 2010 г. для лечения взрослых с СД типа 2 в монотерапии или в сочетании с другими препаратами. Позже, в 2013 г., препарат был зарегистрирован в США в монотерапии, а также в Европе для применения в комбинированной терапии [4].

После перорального приема алоглиптин быстро всасывается, и прием пищи не оказывает существенного влияния на его биодоступность. Пиковые концентрации в плазме достигаются в среднем через 1–2 ч после приема препарата [5]. Препарат Випидия выпускается в таблетированной форме в дозировках 12,5 и 25 мг: рекомендуемая доза для пациентов с нормальной функцией почек и при легком снижении функции почек (клиренс креатинина от 50 до 80 мл/мин) составляет 25 мг 1 раз в день; при снижении функции почек средней тяжести (клиренс креатинина от 30 до 50 мл/мин) дозу алоглиптина необходимо снизить в 2 раза, т.е. до 12,5 мг 1 раз в сутки.

В проведенных исследованиях по оценке эффективности препарата Випидия было показано, что клинически значимое улучшение показателей гликемического контроля (уровней HbA_{1c} и глюкозы плазмы натощак) у пациентов с СД типа 2 отмечается на фоне применения алоглиптина как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами: метформином, пиоглитазоном, ПСМ и инсулином. Назначение препарата Випидия в дозе 25 мг сопровождалось снижением уровня HbA_{1c} по сравнению с исходным на 0,5–0,9%, при этом выраженное уменьшение уровня HbA_{1c} отмечено уже после 4 нед терапии; значимое снижение уровня глюкозы плазмы натощак по сравнению с плацебо было отмечено уже через неделю после начала терапии [6–11].

Среди новых сахароснижающих препаратов особенный интерес вызывают ИНГЛТ-2. Механизм их действия основан на уменьшении реабсорбции глюкозы в почках. У здоровых людей фильтруется в почках примерно 180 г глюко-

Рис. 1. Механизм действия ИДПП-4 (адаптировано из: Tibaldi J. Adv Ther 2014; 31 (3): 289–317).



зы, которая подвергается практически полной реабсорбции в проксимальных канальцах; 90% глюкозы реабсорбируется в начальной части проксимального канальца, в S1-сегменте, и основным переносчиком глюкозы в данном сегменте служит белок НГЛТ-2. Ингибирование НГЛТ-2 приводит к снижению реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах, увеличению ее экскреции с мочой и как следствие – снижению уровня глюкозы крови. Дополнительные эффекты данного класса препаратов – снижение массы тела за счет потери достаточно большого количества энергетического субстрата (до 80 г глюкозы) и некоторое снижение уровня систолического и диастолического артериального давления – примерно на 2–4/1–2 мм рт. ст. [3]. Важно отметить, что эффект НГЛТ-2 не зависит от функционального состояния β-клеток. Сахароснижающий эффект ИНГЛТ-2 составляет примерно 0,8–0,9% [2].

Среди нежелательных явлений на фоне терапии **ИНГЛТ-2** отмечают риск грибковых поражений половых путей и, по данным ряда исследований, возможное некоторое повышение частоты инфекций мочевых путей [3]. Частота развития гипогликемий при лечении ИНГЛТ-2 в монотерапии сопоставима с таковой на фоне терапии плацебо, что можно объяснить инсулиннезависимым механизмом их действия.

При ведении пациентов с СД типа 2 коррекция гликемии остается одним из основных компонентов лечения. Однако, учитывая, что при СД типа 2 есть несколько факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, то и подход к ведению таких пациентов должен быть комплексным и включать помимо коррекции гипергликемии также назначение гиполипидемической терапии, коррекцию артериального давления и т.д.

Хорошо известно, что коррекция гипергликемии позволяет отсрочить развитие и прогрессирование микрососудистых осложнений [12, 13]. Влияние гликемического контроля на риск развития макроангиопатий не столь однозначно: по-видимому, умеренное положительное влияние проявится только спустя годы адекватной терапии. Однако у пациентов пожилого возраста или с длительным течением диабета активное снижение гликемии, напротив, может быть сопряжено с увеличением смертности, но не привести к уменьшению частоты крупных сердечно-сосудистых событий [14]. Таким образом, в последние годы используется индивидуализированный подход к выбору сахароснижающей терапии при СД типа 2: необходимо учитывать как преимущества гликемического контроля, так и возможные неблагоприятные последствия терапии, включая гипогликемии, исходя из возраста и состояния здоровья пациента.

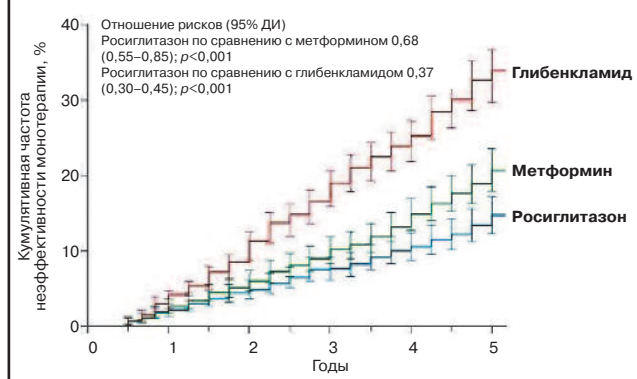
Еще один важный аспект сахароснижающей терапии – это поддержание достигнутого снижения гликемии, или **удержание гликемического контроля**. Изучению данного вопроса было посвящено несколько исследований, в одном из них, работе S.Kahn и соавт., оценивали устойчивость сахароснижающего действия росиглитазона, метформина и глибенкламида у пациентов с впервые выявленным СД типа 2 с участием 4360 больных. Пациенты получали препараты в среднем на протяжении 4 лет. Первичной конечной точкой в исследовании служило развитие неэффективности монотерапии, что оценивали по повышению гликемии натощак более 10 ммоль/л. За 5 лет наблюдения кумулятивная частота неэффективности монотерапии росиглитазоном составила 15%, метформином – 21%, в то время как монотерапии глибенкламидом – 34 [15] (рис. 2).

За последние годы были опубликованы результаты нескольких длительных исследований по изучению эффективности терапии ИДПП-4 при добавлении к метформину. В целом ИДПП-4 продемонстрировали устойчивость достигнутого снижения гликемии и HbA_{1c} у пациентов с СД типа 2 [10, 16–19]. По результатам метаанализа, выполненного B.Mishriky и соавт., при сравнении эффективности и безопасности ИДПП-4 и ПСМ в комбинации с метформином отмечено значимо более выраженное снижение HbA_{1c} на фоне ПСМ по сравнению с ИДПП-4 к 12-й неделе. Однако к 52 и 104-й неделям терапии значимых отличий между ПСМ и ИДПП-4 не было. Вместе с тем терапия ПСМ была сопряжена с прибавкой массы тела и значимо более высокой частотой гипогликемий по сравнению с ИДПП-4 [20].

Таким образом, хорошая переносимость, отсутствие прибавки массы тела и низкий риск гипогликемий при применении ИДПП-4 обуславливает их значительное терапевтическое преимущество.

Как известно, пациенты с СД типа 2 относятся к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. И вопрос **кардиоваскулярной безопасности** является одним из наиболее важных вопросов современной сахароснижающей терапии. Изначально вопросы кардиологической безопасности возникли по отношению к некоторым уже одобренным к применению препаратам и еще разрабатываемым препаратам для лечения СД типа 2. В июле 2008 г. Экспертный комитет по эндокринологическим и метаболическим препаратам США (Food and Drug Administration) выпустил руководство по оценке безопасности сахароснижающих препаратов в отношении сердечно-сосудистых рисков («Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes»). В данном руководстве описаны требования

Рис. 2. Кривая Каплана–Майера кумулятивной частоты неэффективности монотерапии на протяжении 5 лет (адаптировано из S. Kahn [15]).



к оценке сердечно-сосудистой безопасности новых сахароснижающих препаратов до и после их утверждения [21].

К 2015 г. были завершены исследования по оценке кардиоваскулярных исходов на фоне терапии 3 ИДПП-4 (алоглиптином, саксаглиптином и ситаглиптином), а также АППП-1 (ликсисенатидом). Проведенные исследования с назначением ИДПП-4 в целом продемонстрировали, что применение этих препаратов не повышает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД типа 2. Данные исследования значительно отличались по длительности, которую включенных больных, а также конечным точкам.

Так, в исследовании EXAMINE (EXamination of Cardiovascular Outcomes: Alogliptin vs. Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome) оценивалась кардиоваскулярная безопасность ИДПП-4 алоглиптина при сравнении с плацебо у пациентов с СД типа 2, перенесших острый коронарный синдром за 15–90 дней до рандомизации. Больные были рандомизированы в группу терапии алоглиптином ($n=2701$) или плацебо ($n=2679$) в дополнение к имеющейся стандартной сахароснижающей и сердечно-сосудистой терапии. Длительность лечения составила до 40 мес (медиана 18 мес). По результатам проведенного исследования было показано, что терапия алоглиптином не увеличивает риск развития крупных сердечно-сосудистых событий у пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, т.е. у больных СД типа 2, недавно перенесших острый коронарный синдром (отношение рисков 0,96; верхняя граница 95% одностороннего доверительного интервала – ДИ $\leq 1,16$) [22].

Заключение

В заключение следует отметить, что при назначении любого сахароснижающего препарата пациенту с СД типа 2 необходимо учитывать не только сахароснижающую эффективность и устойчивость достигнутого эффекта, но и профиль безопасности, возможные дополнительные эффекты и стоимость.

Литература/References

- Godinho R, Mega C, Teixeira-de-Lemos E et al. The Place of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapeutics: A "Me Too" or "the Special One" Antidiabetic Class? *J Diabetes Res* 2015; 2015: 806979. Doi: 10.1155/2015/806979. Epub 2015 May 17. Review.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой (7-й выпуск). Сахарный диабет. 2015; 18 (1S): 1–112. / Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstjan G.R. i dr. Algoritmy specializirovannoj medic-

skoj pomoshhi bol'nym saharным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой (7-й выпуск). Сахарный диабет. 2015; 18 (1S): 1–112. [in Russian]

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364–79.
- Seino Y, Yabe D. Alogliptin benzoate for the treatment of type 2 diabetes. *Exp Opin Pharmacother* 2014; 15 (6): 851–63. Doi: 10.1517/14656566.2014.898750.
- Christopher R, Covington P, Davenport M et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of single increasing doses of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor alogliptin in healthy male subjects. *Clin Ther* 2008; 30: 513–27.
- Pratley RE, Kipnes MS, Fleck PR et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 167–76.
- Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2361–71.
- Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL et al. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 1145–52.
- Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR et al. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 46–55.
- Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared to glipizide over 2 years when used in combination with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16 (12): 1239–46. Doi: 10.1111/dom.12377. Epub 2014 Sep 25.
- DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin Study 010 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2008; 31: 2315–7.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2010; 321: 405–12.
- 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: 837–53.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355 (23): 2427–43.
- Seck T, Nauck M, Sheng D et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract* 2010; 64 (5): 562–76. Doi: 10.1111/j.1742-2412.2010.02353.x.
- Göke R, Bader G, Dworak M. Real-life effectiveness and tolerability of vildagliptin and other oral glucose-lowering therapies in patients with type 2 diabetes in Germany. *Diabetes Ther* 2014; 5 (1): 183–91. Doi: 10.1007/s13300-014-0060-4. Epub 2014 Mar 19.
- Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380 (9840): 475–83. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)60691-6. Epub 2012 Jun 28.
- Matthews DR, Dejager S, Ahren B et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12 (9): 780–9. Doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01233.x.
- Mishriky BM, Cummings DM, Tanenberg RJ. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 109 (2): 378–88. Doi: 10.1016/j.diabres.2015.05.025. Epub 2015 May 14. Review.
- FDA Guidance for Industry. Diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf
- White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–35.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Моргунова Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: tanmorgun@mail.ru

Фадеев Валентин Викторович – д-р мед. наук, зав. каф. эндокринологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом типа 2

А.С.Аметов, Н.А.Черникова[✉]

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последилового образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Тема гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом (СД) по-прежнему является одной из самых актуальных. Целью современного управления сахарным диабетом является индивидуальный подход к каждому пациенту. Хроническая гипергликемия как ведущий фактор развития поздних осложнений требует оптимального лечения и достижения целевых метаболических показателей с момента дебюта заболевания. Однако в реальной жизни более половины пациентов не достигают поставленных целей, что связано, в том числе, с неадекватным контролем гликемии. Для минимизации ошибок в интерпретации показателей гликемии необходимо использование портативных глюкометров, параметры работы которых соответствуют современным стандартам точности.

Ключевые слова: сахарный диабет, гликемический контроль, современные системы оценки уровня глюкозы, стандарты точности глюкометров.
✉nachendoc@yandex.ru

Для цитирования: Аметов А.С., Черникова Н.А. Гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом типа 2. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 24–27.

Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus

A.S.Ametov, N.A.Chernikova[✉]

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaya, d. 2/1

The problem of glycemic control in patients with diabetes mellitus (DM) still remains one of the most topical. The goal of modern management of diabetes mellitus is to find individual approach for each patient. Chronic hyperglycemia is the leading cause of late DM complications and requires optimal treatment and achievement of metabolic targets after the debut of the disease. In reality, however, more than half of patients do not achieve their target goals, because of inadequate glycemic control. To minimize errors of glycemic control indicators patients must use portable glucometers, associated with the parameters corresponding modern standards.

Key words: diabetes mellitus, glycemic control, modern blood glucose monitoring systems, accuracy for glucose meter systems.

✉nachendoc@yandex.ru

For citation: Ametov A.S., Chernikova N.A. Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 24–27.

Сегодня в мире насчитывается уже 415 млн пациентов с установленным диагнозом сахарный диабет – СД (рис. 1), и на долю СД типа 2 приходится от 85 до 90% всех выявляемых случаев заболевания [1]. Только в России СД болеют более 10 млн человек. Клинические последствия заболевания, ведущие к ранней инвалидизации и высокой смертности пациентов, хорошо известны – это поздние сосудистые осложнения диабета. Так, СД типа 2 является ведущей причиной развития терминальной почечной недостаточности, потери зрения у людей работоспособного возраста и нетравматической ампутации нижних конечностей; смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД типа 2 составляет 70–80%.

Важно отметить, что при впервые диагностированном СД типа 2 сосудистые осложнения уже наблюдаются практически у 1/2 больных. Хроническая гипергликемия как ведущий фактор развития поздних осложнений заболевания требует оптимального лечения с достижением целевых метаболических показателей с момента дебюта СД типа 2. Однако на практике достижение и длительное подержание нормального уровня глюкозы в крови больных

является достаточно сложной задачей. Поэтому серьезность этой острейшей медико-социальной проблемы усугубляется не только стремительным ростом числа больных СД, но и ухудшением гликемического контроля: большинство пациентов в разных странах мира, в том числе и в России, не достигают рекомендованных терапевтических целей. Основным приоритетом лечения является индивидуальный подход к каждому пациенту с учетом длительности заболевания, мотивированности пациента, наличия и тяжести сосудистых осложнений и сопутствующих заболеваний. На рис. 2 представлены данные по увеличению риска развития сосудистых осложнений на фоне СД типа 2 [2].

Международная федерация клинической химии (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine – IFCC) определяет гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}) как наиболее стойкий и достоверный критерий, характеризующий состояние углеводного обмена. Определение HbA_{1c} признано Всемирной организацией здравоохранения **необходимым** методом обследования для оценки компенсации СД и рекомендовано к использованию при постановке диагноза. Как показало глобальное

Рис. 1. Распространенность СД в мире.

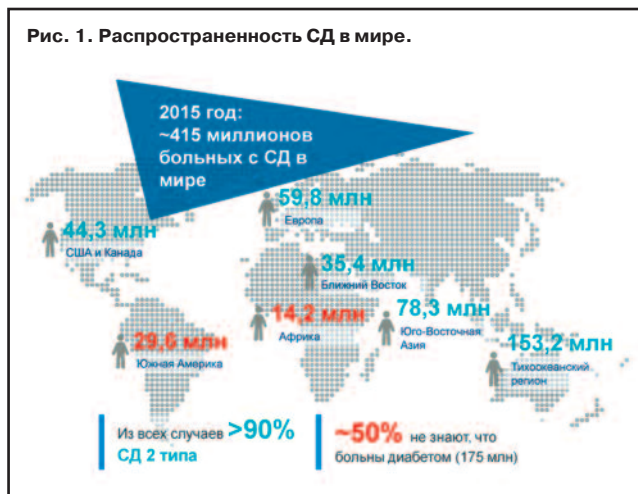


Рис. 2. Влияние гипергликемии у пациентов с СД типа 2 на развитие сосудистых осложнений СД типа 2.

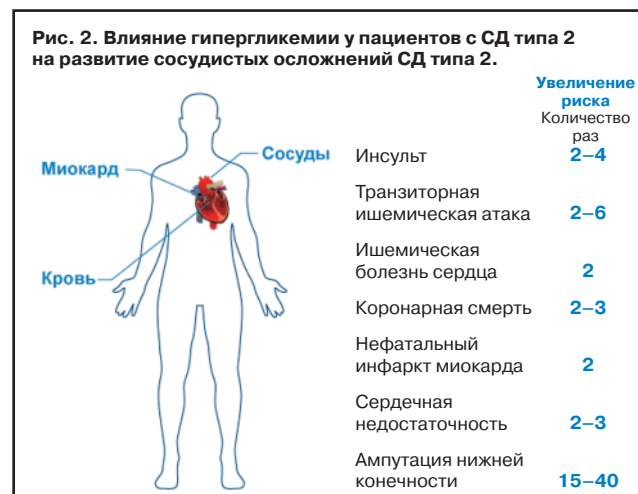


Рис. 3. Снижение ежегодного риска развития осложнений СД типа 2 при снижении уровня HbA_{1c}.



международное исследование UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), снижение уровня HbA_{1c} на 1% у пациентов с СД типа 2 сопровождается снижением ежегодного риска развития осложнений (рис. 3) [3].

К сожалению, большинство пациентов с СД типа 2 контролируют уровень глюкозы нерегулярно и, чаще всего, только утром натощак [4]. Однократный анализ гликемии не может отражать в полной мере все суточные колебания глюкозы, не говоря уже о колебаниях глюкозы за 90–120 дней. В табл. 1 представлены результаты соответствия уровня HbA_{1c} средним значениям гликемии.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE) 2016 г., уровень HbA_{1c} используется достаточно широко в клинической практике [5].

- Тест на HbA_{1c} в настоящее время используется с целью контроля эффективности лечения СД, оценки качества его контроля и – в комплексе с определением гликемии натощак и тестом толерантности к глюкозе – для его диагностики.
- В норме уровень HbA_{1c} не превышает 4–6%. При СД он может повышаться в 2–3 раза.

Самоконтроль уровня глюкозы в крови (самоконтроль гликемии – СКГ) с помощью портативных глюкометров широко известен как неотъемлемый компонент полноценного управления диабетом, позволяющего пациентам эффективно контролировать концентрацию глюкозы в крови [6, 7]. AACE в 2016 г. предлагает следующие рекомендации пациентам с СД типа 2 в зависимости от вида получаемой терапии (табл. 2) [8].

Для точности получаемых результатов, и, как следствие, адекватной оценки медицинского эффекта лечения диабета, первоочередным требованием к современным глюкометрам является точность измерения при СКГ. DIN EN ISO 15197:2003 – признанный стандарт Международной организации по стандартизации (ISO), в котором приводятся требования к техническим характеристикам глюкометров для СКГ, например, в отношении точности [9]. Точность – это близость показаний глюкометра к истинной концентрации глюкозы в крови. Под истинной концентрацией глюкозы понимается концентрация, измеренная эталонным лабораторным методом. Согласно стандарту точности для глюкометров ISO 15197:2003, если истинная концентрация глюкозы в крови (измеренная эталонным методом) составляет менее 4,16 ммоль/л, то концентрация глюкозы, измеренная глюкометром, не должна отклоняться от истинной более чем на 0,83 ммоль/л. А если истинная гликемия по эталону более или равна 4,16 ммоль/л, то гликемия, полученная с помощью глюкометра, не должна отклоняться более чем на 20%. В новой версии стандарта ISO 15197, опубликованной в 2013 г., предложены более жесткие критерии минимальной точности для глюкометров: 95% и более результатов измерений глюкометра должны находиться в пределах $\pm 0,83$ ммоль/л результатов, соответствующих процедуре измерения производителя, при концентрациях глюкозы менее 5,55 ммоль/л и в пределах $\pm 15\%$ при концентрациях глюкозы 5,55 ммоль/л и более [10]. Чтобы получить знак соответствия стандартам качества и безопас-

Таблица 1. Соответствие HbA_{1c} среднесуточному уровню глюкозы плазмы за последние 3 мес [8]

HbA _{1c} , %	ССГП, ммоль/л	HbA _{1c} , %	ССГП, ммоль/л	HbA _{1c} , %	ССГП, ммоль/л	HbA _{1c} , %	ССГП, ммоль/л
4	3,8	8	10,2	12	16,5	16	22,9
4,5	4,6	8,5	11,0	12,5	17,3	16,5	23,7
5	5,4	9	11,8	13	18,1	17	24,5
5,5	6,2	9,5	12,6	13,5	18,9	17,5	25,3
6	7,0	10	13,4	14	19,7	18	26,1
6,5	7,8	10,5	14,2	14,5	20,5	18,5	26,9
7	8,6	11	14,9	15	21,3	19	27,7
7,5	9,4	11,5	15,7	15,5	22,1	19,5	28,5

Примечание. ССГП – среднесуточный уровень глюкозы плазмы.

Таблица 2. Рекомендации AACE 2016 по частоте самоконтроля для пациентов с СД типа 2 и гестационным СД

Тип СД и вид терапии	Рекомендации по самоконтролю
СД типа 2 на инсулине/сульфонилмочевине/глинидах	Рекомендован структурированный самоконтроль 1. Для пациентов на интенсивной инсулинотерапии: натощак, перед основными приемами пищи, перед сном и периодически в 3 ч ночи 2. Пациенты на терапии базальным инсулином + таблетированные препараты: минимум натощак и перед сном 3. Пациенты, получающие базальный инсулин и 1 инъекцию прандиального инсулина или двухфазный инсулин: натощак и перед инъекциями прандиального/двухфазного инсулина, а также периодически в другое время (перед сном, перед основными приемами пищи, 3 ч ночи). Дополнительные измерения перед физической нагрузкой, вождением и другими событиями, связанными с повышенным риском гипогликемии
СД типа 2 на препаратах с низким риском гипогликемии	Ежедневный самоконтроль не рекомендован 1. Периодический структурированный самоконтроль (перед основными приемами пищи и перед сном) для мотивации пациентов в отношении соблюдения здорового образа жизни и рационального питания 2. Контроль HbA_{1c} 1 раз в год при его целевом значении
Гестационный СД	1. Пациенты, не получающие инсулин: натощак и через 1 ч после приемов пищи 2. Пациенты, получающие инсулин: натощак, перед основными приемами пищи и через 1 ч после основных приемов пищи

Таблица 3. Характеристики участников исследования	
Число пациентов	n=106
Пол, n (%)	
Женщины	60 (57)
Мужчины	46 (43)
Тип диабета, n (%) ^a	
Тип 1	8 (8)
Тип 2	90 (85)
Тип неясен	2 (2)
Нет диабета	6 (6)
Возраст, годы (средний диапазон)	57,9 (18–84)
Раса, n (%)	
Белая/европеид	87 (82)
Черная/афроамериканцы	10 (9)
Американские индейцы/жители Аляски	2 (2)
Другие	7 (7)
Длительность заболевания, n (%) ^b	
1–3 мес	2 (2)
4–6 мес	2 (2)
7–12 мес	1 (1)
13 мес–2 г	5 (5)
3–5 л	11 (11)
6–10 л	25 (25)
>10 л	54
Частота ежедневного мониторинга, n (%) ^b	
>4	12 (12)
4	13 (13)
3	19 (19)
2	20 (20)
1	23 (23)
<1	10 (10)
Не измеряют	3 (3)
^a Проценты могут в сумме отличаться от 100% из-за округления;	
^b только для испытуемых с диабетом, n=100.	

ности Европейского союза (СЕ), производители приборов для измерения уровня глюкозы в крови в Европе должны представить доказательство соответствия своей продукции стандарту ISO. Тем не менее, опубликованное в 2010 г. качественное исследование показало, что более 40% исследованных систем не соответствуют критериям минимальной точности стандарта ISO [7].

В исследовании N.Dunne, M.Viggiani, S.Pardo и соавт. [11] была произведена оценка точности 5 систем контроля гликемии. Исследователи производили единичное взятие крови из пальца каждого испытуемого и тестировали все 5 систем контроля уровня глюкозы в крови: Contour Plus® – CP (Bayer HealthCare LLC, Diabetes Care, Tarrytown, NY, USA), Accu-Chek® Active – ACA (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA), Accu-Chek® Performa – ACP (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA), FreeStyle Freedom™ – FF (Abbott Diabetes Care, Inc, Alameda, CA, USA) и OneTouch® SelectSimple™ – OTSS (LifeScan, Inc., Milpitas, CA, USA) непосредственно при взятии крови из пальца испытуемого, каждый раз протирая палец в промежутках между тестами систем. Второй и третий образцы крови, взятые из пальца каждого испытуемого, собирались в микропробирки, содержащие антикоагулянт литий-гепарин, и модифицировались, чтобы получить концентрации глюкозы в необходимом диапазоне. Образцы модифицированной крови также тестировались 5 системами. В дальнейшем полученные показатели сопоставлялись с данными лабораторного анализатора глюкозы (YSI Life Sciences, Inc., Yellow Springs, OH, USA).

В табл. 3 представлены основные характеристики участников исследования.

Оценка точности исследуемых систем проводилась путем сравнения средних абсолютных относительных погрешностей относительно результатов анализатора (табл. 4). Анализ основного конечного результата показывает, что система контроля уровня глюкозы крови CP имеет статистически значимую более низкую среднюю абсолютную относительную разность (MARD), чем остальные системы по всему протестированному диапазону глюкозы крови (27–460 мг/дл (1,5–25,5 ммоль/л)). В высоком диапазоне глюкозы крови (>180 мг/дл (>10,0 ммоль/л)) CP имел статистически значимую более низкую MARD, чем все остальные системы контроля

Таблица 4. Оценка точности исследуемых систем измерения гликемии											
		CP		ACA		ACP		FF		OTSS	
		MARD (%)	p	MARD (%)	p	MARD (%)	p	MARD (%)	p	MARD (%)	p
Все образцы	По всему диапазону (YSI 27–460 мг/дл [1,5–25,5 ммоль/л]; n=314)	3,34	нп	5,83	<0,0001	4,85	<0,0001	15,32	<0,0001	10,70	<0,0001
	Низкий (YSI ≤80 мг/дл [≤4,4 ммоль/л]; n=93)	3,42	нп	6,38	<0,0001	4,18	0,0475	17,73	<0,0001	13,32	<0,0001
	Средний (81–180 мг/дл [4,5–10,0 ммоль/л]; n=108)	3,35	нп	5,42	<0,0001	4,48	0,0494	14,11	<0,0001	8,99	<0,0001
	Высокий (YSI >180 мг/дл [>10,0 ммоль/л]; n=113)	3,26	нп	5,70	0,0006	5,90	<0,0001	14,14	<0,0001	9,79	<0,0001
Немодифицированные образцы	По всему диапазону (YSI 45–460 мг/дл [2,5–25,5 ммоль/л]; n=105)	2,95	нп	3,95	0,0579	4,55	<0,0010	14,31	<0,0001	6,68	<0,0001
Примечание: нп – неприменимо.											

*Подразделение Bayer Diabetes Care было приобретено компанией Panasonic Healthcare Holdings, в результате чего в 2016 г. была образована компания Ascensia Diabetes Care.

Таблица 5. Анализ Согласованной номограммы ошибок Паркс для результатов системы контроля сахара в крови

Система измерения	Число результатов в зонах сетки ошибок		
	Зона А	Зона В	Зоны С, D и E
CP	313/314 (99,7%)	1/314 (0,3%)	0/314 (0%)
ACA	308/314 (98,1%)	6/314 (1,9%)	0/314 (0%)
ACP	312/314 (99,4%)	2/314 (0,6%)	0/314 (0%)
FF	296/314 (94,3%)	18/314 (5,7%)	0/314 (0%)
OTSS	296/314 (94,3%)	18/314 (5,7%)	0/314 (0%)

сахара в крови. В низком [≤ 80 мг/дл ($\leq 4,4$ ммоль/л)] и среднем [81–180 мг/дл (4,5–10,0 ммоль/л)] диапазонах глюкозы крови MARD у CP был ниже, чем у остальных протестированных систем и, за исключением ACP, статистически значимо ниже.

MARD-анализ только немодифицированных образцов показал, что по всему обследованному диапазону [45–460 мг/дл (2,5–25,5 ммоль/л)] MARD у CP был ниже, чем у остальных систем мониторинга и, за исключением ACA, статистически значимо ниже, чем у всех остальных приборов.

Применение точных систем контроля гликемии может помочь пациентам с СД использовать полученные данные для принятия более информированных решений о методике их лечения [3, 5–7, 11]. Анализ MARD является полезным для сравнения точности нескольких измерительных приборов в одиночном исследовании. Для оценки клинического влияния неточных результатов измеренной гликемии был применен анализ Согласованной номограммы Паркс. В данном исследовании все результаты систем мониторинга были в зоне А или зоне В Согласованной номограммы ошибок Паркс, при этом большинство из них – в зоне А по всем группам. Нужно отметить, что максимальный процент результатов, находящихся в зоне А, отмечен у глюкометра CP (табл. 5). Зона А в Согласованной номограмме Паркс указывает на отсутствие эффекта на клиническое действие, а зона В означает изменения в клиническом действии, не оказывающие или оказывающие небольшое влияние на клинический результат. В зоны С, D или E ни одного результата не попало, наличие результатов означало бы изменения в клиническом действии, оказывающие все более серьезное влияние на клинический результат.

Таким образом, оценка точности глюкометров разного модельного ряда может ответить на вопрос, какие системы (модели глюкометров) гарантируют пациенту с СД правдивость полученных результатов.

Литература/References

1. IDF Diabetes Atlas 7th Edition 2015 Update.
2. Naghavi M. et al. Circulation 2003; 108: 1664–72.
3. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 837–53.
4. Черникова Н.А. Роль самостоятельного мониторинга гликемии в комплексном управлении сахарным диабетом типа 2. Consilium Medicum. 2014; 16 (1): 63–7. / Chernikova N.A. Rol' samostoiatel'nogo monitorirovaniia glikemii v kompleksnom upravlenii sakharnym diabetom tipa 2. Consilium Medicum. 2014; 16 (1): 63–7. [in Russian]
5. Bailey TS, Grunberger G, Bode BW et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology 2016 Outpatient Glucose Monitoring Consensus Statement. Endocrine Practice 2016; 22 (2): 231.
6. Musholt PB, Schipper C, Thome N et al. Dynamic electrochemistry corrects for hematocrit interference on blood glucose determinations with patient self-measurement devices. J Diabetes Sci Technol 2011; 5 (5): 1167–75.
7. Freckmann G, Baumstark A, Jendrike N et al. System accuracy evaluation of 27 blood glucose monitoring systems according to DIN EN ISO 15197. Diabetes Technol Ther 2010; 12 (3): 221–31.
8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. 7-й выпуск. Сахарный диабет. 2015; 18 (1S): 1–112. / Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovo. 7-i vypusk. Sakharnyi diabet. 2015; 18 (1S): 1–112. [in Russian]
9. http://www.iso.org/iso/catalogue_detail?csnumber=26309
10. http://www.iso.org/iso/catalogue_detail?csnumber=54976
11. Dunne N, Viggiani MT, Pardo S et al. Accuracy Evaluation of CONTOUR®PLUS Compared With Four Blood Glucose Monitoring Systems. Diabetes Ther 2015; 6 (3): 377–88.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аметов Александр Сергеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ГБОУ ДПО РМАПО

Черникова Наталья Альбертовна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: nachendoc@yandex.ru

Кардиальная автономная полиневропатия: роль метаболической терапии

О.В.Котова[✉], Е.С.Акарачкова

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Невропатия является одним из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета (СД) и встречается примерно у 60% пациентов. Больные СД типа 2 могут быть с данным осложнением уже после нескольких лет плохого гликемического контроля, а иногда эти пациенты уже имеют невропатию на момент постановки диагноза СД. Диабетическая автономная невропатия (ДАН) – разновидность диабетической периферической полиневропатии. В свою очередь, кардиальная автономная полиневропатия (КАН) – разновидность диабетической автономной полиневропатии, наиболее часто диагностируемая форма ДАН. В настоящее время известно, что 50% больных СД с диабетической невропатией имеют бессимптомную КАН – разновидность диабетической автономной полиневропатии (ДАН), в то время как 100% больных с симптоматикой КАН имеют классическую диабетическую невропатию. Ортостатическая гипотензия (ОГ) – классическое проявление КАН. В целом распространенность ОГ среди пожилых пациентов медицинских учреждений – 54–68%, в общей популяции – 6%. ОГ – серьезная проблема в первую очередь – из-за ее влияния на хронические соматические заболевания. Наличие ОГ является независимым фактором риска заболеваемости инфарктом миокарда (и смертности от него), инсультом, сердечной недостаточностью, аритмиями. В статье описаны пять стандартных тестов по Ewing для выявления патологии сердечно-сосудистой системы. В качестве возможной патогенетической терапии ДАН обсуждаются препараты α -липоевой кислоты, витаминов группы В, комплексы витаминов группы В и биологически активных веществ. Кокарнит – комплексный препарат, содержащий витамины группы В и метаболически активные вещества, способный улучшить состояние пациентов с ДАН.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая автономная невропатия, кардиальная автономная полиневропатия, ортостатическая гипотензия, Кокарнит.

[✉]ol_kotova@mail.ru

Для цитирования: Котова О.В., Акарачкова Е.С. Кардиальная автономная полиневропатия: роль метаболической терапии. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 28–30.

Cardiac autonomic neuropathy: role of metabolic therapy

O.V.Kotova[✉], E.S.Akarachkova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

Neuropathy is one of the most common complications of diabetes mellitus (DM) and affects about 60% of patients. Patients with type 2 DM can have this complication after several years of poor glycemic control, and sometimes these patients already have neuropathy at the time of DM diagnosis. Diabetic autonomic neuropathy (DAN) is a type of diabetic peripheral neuropathy. Whereas, cardiac autonomic neuropathy (CAN) is a type of diabetic autonomic neuropathy and the most commonly form of DAN. It is now known that 50% of patients with DM suffering from diabetic neuropathy have asymptomatic CAN (form of diabetic autonomic neuropathy – DAN), while 100% of patients with symptoms of CAN have classic diabetic neuropathy. Orthostatic hypotension (OH) is a common manifestation of CAN. In general, the prevalence of OH among elderly patients is 54–68% and 6% in the general population. OH is a serious problem primarily because of the impact on the course of chronic somatic diseases. The existence of OH is an independent risk factor for incidence of myocardial infarction (and for mortality as well), stroke, heart failure and arrhythmias. This article deals with Ewing's five standard tests for diagnosing cardiovascular pathology. This article discusses the possibility of prescribing preparations of α -lipoic acid, vitamin B preparations, preparations containing vitamin B-complex and biologically active substances in the capacity of possible pathogenetic DAN therapy. Cocarnit is a complex preparation, containing vitamins B and metabolically active compounds, which can improve total somatic state of patients with DAN.

Key words: diabetes mellitus, diabetic autonomic neuropathy, cardiac autonomic neuropathy, orthostatic hypotension, Cocarnit.

[✉]ol_kotova@mail.ru

For citation: Kotova O.V., Akarachkova E.S. Cardiac autonomic neuropathy: role of metabolic therapy. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 28–30.

Невропатия является одним из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета (СД) и встречается примерно у 60% пациентов. Больные СД типа 2 могут быть с данным осложнением уже после нескольких лет плохого гликемического контроля, а иногда эти пациенты уже имеют невропатию на момент постановки диагноза СД [1].

По некоторым оценкам, 193 млн людей с СД не знают о своем диагнозе и, следовательно, являются уязвимой группой риска по развитию осложнений [2].

Наиболее распространенный тип диабетической невропатии (ДН) – симметричная, дистальная с преимущественным поражением чувствительных волокон – показывает сильную корреляцию между прогрессирующим поражением как соматических, так и вегетативных волокон.

Диабетическая автономная невропатия (ДАН) – разновидность диабетической периферической полиневропатии. Распространенность ДАН постепенно увеличивается с возрастом пациента, длительностью течения СД и при плохом гликемическом контроле. ДАН может затрагивать все органы и системы либо только некоторые из них (например, сердечно-сосудистую, мочеполовую систему, желудочно-кишечный тракт), проявляться клинически или протекать субклинически [3]. Несмотря на потенциальное негативное влияние ДАН на качество жизни пациентов, это заболевание относится к числу наименее изученных и диагностируемых осложнений СД, хотя ДАН можно обнаружить у 25% пациентов с СД типа 1 и в 34% у больных СД типа 2 [4]. В свою оче-

редь, кардиальная автономная полиневропатия (КАН) – разновидность диабетической автономной полиневропатии, наиболее часто диагностируемая форма ДАН. В настоящее время известно, что 50% больных СД с ДН имеет бессимптомную КАН – разновидность диабетической автономной полиневропатии (ДАН), в то время как 100% больных с симптоматикой КАН имеют классическую ДН [5, 6]. Дисбаланс в вегетативной нервной системе происходит в самом начале развития СД, на том этапе, когда активное вмешательство в процесс может замедлить прогрессирование ДН [7].

КАН может проявляться тахикардией в покое, фиксированным сердечным ритмом с отсутствием реакции на вагусные пробы (симптом денервации сердца), ортостатической гипотензией, ортостатической тахикардией и брадикардией, изменениями на электрокардиографии (удлинение QT и др.), эпизодами кардиореспираторного ареста, повышенным риском дисфункции левого желудочка, ишемии и инфаркта миокарда. Эта форма автономной невропатии выявляется наиболее часто, развивается уже в первые 3–5 лет течения диабета.

Недавние исследования обращают внимание на то, что КАН независимо связана с хроническим заболеванием почек у пациентов с СД типа 2 [8], кроме того, ассоциируется с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [9].

Ортостатическая гипотензия (ОГ) – классическое проявление КАН, она определяется как снижение перифе-

рического систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) на 20 или 10 мм рт. ст. соответственно, после принятия вертикального положения из положения лежа. В целом распространенность ОГ среди пожилых пациентов медицинских учреждений оценивается в 54–68%, в общей популяции – 6% [10].

ОГ серьезная проблема в первую очередь из-за влияния ее на хронические соматические заболевания. Наличие ОГ является независимым фактором риска заболеваемости инфарктом миокарда (и смертности от него), инсультом, сердечной недостаточностью, аритмиями. ОГ может осложнить лечение гипертонии, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, привести к инвалидности. У пациентов могут быть падения и травматические повреждения вследствие обмороков (ОГ – 3-я по частоте причина обмороков после вазовагальных и кардиальных синкоп) [11]. У пациентов с ОГ имеется повышенный уровень смертности, и увеличение этого риска происходит независимо от основных факторов риска сосудистых и сердечных заболеваний [12].

В ретроспективном исследовании было показано, что в течение 10-летнего периода наблюдения пациенты с СД типа 1 с КАН имели смертность в 5 раз выше, чем пациенты без КАН, а наличие кардиальной формы ДАН было самым сильным предиктором смертности у данной категории больных. В общей сложности 278 пациентов были включены в исследование и разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия КАН (КАН+ – 111, КАН- – 167 человек). Группы были сравнены исходно и через 10 лет. За 10-летний период в общей сложности умерли 18 пациентов: КАН+ – 14 (12,6%) человек; КАН- – 4 (2,4%); $p < 0,001$. Исходно пациенты с КАН были старше (47 лет против 33 года; $p < 0,001$), имели большую продолжительность диабета (20 лет против 12 лет; $p < 0,05$), плохой гликемический контроль (оценивали по уровню гликированного гемоглобина): 73 ммоль/моль против 68 ммоль/моль; $p < 0,05$, у них было выше САД (130 против 120 мм рт. ст.; $p < 0,001$) и ДАД (80 мм рт. ст. против 70 мм рт. ст.; $p < 0,01$), большее количество осложнений СД. Авторы обнаружили, что наиболее сильным предиктором смертности было наличие КАН ($p < 0,01$) и значение АД на исходном уровне ($p < 0,05$). Другие исходные характеристики, включая продолжительность диабета, возраст и наличие микро- и макрососудистых осложнений, не были статистически значимыми [13].

Для **диагностики ДАН** используют ряд тестов, среди которых исследование кардиоваскулярных рефлексов (пять стандартных тестов по Ewing), с целью выявления патологии сердечно-сосудистой системы [14, 15].

Изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) при медленном глубоком дыхании (6 в 1 мин). Наблюдаемое в норме ускорение ЧСС на вдохе и урежение на выдохе исчезает по мере прогрессирования недостаточности парасимпатической иннервации сердца. Разница между минимальной и максимальной ЧСС в 10 ударов и менее свидетельствует о нарушении парасимпатической иннервации сердца (норма > 15).

Тест Вальсальвы. При повышении внутрилегочного давления (пациент натуживается – дыхание в мундштук, соединенный с манометром, с целью поддержания давления в спирометре на уровне 40 мм рт. ст. в течение 10–15 с) в норме ЧСС увеличивается с последующей компенсаторной брадикардией. При нарушении парасимпатической регуляции сердечной деятельности этот феномен не выявляется. Отношение величины максимального R–R-интервала в первые 20 с после пробы к минимальному интервалу R–R во время пробы менее 1,20 свидетельствует о наличии КАН.

Тест Шелонга (ортостатическая проба). Пациент спокойно лежит на спине в течение 10 мин, после чего измеряется АД. Затем пациент встает, и АД измеряется на 2, 4, 6, 8 и 10-й мин. Падение САД на 30 мм рт. ст. и более считается патологическим и свидетельствует о наличии КАН с

нарушением симпатической иннервации ($N < 10$ мм рт. ст.).

Тест 30:15. Тест основан на учащении ЧСС при вставании с максимальным значением к 15-му удару с последующим урежением ритма с минимальным значением к 30-му удару. Отношение 15-го R-R-интервала к 30-му с момента начала вставания при ортопробе ниже 1,0 является диагностическим критерием КАН ($N > 1,04$).

Проба с изометрической нагрузкой. При сжатии динамометра в течение 3 мин до 1/3 максимальной силы руки отмечается подъем ДАД. Повышение ДАД менее чем на 10 мм рт. ст. говорит о КАН с недостаточной симпатической иннервацией ($N > 16$ мм рт. ст.).

Использование данных тестов считается достаточным для выявления раннего субклинического вегетативного поражения. Они предложены как стандарт для диагностики ДАН, но в большей степени это относится к патологии сердечно-сосудистой системы.

Лечение ДАН должно быть направлено как на метаболические, так и на сосудистые нарушения. Главным в профилактике и замедлении развития ДН является, несомненно, достижение и поддержание нормальных значений глюкозы крови либо значений, максимально приближенных к нормальным. Также актуально назначение пациентам с СД и наличием ДН метаболических препаратов.

В настоящее время отдается предпочтение комплексным метаболическим препаратам, так как их применение связано с повышением эффективности терапии и комплаентности лечения [16]. К таким препаратам относится Кокарнит, который представляет собой рационально подобранный комплекс метаболических веществ и витаминов. В 1 ампуле (лиофилизированная масса розового цвета) содержится трифосаденина динатрия тригидрат 10 мг, кокарбоксилаза 50 мг, цианокобаламин 0,5 мг, никотинамид 20 мг.

Трифосаденин является производным аденозина, который стимулирует метаболические процессы, оказывает вазодилатирующее действие, в том числе на коронарные и мозговые артерии, улучшает метаболизм и энергообеспечение тканей, обладает гипотензивным и антиаритмическим действием. После парентерального введения проникает в клетки органов, где расщепляется на аденозин и неорганический фосфат с высвобождением энергии. В дальнейшем продукты расщепления включаются в синтез аденозинтрифосфата. Кокарбоксилаза – кофермент, образующийся в организме из поступающего извне тиамин (витамин B₁). Входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующего карбоксилирование и декарбоксилирование α -кетокислот. Опосредованно способствует синтезу нуклеиновых кислот, белков и липидов, снижает в организме концентрацию молочной и пировиноградной кислот, способствует усвоению глюкозы, улучшает трофику нервной ткани.

Цианокобаламин (витамин B₁₂) в организме превращается в метилкобаламин и 5-дезоксиденозилкобаламин. Метилкобаламин участвует в реакции превращения гомоцистеина в метионин и S-аденозилметионин – это ключевые реакции метаболизма пиримидиновых и пуриновых оснований, а следовательно, ДНК и РНК. При недостаточности витамина в данной реакции его может замещать метилтетрагидрофолиевая кислота, при этом нарушаются фолиевзависимые реакции метаболизма; 5-дезоксиденозилкобаламин служит кофактором при изомеризации L-метилмалонил-KoA в сукцинил-KoA – важной реакции метаболизма углеводов и липидов. Дефицит витамина B₁₂ приводит к нарушению пролиферации быстро делящихся клеток кроветворной ткани и эпителия, а также образования миелиновой оболочки нейронов.

Никотинамид – одна из форм витамина PP, участвует в окислительно-восстановительных процессах в клетке,

улучшает углеводный и азотистый обмен, регулирует тканевое дыхание. Кокарнит назначают внутримышечно в ягодичную мышцу, вводить препарат нужно глубоко. Стандартная схема введения Кокарнита: 1 ампула 2–3 раза в неделю в течение 2–3 нед. Рекомендательный курс лечения 3–9 инъекций в зависимости от тяжести заболевания.

Кокарнит активизирует процессы аэробного окисления глюкозы, а также обеспечивает регулирующее воздействие на окисление жирных кислот. Введение препарата в комплексную терапию больных с КАН улучшает диастолическую функцию левого желудочка и положительно влияет на баланс симпатического и парасимпатического контроля (по данным вариабельности сердечного ритма), что обеспечивает регрессию клинических симптомов КАН [17].

Необходимо помнить, что помимо контроля уровня гликемии в лечении больных СД должны входить нелекарственные методы терапии: образовательные программы, коррекция образа жизни пациента (диета, отказ от курения, поддержание или достижение нормальной массы тела, лечебная гимнастика, повседневная активность). В России в качестве возможной патогенетической терапии ДАН обсуждаются препараты α -липоевой кислоты, витаминов группы В, комплексы витаминов группы В и биологически активных веществ. Кокарнит – комплексный препарат, содержащий витамины группы В и метаболически активные вещества, способный улучшить состояние пациентов с ДАН.

Литература/References

1. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43 (4): 817–24; pmid:8469345 doi: 10.1212/wnl.43.4.817
2. Timar B, Timar R, Gaiă L. The Impact of Diabetic Neuropathy on Balance and on the Risk of Falls in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *PLoS One* 2016; 11 (4): e0154654; doi: 10.1371/journal.pone.0154654. eCollection 2016
3. Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med* 2001; 68: 928–30.
4. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115: 387–97.
5. Low PA, Vernino S, Suarez G. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve* 2003; 27: 646–61.
6. Dyck PJ, Norell JE, Dyck PJ. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Neurology* 1999; 53: 2113–21.
7. Vinik AI, Casellini C, Névoret ML. Alternative Quantitative Tools in the Assessment of Diabetic Peripheral and Autonomic Neuropathy. *Rev Neurobiol* 2016; 127: 235–85; doi: 10.1016/bs.snm.2016.03.010
8. Tahran AA, Dubb K, Raymond NT et al. Cardiac autonomic neuropathy predicts renal function decline in patients with type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetologia* 2014; 57 (6): 1249–56; doi: 10.1007/s00125-014-3211-2. pmid:24623102
9. Dimitropoulos G, Tahran AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2014; 5 (1): 17–39; doi: 10.4239/wjdv5.i1.17. pmid:24567799
10. Shibao C, Grijalva CG, Raj SR et al. Orthostatic hypotension-related hospitalizations in the United States. *Am J Med* 2007; 120 (11): 975–80.
11. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66 (7): 848–60.
12. Veronese N, De Rui M, Bolzetta F et al. Orthostatic changes in blood pressure and mortality in the elderly: the Pro.VA Study. *Am J Hypertens* 2015.
13. Lacigova S, Brozova J, Cechurova D et al. The influence of cardiovascular autonomic neuropathy on mortality in type 1 diabetic patients: 10-year follow-up. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016; 160 (1): 111–7; doi: 10.5507/bp.2015.063
14. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491–8.
15. Котова О.В. Диабетическая автономная полиневропатия. Фарматека. 2012; 6: 40–4. / Kotova O.V. Diabeticheskaia avtonomnaia polinevropatiia. Farmateka. 2012; 6: 40–4. [in Russian]
16. Котова О.В. Диабетическая нейропатия. Применение нейротропных витаминов. Поликлиника. 2015; 1 (2): 36–9. / Kotova O.V. Diabeticheskaia neiropatiia. Primenenie neirotropnykh vitaminov. Poliklinika. 2015; 1 (2): 36–9. [in Russian]
17. Popov SV, Melekhovets' OK, Demikhova NV, Vynnychenko LB. Drug with a high metabolic activity, cocarnit, in the treatment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Lik Sprava* 2012; 3–4: 75–81.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Котова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-невролог НИО неврологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ol_kotova@mail.ru

Акарачкова Елена Сергеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., врач-невролог ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Клинические особенности пролиферативного процесса у пациентов с диабетической ретинопатией

Д.В.Липатов[✉], А.Г.Кузьмин, А.А.Толкачева, Т.А.Чистяков

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Введение. Пандемическое развитие сахарного диабета во всем мире привело к увеличению количества и изменению структуры поражения глаз при этом заболевании. Появление новых современных методов диагностики и лечения диабетической ретинопатии не приводит к уменьшению количества глазных осложнений этого типа у пациентов с сахарным диабетом. Связано это с тем, что пролиферативный процесс при диабетической ретинопатии стал более вариабельным – рост пролиферативной ткани может идти не только в заднем отрезке глаза, но и в других структурах глазного яблока. Все это крайне затрудняет своевременную постановку диагноза, откладывает время начала лечения и в конечном итоге ухудшает прогноз заболевания.

Цель работы – обобщение собственных данных по вариантам течения пролиферативного процесса при диабетической ретинопатии и современным способам его лечения.

Материал и методы. Объектом исследования стали пациенты с пролиферативной диабетической ретинопатией из разных регионов Российской Федерации, проходившие обследование и лечение в отделении диабетической ретинопатии и офтальмохирургии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Заключение. Расширение наших знаний о вариантах течения пролиферативного процесса при диабетической ретинопатии позволяет раньше диагностировать патологические изменения в глазу и своевременно начать лечение. Все это может способствовать более оптимистическому прогнозу течения заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, неоваскулярная глаукома, пролиферативный процесс.
[✉]glas1966@rambler.ru

Для цитирования: Липатов Д.В., Кузьмин А.Г., Толкачева А.А., Чистяков Т.А. Клинические особенности пролиферативного процесса у пациентов с диабетической ретинопатией. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 31–34.

The clinical features of proliferative diabetic retinopathy

D.V.Lipatov[✉], A.G.Kuzmin, A.A.Tolkacheva, T.A.Chistiakov

Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitrii Ul'ianova, d. 11

The Pandemic of diabetes worldwide has led to increasing incidence and changing patterns of eye damage in this disease. The emergence of new modern methods of diagnosis and treatment of diabetic retinopathy does not reduce the number of eye complications this type in patients with diabetes mellitus. This is due to the fact that the proliferative process in diabetic retinopathy has become more variable – growth of proliferative tissue can be seen not only in the posterior segment of the eye, but also in other structures of the eyeball. All this makes it extremely difficult to timely diagnosis, delay the starting time of treatment and, ultimately, worsens the prognosis of the disease.

Objective. The aim of this work was the generalization of the data variants of the course of the proliferative process in diabetic retinopathy and modern methods of its treatment.

Material and methods. The study centered on patients with proliferative diabetic retinopathy from different regions of the Russian Federation, held examination and treatment in the Department of Ophthalmology National Endocrinology Research Center.

Conclusion. The Extension of our knowledge about types of the course of the proliferative process in diabetic retinopathy allows us to diagnose pathological changes in the eye and timely treatment. All of this can contribute to a more optimistic prognosis of the disease.

Key words: diabetes mellitus, diabetic retinopathy, neovascular glaucoma, proliferative process.
[✉]glas1966@rambler.ru

For citation: Lipatov D.V., Kuzmin A.G., Tolkacheva A.A., Chistiakov T.A. The clinical features of proliferative diabetic retinopathy. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 31–34.

Введение

По данным Международной диабетической федерации [1], к концу 2014 г. в мире насчитывалось более 400 млн пациентов с сахарным диабетом (СД). При этом число пациентов с нарушением толерантности к глюкозе перевалило за 600 млн человек. В России наблюдаются аналогичные тенденции [2]. По данным официального регистра, в Российской Федерации на 1 января 2015 г. были зарегистрированы 4 045 654 больных СД. Однако реальная численность этих пациентов в 2–2,5 раза превышает зарегистрированную и приближается к 7% населения страны. Почти 1/5 пациентов с СД (19,85%) имеют проблемы со зрением. Большую часть из них (70–75%) составляют пациенты с разной степенью диабетической ретинопатии (ДР), меньшую (20–25%) – с диабетической катарактой, вторичной неоваскулярной глаукомой (НГ), хроническими заболеваниями краев век, транзиторными нарушениями зрения и другими проблемами [3].

Развитие пролиферативных изменений в заднем отрезке глаза (так называемая задняя пролиферация) характеризуется ростом патологических, морфологически неполноценных сосудов по задней гиаловидной мембране (ЗГМ) стекловидного тела с последующим возникновением кровоизлияний, фиброза и отслойки сетчатки. Неоваскуляризация переднего отрезка глаза (так называемая пе-

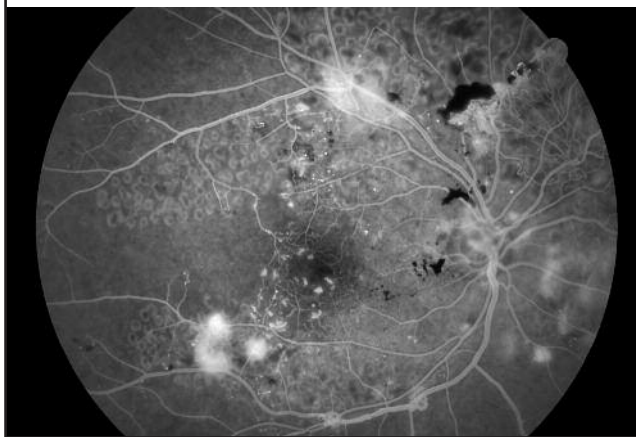
редняя пролиферация) приводит к изменению структуры угла передней камеры, нарушению оттока внутриглазной жидкости, существенному повышению внутриглазного давления и в конечном итоге – к развитию вторичной неоваскулярной глаукомы, которая является одной из наиболее тяжелых форм глаукомы и относится к одной из терминальных стадий пролиферативной ДР при СД. По нашим данным, она диагностируется у 0,3% пациентов, обратившихся за консультацией к окулисту по поводу глазных осложнений СД [4].

Функционально неполноценные новообразованные сосуды характеризуются быстрым ростом, массивной трансудацией плазмы и повышенной ломкостью, которая приводит к возникновению кровоизлияний [5]. В развитии слепоты существенное значение имеет просачивание из новообразованных сосудов белковых фракций плазмы крови, которые запускают процессы рубцевания в тканях радужки, сетчатки и стекловидного тела, что в конечном счете может быть причиной возникновения тракционного синдрома. Иногда пролиферация протекает нетипичным образом – патологические сосуды растут по уплотненной передней гиаловидной мембране стекловидного тела (так называемая средняя пролиферация). В одних случаях процесс может носить комбинированный характер (сочетание

Рис. 1. Развитие пролиферативного процесса в заднем отрезке глазного яблока.



Рис. 2. Флуоресцентная ангиограмма пациента с пролиферативной ДР.



некоторых видов локализации патологической неоваскуляризации), в других – быть самостоятельным и локальным симптомом проявления пролиферативной ДР.

В связи с изложенным **целью данной работы** стало обобщение собственных данных о разных вариантах течения пролиферативного процесса при ДР и актуальных способах его лечения.

Материал и методы

Были исследованы пациенты из разных регионов России с СД типа 1 и 2, обратившиеся за помощью по поводу проблем со зрением в отделение диабетической ретинопатии и офтальмохирургии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

У всех пациентов было выполнено обычное эндокринологическое (контроль сахара крови, гликированного гемоглобина, уровня триглицеридов, холестерина) и офтальмологическое (визометрия, офтальмоскопия, гониоскопия, бесконтактная тонометрия, тонография, периметрия) обследование. При необходимости выполнялись исследования, направленные на выявление и уточнение осложнений СД (консультации соответствующих специалистов) и глазной патологии (оптическая когерентная томография, флуоресцентная ангиография, фотографирование глазного дна на фундус-камере).

Обсуждение

«Классическое» развитие пролиферативного процесса в глазном яблоке у пациентов с СД идет в заднем отрезке глаза [3] и условно может быть отнесено к задней пролиферации (рис. 1).

Пролиферативная ДР характеризуется появлением новообразованных сосудов не только по всему полю сетчатки, но и в области диска зрительного нерва с их интенсивным проникновением в стекловидное тело. Многими исследователями показано [6], что новообразованные сосуды растут преимущественно вдоль задней (ретиальной) поверхности ЗГМ. При наличии дефектов в ЗГМ пролиферативная ткань расслаивает ее или прорастает на переднюю поверхность мембраны. Роста новообразованных сосудов вне ЗГМ не обнаружено. При отслойке ЗГМ новообразованные сосуды офтальмоскопически имитируют прорастание в стекловидное тело (СТ). В случае отсутствия отслойки ЗГМ новообразованные сосуды растут в плоскости сетчатки между внутренней пограничной мембраной и ЗГМ, располагаясь на поверхности сетчатки. В процессе развития пролиферативной ДР ЗГМ и новообразованная эпиретинальная ткань практически неразличимы между собой. Доказано, что полная отслойка ЗГМ СТ предотвращает развитие пролиферативной ДР. Поэтому главная задача витреоретинальной хирургии – полное удаление ЗГМ как субстрата для роста новообразованных сосудов.

Лечение пролиферативного процесса в любом отделе глазного яблока, как и других поздних осложнений СД, базируется на оптимальной компенсации гликемии для данного пациента наряду с нормализацией показателей жирового, белкового и водно-солевого обмена. Одним из эффективных методов лечения задней пролиферации была и остается лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС). Ее своевременное проведение в адекватном объеме позволило стабилизировать процесс в 70–75% случаев даже при пролиферативной стадии заболевания [7].

Если патологический процесс был ограничен отдельными участками, то выполняется фокальная ЛКС в пределах пораженных участков. При обширных изменениях и выраженной пролиферации используется панретинальная ЛКС. Лечение проводится в несколько этапов (сеансов) под контролем флуоресцентной ангиографии (рис. 2).

Цель ЛКС – прекращение функционирования неполноценных новообразованных сосудов, которые представляют основную угрозу развития таких тяжелых осложнений, как гемофтальм, отслойка сетчатки, рубцовый радужки и вторичная глаукома. Значительные кровоизлияния, наличие плотных пролифератов в стекловидном теле, помутнение хрусталика затрудняют, а иногда делают невозможным проведение ЛКС.

С ростом технической оснащенности офтальмологии в целом и хирургии в частности активно развивается и другой эффективный метод лечения пролиферативной стадии ДР – витрэктомия (ВЭ) – удаление патологически измененного СТ. Она показана при массивных, длительно не рассасывающихся гемофтальмах, тракционном синдроме, отслойке сетчатки. Кровоизлияние на единственном видящем глазу и двусторонний гемофтальм считают также показанием к срочной ВЭ. Для решения вопроса о тактике лечения, возможности проведения и выборе анестезии необходима согласованная работа офтальмолога, эндокринолога и анестезиолога.

В настоящее время получен хороший эффект лечения диабетического макулярного отека, который встречается при любой стадии ДР, от использования новой группы препаратов – ингибиторов ангиогенного эффекта (антагонистов вазоэндотелиального фактора роста). Полученные результаты их применения вместе с панретинальной ЛКС вселяют надежду на успешное лечение пролиферативных ДР.

Сегодня уже трудно представить, что рубцовый радужки (радужки) или ее неоваскуляризация буквально 30 лет назад считалась редкой патологией переднего отдела глаза (рис. 3).

Это заболевание обычно сочеталось с сосудистыми заболеваниями сетчатки, и ее отношение к вторичной НГ было

непонятно. Геморрагическая глаукома, наблюдаемая при окклюзии центральной вены сетчатки, считалась отличной от рубцовой глаукомы, наблюдаемой у больных СД. В связи с ростом сосудистой патологии организма, увеличением продолжительности жизни населения в экономически развитых странах, особенно у пациентов с СД, и улучшением качества диагностики неоваскуляризация радужки стала выявляться все более часто. С определенной долей условности ее можно назвать передней пролиферацией.

В начальной стадии этого вида пролиферативного процесса при биомикроскопии выявляются расширенные ветви капилляров и тонкие, беспорядочно ориентированные сосуды на поверхности радужки по зрачковому краю. Как показали патогистологические исследования, рост новообразованных сосудов начинается интрастромально, а затем распространяется на поверхность радужки.

По нашим данным, неоваскуляризация в большинстве случаев (80%) сначала появляется по зрачковому краю радужки. В оставшихся 20% случаев рост патологических сосудов начинался от угла передней камеры и шел центростремительно к зрачковому краю. У некоторых пациентов эти крупные патологические сосуды являлись как бы продолжением крупных стволов с конъюнктивы глазного яблока. Для новообразованных сосудов характерно наличие тонких фенестрированных стенок, вариабельность размеров и извитой ход. Распространяясь на периферию, они пересекают цилиарное тело и склеральную шпору, в отличие от собственных сосудов, которые располагаются кзади от склеральной шпоры.

Терапию НГ можно условно разделить на консервативную (медикаментозную), лечение с использованием лучевого воздействия и собственно хирургические вмешательства. Несмотря на то, что в настоящее время имеется достаточно широкий спектр препаратов местного гипотензивного действия, их эффективность при лечении НГ невысока. Показана высокая эффективность лечения при использовании комбинированных препаратов [4].

Для лечения болящей НГ используется контактная с дозированным вдавлением склеры и бесконтактная диод-лазерная транссклеральная циклокоагуляция, при которой, как правило, достигается купирование болевого синдрома, а гипотензивный эффект не всегда прогнозируем. На сегодняшний день общепринятым способом блокирования ишемических зон и стабилизации состояния глаза при ДР в целом и при НГ в частности остается панретинальная ЛКС, клиническая эффективность которой была подтверждена крупномасштабными проспективными исследованиями DRS (Diabetic Retinopathy Study, 1972–1976 гг.) и ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, 1980–1990 гг.).

Использование классических антиглаукомных операций (синустрабекулектomia и ее модификации) при НГ показало низкую эффективность из-за быстрой облитерации вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости. И только активное внедрение силиконовых дренажей и клапанов (Ахмеда, Мольено и др.) открыло новую страницу в хирургическом лечении вторичной НГ у пациентов с СД. Относительно низкий процент послеоперационных осложнений, удобство в имплантации и, самое главное, стойкий послеоперационный гипотензивный эффект сделали их привлекательными для широкого использования при этой сложной глазной патологии, плохо поддающейся другим методам лечения.

Со случаем средней пролиферации при ДР [3] мы столкнулись только 2 раза. Рост новообразованных сосудов по передней гиалоидной мембране стекловидного тела, вероятно, возможен лишь при условии ее патологического изменения (уплотнения). В первом случае причиной фиброзной трансформации стал старый, почти тотальный гемофтальм (рис. 4), во втором – выраженная дислокация самого стекловидного тела вперед к хрусталику, полная от-

Рис. 3. Выраженный рубец радужной оболочки у пациента с НГ и СД.



Рис. 4. Средняя пролиферативная ДР на фоне старого тотального гемофтальма.

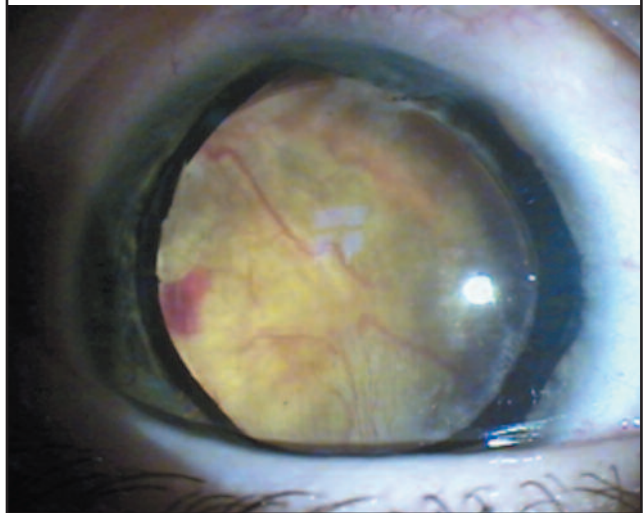
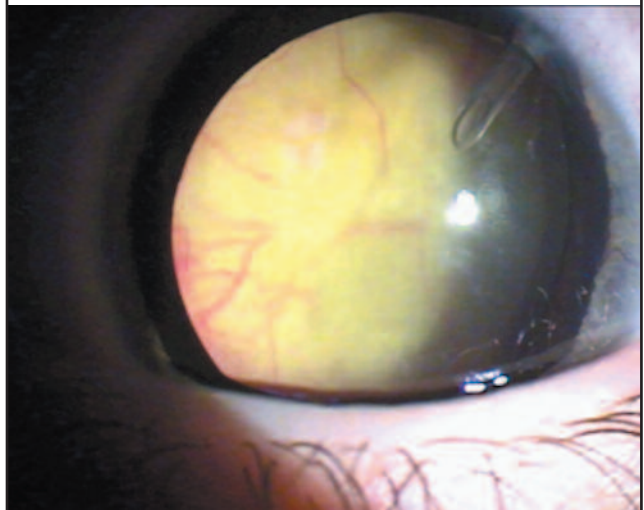


Рис. 5. Средняя пролиферация на фоне тотальной отслойки сетчатки и НГ.



слойка ЗГМ и гистологическое уплотнение остатков стекловидных масс (рис. 5).

По всей видимости, такой плотный субстрат, как измененная передняя гиалоидная мембрана, может рассматриваться как благоприятный материал для развития средней пролиферации. При этом необходимо отметить, что у первого пациента симптомов передней и задней пролиферации обнаружено не было, у второго – был выраженный рубец радужки и угла передней камеры глаза, а сам пациент

был уже прооперирован по поводу некомпенсированной неоваскулярной глаукомы с имплантацией клапана Ахмеда.

Средняя пролиферация при пролиферативной ДР может сочетаться с другими вариантами патологического неоваскулярного процесса или быть самостоятельным симптомом. Это не исключает ее классификацию как тяжелого поражения глазного яблока у пациентов с СД и требует совместных усилий в лечении эндокринологов и офтальмологов. Адекватная и своевременная коррекция диабетического статуса вместе с проведением витреоретинальной хирургии могут существенно улучшить прогноз у этой сложной группы пациентов и существенно снизить процент инвалидизации. Проведение ЛКС при этой патологии невозможно, а локальное использование ингибиторов ангиогенеза остается под вопросом.

Заключение

Таким образом, пролиферация при ДР у пациентов с СД может наблюдаться во всех отделах глазного яблока. Это говорит о том, что процесс образования новых функционально неполноценных сосудов носит не локальный, а генерализованный характер и воздействие на него должно быть таким же комплексным.

Своевременное использование ЛКС, интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза, ВЭ, дренажной хирургии и других современных методов лечения дает положительные результаты и позволяет с оптимизмом смотреть в будущее.

Литература/References

1. IDF Diabetes Atlas (seventh edition), 2015.
2. Дедов И.И., Липатов Д.В. Офтальмохирургия у пациентов с эндокринными нарушениями: современное состояние и перспективы развития. Сахарный диабет. 2006; 3: 28–31. / Dedov I.I., Lipatov D.V. Oftal'mokhirurgii u patsientov s endokrinnyimi narusheniiami: sovremennoe sostoianie i perspektivy razvitiia. Sakharnyi diabet. 2006; 3: 28–31. [in Russian]
3. Липатов Д.В., Бессмертная Е.Г., Кузьмин А.Г. и др. Эпидемиология и регистр диабетической ретинопатии в Российской Федерации. Сахарный диабет. 2014; 1: 4–7. / Lipatov D.V., Bessmertnaia E.G., Kuz'min A.G. i dr. Epidemiologiia i registr diabeticheskoi retinopatii v Rossiiskoi Federatsii. Sakharnyi diabet. 2014; 1: 4–7. [in Russian]
4. Липатов Д.В. Диабетическая глаукома. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. М.: МИА, 2013. / Lipatov D.V. Diabeticheskaiia glaukoma. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoi. M.: MIA, 2013. [in Russian]
5. Липатов Д.В., Кузьмин А.Г., Толкачева А.А., Чистяков Т.А. Особенности пролиферативного процесса у пациентов с диабетической ретинопатией. Сахарный диабет. 2012; 2: 99–102. / Lipatov D.V., Kuz'min A.G., Tolкачева A.A., Chistiakov T.A. Osobennosti proliferativnogo protsessu u patsientov s diabeticheskoi retinopatiei. Sakharnyi diabet. 2012; 2: 99–102. [in Russian]
6. Сдобникова С.В. Роль удаления задней гиаловидной мембраны в трансквитреальной хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии. Дис. ... канд. мед. наук. 1997. / Sdobnikova S.V. Rol' udaleniia zadnei gyaloidnoi membrany v transvitreal'noi khirurgii proliferativnoi diabeticheskoi retinopatii. Dis. ... kand. med. nauk. 1997. [in Russian]
7. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. М.: ГЭОТАР, 2008. / Endokrinologiia. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. I.I.Dedova, G.A.Mel'nichenko. M.: GEOTAR, 2008. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Липатов Дмитрий Валентинович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием диабетической ретинопатии и офтальмохирургии ФГБУ ЭНЦ. E-mail: glas1966@rambler.ru

Кузьмин Анатолий Геннадиевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния диабетической ретинопатии и офтальмохирургии ФГБУ ЭНЦ

Толкачева Анна Анатольевна – врач отд-ния диабетической ретинопатии и офтальмохирургии ФГБУ ЭНЦ

Чистяков Тимофей Александрович – науч. сотр. отд-ния диабетической ретинопатии и офтальмохирургии ФГБУ ЭНЦ

Пресс-релиз

Барометр диабетической ретинопатии: результаты международного проекта

Diabetic Retinopathy Barometer Project: international project results

«Барометр диабетической ретинопатии» [Diabetic Retinopathy (DR) Barometer] – международный проект для оценки текущей ситуации с лечением диабетической ретинопатии, проведение которого было инициировано Международной федерацией диабета (International Diabetes Federation, IDF), Международным агентством по предотвращению слепоты (International Agency for the Prevention of Blindness, IAPB) и Международной федерацией по изучению проблем старения (International Federation on Ageing, IFA).

В рамках проекта в 41 стране мира (включая страны Европы, Северной и Южной Америки, Африки, Среднего Востока, Азии и Океании) при финансовой поддержке компании Bayer Pharma AG* среди 3590 пациентов с СД и почти 1,5 тыс. медицинских работников было проведено количественное исследование.

В структуре инвалидности и смертности пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД), лидирующее положение занимают его поздние осложнения.

По данным эпидемиологических исследований, в мире приблизительно у 1/3 взрослых людей с СД (около 93 млн человек) имеются признаки диабетической ретинопатии, причем с учетом роста заболеваемости СД число таких людей в дальнейшем будет увеличиваться.

Диабетические поражения сетчатки (пролиферативная ретинопатия и макулярный отек) – основная причина слепоты среди лиц трудоспособного возраста в экономически развитых странах и третья по частоте причина снижения зрения у лиц старше 65 лет (после возрастной макулодистрофии и глаукомы). Слепота у больных СД наступает в 25 раз чаще, чем в общей популяции.

Согласно данным Федерального регистра больных сахарным диабетом, на 2014 г. в России число таких больных – более 4 млн человек. Диабетический макулярный отек встречается в 4% случаев, что составляет около 170 тыс. человек. При этом очевидно, что фактическая распространенность СД и, соответственно, диабетического макулярного отека значительно выше.

Осведомленность

Благодаря проведенному исследованию были получены данные об информированности больных СД о своем заболевании и его осложнениях со стороны органов зрения, возможности получения ими медицинской помощи и ряде других проблем, ассоциированных с диабетической ретинопатией и диабетическим макулярным отеком.

В числе осложнений, вызывающих у пациентов наибольшую обеспокоенность: потеря зрения (34%), сердечно-сосудистые заболевания/ин-

Осведомленность об осложнениях при сахарном диабете

Потеря зрения — это наиболее частое осложнение



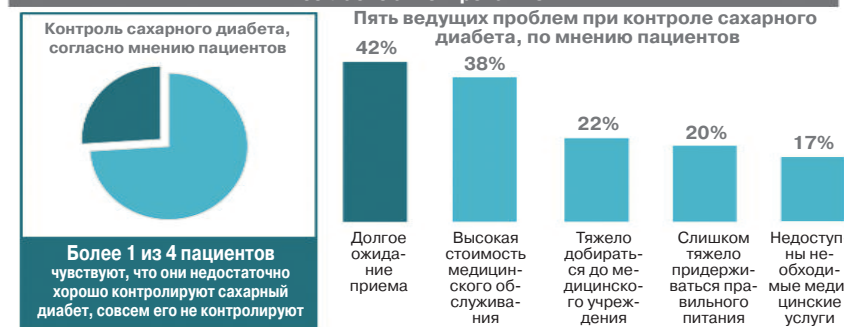
Отношение к осложнениям

Более одного из пяти респондентов не предпринимают все возможные меры для предотвращения потери зрения



Управление сахарным диабетом

Значительное число людей с сахарным диабетом не чувствуют, что они надлежащим образом контролируют сахарный диабет; долгое время ожидания приема у врача и высокая стоимость были наиболее частыми проблемами, согласно анкетированию



*Компания Bayer Pharma AG финансировала это исследование и способствовала его проведению, но не принимала участия в анализе полученных данных.

сулыт (34%), ампутация (13%), нейропатия (13%) и повышенный риск переломов костей (6%).

8 из 10 больных СД осведомлены о возможных осложнениях, связанных с потерей зрения, при этом 1/4 респондентов признают, что недостаточно хорошо контролируют свое заболевание, 1/3 респондентов не получают консультации врача по поводу потери зрения своевременно и регулярно. Поддержка со стороны семьи и друзей, бесплатное или недорогое медицинское обслуживание оказывают существенную помощь людям, больным СД, в управлении болезнью.

Таким образом, пациенты достаточно хорошо осведомлены об осложнениях СД, но тем не менее не предпринимают всех возможных мер для их предотвращения, что в определенной степени связано с недостаточностью образовательных ресурсов о профилактических мероприятиях.

Диагностика и лечение

Данные, полученные в ходе опроса медицинских работников, показали, что многие специалисты не проходили никаких тренингов по проблеме диагностики и лечения диабетической ретинопатии, тем не менее в своей практике они широко используют рекомендации по ее лечению.

60% специалистов не хватает печатной продукции для предоставления пациентам информации о СД и его осложнениях со стороны органов зрения.

По мнению офтальмологов, пациенты обращаются к ним для обследования только тогда, когда зрение уже ухудшилось и лечение не может быть эффективным. Между тем, именно поздняя диагностика ретинопатии, по мнению врачей, – главное препятствие на пути улучшения результатов лечения.

По мнению медицинских работников, ограниченный доступ к услугам диабетологов и отношение пациентов – главные препятствия для проведения офтальмологического обследования.

Поздняя диагностика, низкий уровень интеграции врачей разных специальностей и проблемы доступа к услугам специалистов – главные трудности, которые необходимо преодолеть для улучшения результатов лечения пациентов.

Влияние

Снижение зрения оказывает на пациентов негативное психологическое воздействие (в целом у больных, утративших зрение, было в 2 раза больше дней с плохим психологическим или физическим самочувствием, чем у людей с хорошим зрением), приводит к снижению финансовых доходов, социальной активности, воздействует на их семью, круг общения и общество в целом.

Обсуждение медицинским сообществом

Одна треть респондентов не получают консультации врача по поводу потери зрения своевременно и регулярно

Частота обсуждений с врачом осложнений со стороны органа зрения

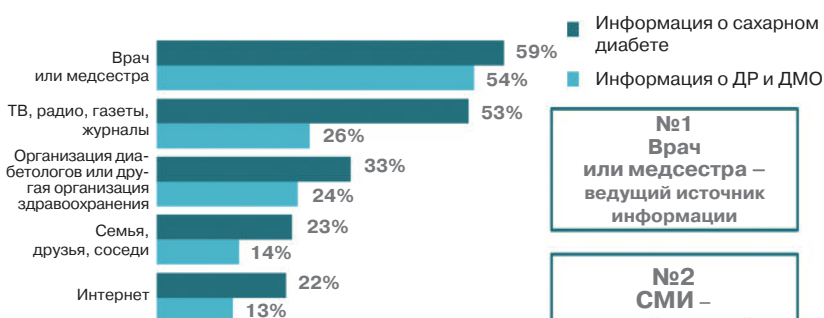


1 из 10 пациентов никогда не обсуждал с врачом проблему осложнений со стороны органа зрения

Источники информации

Пациенты полагаются на своего врача или медсестру, а также на СМИ в плане информации о сахарном диабете, ДР и ДМО

Ведущие источники информации для пациентов



**№1
Врач
или медсестра –
ведущий источник
информации**

**№2
СМИ –
второй ведущий
источник информации**

Примечание. ДР – диабетическая ретинопатия, ДМО – диабетический макулярный отек.

Результаты лечения пациентов

По мнению офтальмологов, поздняя диагностика и низкий уровень интеграции врачей разных специальностей являются главными трудностями, которые необходимо преодолеть для улучшения результатов лечения пациентов

Основные проблемы, мешающие офтальмологам улучшить результаты лечения пациентов с диабетическими заболеваниями органа зрения



Проблемы доступности отмечались офтальмологами в России значительно чаще, чем в мире. Более 1/2 медицинских работников сообщили, что страховка не покрывает расходы пациента, в то время как более 2 из 5 опрошенных сообщили о проблемах возмещения расходов

Циркадная модель регуляции углеводного обмена в норме

В.П.Кицышин, В.В.Салухов[✉], Т.А.Демидова, Р.Т.Сардинов

ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова Минобрразования России. 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Выявляемая в норме на протяжении суток вариабельность глюкозы плазмы не является спонтанной. В ее формировании участвуют, без преувеличения, все известные регуляторные механизмы метаболизма углеводов. Эти механизмы иерархически структурированы, их циклическая динамика функциональной активности, тесные взаимосвязи между собой по принципу работы систем управления с обратной связью создают более или менее выраженные флуктуации глюкозы, образующие характерные устойчивые паттерны на определенных временных промежутках. Главенствующая роль в регуляции принадлежит гипоталамусу, в частности, – супрахиазматическому ядру, формирующему суточный ритм динамики глюкозы у здоровых людей. В статье представлены современные представления о циркадных особенностях функционирования систем регуляции углеводного обмена.

Ключевые слова: глюкоза, суточный ритм, гипоталамус, супрахиазматическое ядро, циркадная динамика.

[✉]vlasaluk@yandex.ru

Для цитирования: Кицышин В.П., Салухов В.В., Демидова Т.А., Сардинов Р.Т. Циркадная модель регуляции углеводного обмена в норме. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 38–42.

Circadian model of carbohydrate metabolism regulation in normal

V.P.Kitcyschin, V.V.Salukhov[✉], T.A.Demidova, R.T.Sardinov

S.M.Kirov Medical Military Academy of the Ministry of Education of the Russian Federation. 194044, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akademika Lebedeva, d. 6

The variability of plasma glucose, which is identified as normal during the day, is not spontaneous. All of the known regulatory mechanisms of carbohydrate metabolism, without exaggeration, take part in its formation. These mechanisms are hierarchically structured. Their cyclic dynamics of functional activity, the close relationship between them based on the principle of operation of control systems with inverse connection create more or less obvious fluctuations of glucose. These fluctuations of glucose form typical stable patterns at certain time periods. The hypothalamus plays the most important role in this regulation. In particular, the suprachiasmatic nucleus forms the circadian rhythm of glucose dynamics of healthy people. The article is devoted to modern concepts of circadian functioning of the systems that regulate carbohydrate metabolism.

Key words: glucose, circadian rhythm, hypothalamus, suprachiasmatic nucleus, circadian dynamics.

[✉]vlasaluk@yandex.ru

For citation: Kitcyschin V.P., Salukhov V.V., Demidova T.A., Sardinov R.T. Circadian model of carbohydrate metabolism regulation in normal. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 38–42.

Вращение Земли с периодической сменой дня и ночи на протяжении сотен миллионов лет сформировало в живом организме новый структурный компонент, определяющий суточную цикличность в работе органов и систем. Данный феномен реализован в сложносоединенной системе чередования периодов активности и покоя в организме, которая оптимизирует адаптацию человека к циклически меняющимся условиям окружающей среды. Получив название «циркадных (суточных) биологических часов», эта система имеет две фундаментальные черты: наличие эндогенного, независимого от внешних факторов, суточного ритма функционирования и способность к изменению периода цикличности под воздействием таких факторов, как длительность светлого и темного времени суток, физическая активность и покой, сон и бодрствование, время и частота приемов пищи [1].

Необходимость изучения разных аспектов функционирования системы, циклически регулирующей жизнеобеспечение организма, подтверждается многочисленными исследованиями, в которых показано, что нарушения циркадной динамики ведут к расстройствам сна, патологии сердечно-сосудистой системы, нарушению обмена веществ, формированию ожирения, сахарного диабета (СД) типа 2 [2].

Циркадная регуляторная система имеет строго иерархическую структуру с наличием центральных эндогенных часов, расположенных в супрахиазматическом ядре (СХЯ) гипоталамуса, и периферических осцилляторов в органах и тканях, не только подчиняющихся основному регулятору и синхронизирующихся с ним, но и обладающих определенной степенью независимости [3]. СХЯ управляет эндогенными ритмами физиологических процессов организма человека через известные нейрогуморальные механизмы (суточные ритмы секреции мелатонина, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем), а также посредством ней-

ронных проводящих путей к ядрам вегетативной нервной системы (ВНС) и периферическим органам и тканям [4]. Последний тип регуляции стал активно изучаться в экспериментах после внедрения в научную практику методов радиоактивного меченного пенетрирующей нейрон разновидности вируса бешенства, способного при репликации внутри клетки осуществлять пассаж через синаптические пути передачи. Данный подход позволил проследить транснейронные афферентно-эфферентные пути не только на разных участках центральной нервной системы (ЦНС), но и от центральных отделов к периферическим органам и тканям, а также их тесные взаимосвязи [5]. За последние десятилетия открыт ряд систем, играющих важную роль в гипоталамической регуляции циркадного ритма пищевого поведения, продукции глюкозы печенью, чувствительности клеток печени, поджелудочной железы (ПЖ), других тканей к инсулину. Они состоят из нейронов, синтезирующих нейрпептиды (меланокортин, орексин, активирующий аденилатциклазу гипофиза полипептид, вазоактивный интестинальный полипептид, нейрпептид Y, AgRP-пептид), а также рецепторов к ним, расположенных как в ЦНС, так и периферических тканях [6, 7]. Новые данные о структурно-функциональных взаимосвязях в области промежуточного и среднего мозга и их разнонаправленным влиянием на симпатические и парасимпатические звенья регуляции функционального состояния разных органов и систем позволяют сделать еще один шаг к формированию целостного представления о характере центральной нервной регуляции углеводного обмена.

Считается, что в норме уровень глюкозы в крови является достаточно устойчивой константой на протяжении суток. У здорового человека, по мнению многих авторов, колебания глюкозы в крови характеризуются «низкой вариабельностью, высокой стабильностью и низкой экспозицией гипергликемии» [8]. Колебания происходят вокруг определенного базального уровня гликемии, а каждое от-

клонение от данного уровня наблюдается преимущественно в ответ на прием пищи. Стабильность глюкозы в крови, как и других биохимических параметров, отражает высокий уровень адаптивных возможностей регуляторных механизмов.

Однако в ряде исследований показано, что базальный уровень глюкозы в течение суток не представляет собой стационарную горизонтальную линию. Например, в ночные часы его средний уровень оказался несколько ниже, чем днем. У здоровых людей в протоколах с единым расписанием дня продемонстрировано, что уровень глюкозы в ночное время, как и концентрация инсулина в плазме крови, остаются постоянными на всем протяжении ночи с умеренным транзитным повышением их уровня за несколько часов до пробуждения [9–12]. В ряде экспериментальных работ выявлен подъем уровня глюкозы в конце периода сна за счет увеличения ее продукции печенью. Активация печеночного глюконеогенеза, по мнению авторов, покрывала обнаруженное ими повышение чувствительности тканей к инсулину и потребления глюкозы клетками в данный период времени [13, 14]. Это позволило сделать вывод о наличии физиологического феномена, обусловленного эндогенным суточным ритмом изменения чувствительности клеток печени к инсулину и, возможно, наличием эндогенного циркадного ритма базального уровня инсулина.

Какие же механизмы участвуют в формировании циркадной вариабельности гликемии у здоровых людей? Нарушение их функции не является ли триггером в формировании условий для развития нарушений обмена веществ, инсулинорезистентности, феномена «утренней зари» у больных СД типа 2?

Изучение разнонаправленных по активности физиологических процессов, связанных с чередованием ночного и дневного времени суток, позволило выделить такие устойчивые функциональные состояния организма, как «биологическая ночь» и «биологический день», обеспечивающие гомеостаз внутренней среды в эти временные отрезки [15].

Нейрогуморальная регуляция углеводного обмена в период «биологической ночи»

В соответствии с современными представлениями триггерными механизмами формирования «биологической ночи» являются два взаимодействующих между собой процесса: метаболический, или гомеостатический (истощение энергетических запасов к концу светового времени суток на фоне физической и умственной активности), и автономно функционирующий циркадный ритм нейрогуморальной регуляции [16].

В ночное время потребность в глюкозе направлена не только на поддержание жизнедеятельности органов и тканей, но и обеспечение химических процессов обновления. Во время сна, при отсутствии пищи, мышечной релаксации, гипотермии, влияние многих факторов, действующих на инсулин-глюкагоновое регуляторное звено, минимизировано. Общеизвестны тесные паракринные взаимодействия между инсулином, амилином и глюкагоном, обеспечивающие периферический «автономный» уровень регуляции гомеостаза глюкозы, являющийся, по всей видимости, основным в этот период [17]. Экспериментальные исследования показали, что в ночное время контроль над «автономными» процессами углеводного обмена осуществляется преимущественно за счет центральных механизмов регуляции, у которых отчетливо прослеживается суточный ритм активности [18–20]. В ряде экспериментальных исследований отмечено, что при повреждении СХЯ у крыс исчезал суточный ритм содержания глюкозы в крови, что, по мнению исследователей, подтверждает наличие влияния ЦНС на циркадную вариабельность гликемии [20].

«Биологическая ночь» с физиологической точки зрения может быть разделена на определенные фазы. В первые несколько часов сна полностью завершается абсорбтивный процесс. Затем начинается постабсорбтивная фаза, в которую запускается каскад биохимических процессов, направленных на поддержание устойчивого уровня гликемии. Это и распад гликогена печени (гликогенолиз), и синтез глюкозы из предшественников (глюконеогенез), который осуществляется в печени и почках. При этом чем дольше ночное голодание, тем большее значение начинает играть глюконеогенез в обоих органах, поскольку через 48 ч – после истощения запасов гликогена – глюкенолиз прекращается. Также установлено, что при увеличении продолжительности ночного голодания все больший вклад в эндогенную продукцию глюкозы определяет глюконеогенез в почках.

В ранние утренние часы выделяют фазу подготовки к периоду активной утренней жизнедеятельности. Отличительной особенностью этих временных отрезков является участие разных регуляторных механизмов в поддержании оптимального уровня глюкозы.

В начале «биологической ночи» снижение афферентной фотостимуляции приводит к уменьшению тормозного влияния нейронов СХЯ на паравентрикулярное ядро (ПВЯ) переднего гипоталамуса. Активность части нейронов этих ядер повышается, что приводит к стимулированию симпатического эфферентного звена регуляции с повышением продукции глюкозы в клетках печени и подавлением секреции инсулина β -клетками ПЖ. Одновременно с этим стимулируется парасимпатическое звено регуляции, которое способствует постепенному увеличению реактивности β -клеток [21].

Данный механизм регуляции углеводного обмена стал известен благодаря экспериментальным работам на животных, показавшим, что в СХЯ присутствуют ГАМК⁺-продуцирующие нейроны, аксоны которых простираются к центральному симпатическим и парасимпатическим клеточным зонам ПВЯ, от них нейронные волокна, через передаточные звенья, достигают периферических органов [22–25]. Следует отдельно отметить наличие существенной фазовой разобщенности в функционировании клеточных зон ПВЯ. Пик активации процессов глюконеогенеза наблюдался в предутреннее время, а пик реактивности инкреторной функции ПЖ – непосредственно после пробуждения. В дневные часы активность данных клеточных зон блокируется [26].

Начало ночного периода – это время сильной эмоциональной и физической усталости после активного дня и голодание, запускающее постабсорбтивные процессы поддержания адекватной гликемии. Оба фактора считаются триггерами секреции соматотропного гормона (СТГ), который наряду с анаболическим действием стимулирует глюконеогенез и снижает потребление печенью глюкозы. Действительно, непосредственно после засыпания отмечен резко выраженный подъем СТГ с достижением пика около 1 ч ночи и последующим быстрым снижением уровня к исходным значениям в 4 ч. Анализ данных вариабельности СТГ показал, что на колебания данного гормона влияют не эндогенные пейсмейкеры, а наступление сна, во время которого отмечены множественные осцилляторные пики секреции СТГ с периодами около 2 ч [24].

В период с 24 до 4 ч ночи отмечается резкое повышение уровня мелатонина, секреция которого зависит от активности СХЯ [27]. Прямого влияния данного гормона на углеводный обмен не выявлено, однако в ряде экспериментальных исследований показано, что повышение концентрации мелатонина приводит к активации определенной зоны дугобразного ядра гипоталамуса, в которой из прогормона проопиомеланокортина синтезируются подавляющие аппетит нейропептиды: α -меланоцитстимули-

рующий гормон и CART-пептид (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) [24]. Мелатонин также является основным нейрогуморальным информационным передаточным механизмом между СХЯ и гипоталамо-гипофизарным звеном регуляции.

При соблюдении нормального 24-часового суточного ритма «сон-бодрствование» показан отчетливый циркадный ритм секреции кортизола, непосредственно участвующего в процессах глюконеогенеза и влияющего на чувствительность тканей к инсулину. Отмечены быстрый подъем уровня данного гормона с середины ночи и достижение максимума пика в утренние часы в период пробуждения [28]. Известно, что СХЯ растормаживает нейроны перивентрикулярной части ПВЯ, секретирующие кортикотропин-рилизинг-полипептид. Данный гормон потенцирует секрецию гипофизом адренокортикотропного гормона, который, воздействуя на пучковую зону коры надпочечников, стимулирует высвобождение кортизола (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый путь гуморальной регуляции). Также существует и нейрогенный прямой путь от СХЯ через нейроны ПВЯ к парасимпатическим периферическим волокнам коры надпочечников [22]. В то же время в экспериментальных исследованиях показано, что динамика секреции кортизола более пластична под воздействием поведенческих факторов, в отличие от ритма мелатонина [24].

В ряде исследовательских работ показано существование у здорового человека циркадного ритма уровня лептина, гормона насыщения, с повышением его в крови в ночные часы и достижением пика в утреннее время перед пробуждением [29]. В исследованиях на животных также отмечено увеличение секреции лептина ночью, которое было тесно сопряжено с ритмом функциональной активности СХЯ. При повреждении СХЯ в эксперименте суточный ритм лептина исчезал [30].

В настоящее время в большинстве работ не выявлено закономерностей в суточной динамике глюкагона, хотя, исходя из теории регуляции углеводного обмена, в ночные часы при активации гликогенолиза и глюконеогенеза ожидаемым должно быть повышение его уровня, прямо пропорциональное выраженности этих процессов.

Нейрогуморальная регуляция углеводного обмена в период «биологического дня»

Применительно к углеводному обмену «биологическим днем» можно считать период суток, когда гомеостаз глюкозы осуществляется в условиях сложных форм поведенческих процессов (эмоционально-мотивационных, мыслительных), а также локомоторной активности и приемов пищи. «Биологический день» условно может быть разделен на отрезок, считающийся завершением «биологической ночи», непосредственно следующим за пробуждением, и время активной психоэмоциональной и физической деятельности на протяжении светлого времени суток с восполнением энергозатрат за счет калорий, поступающих с пищей.

В утренние часы до еды под контролем СХЯ активируются ряд лимбико-ретикулярных центров (орексин-нейроны, клетки дугообразного ядра), приводящих к появлению чувства голода. Нейромедиаторами этих процессов являются орексин, нейропептид Y, AgRP- пептид, (agouti-related peptide), серотонин и, возможно, грелин [24]. В работе A.Saad и соавт. показано, что у здоровых лиц чувствительность панкреатических β -клеток к глюкозе оказалась на 20% выше перед завтраком по сравнению с другими периодами приема пищи [12]. По мнению исследователей, в норме благодаря циркадной системе регуляции углеводного обмена организм оказывается подготовленным к повышенным тратам глюкозы в утреннее время без поступления извне и поддержанию ее уровня в физиологических

пределах. Это происходит за счет повышения чувствительности клеток к инсулину, реактивности β -клеток ПЖ, некоторого повышения уровня глюкозы вследствие ее эндогенной продукции. Благодаря деятельности гипоталамуса и ВНС в это время суток не развивается гипогликемия и организм готов эффективно нивелировать подъем глюкозы после завтрака [2].

Немаловажная роль в метаболизме углеводов в дневные часы отводится деятельности ВНС. Накопленные научные данные указывают на существование сложных взаимодействий в это время между ее отделами. Степень функциональной активности определяется как процессами пищеварения, так и состоянием психоэмоциональной и физической сфер жизнедеятельности. Именно поэтому внешние модуляторы играют главенствующую роль в формировании дневных колебаний активности автономной нервной системы. Процессы утилизации экзогенной глюкозы обеспечиваются преимущественно парасимпатическим отделом ВНС, и в меньшей степени – симпатическим. Лишь в сплюснутости, начальном периоде пищеварения, прослеживается синергизм их активности. Парасимпатикотония повышает секрецию железистых клеток и усиливает моторику кишечника, стимулирует активность β -клеток ПЖ [31]. В постабсорбтивном периоде активируется симпатический отдел ВНС с повышением секреции ПЖ глюкагона, активацией гликогенолиза и глюконеогенеза. Хотя считается, что гиперсимпатикотония обладает контринсулярным эффектом, показано, что у здоровых людей для обеспечения повышенных энергозатрат в мышечной ткани функциональная гиперинсулинемия сопровождается активацией периферических симпатических нервов [32].

В период психоэмоционального и физического напряжения важная роль отводится катехоламинам, являющимся стрессорными гормонами с основной задачей мобилизации ресурсов (глюкозы и жирных кислот) для обеспечения энергией организма. Они повышают уровень глюкозы в крови за счет подавления секреции инсулина ПЖ, непосредственно стимулируют глюконеогенез в почках, секрецию глюкагона и гликогенолиз в печени и мышцах, активируют гликолиз в тканях и липолиз в жировых клетках. Подавляющее число авторов, изучавших суточный ритм катехоламинов в крови и экскреции адреналина и норадреналина с мочой, представляют его как синусоиду с максимумом в дневные часы и минимумом ночью. Циркадный ритм катехоламинов формируется не только за счет поведенческих особенностей, но и под влиянием эндогенного центрального времязадавателя. Это влияние реализуется через прямой симпатический нейрогенный путь из ЦНС к мозговому слою надпочечников с участием ацетилхолина как стимулирующего нейромедиатора их активности. Важным звеном в регуляции суточных колебаний содержания катехоламинов является динамика мелатонина, снижение прямого супрессивного действия которого ведет к повышению синтеза норадреналина и серотонина в гипоталамусе [33]. Аналогично мелатонин влияет и на уровень адипонектина, оказывающего ингибирующее действие на глюконеогенез и повышающего чувствительность периферических тканей к инсулину. Обнаружен отчетливый эндогенный суточный ритм с повышением гормона в дневное время [34].

Поступление пищи запускает каскад макрорегуляторных механизмов мобилизации экзогенной глюкозы. Этот временной промежуток называется абсорбтивным или постпрандиальным периодом. Наступая непосредственно после приема пищи, он характеризуется транзиторным повышением глюкозы в крови. Временной интервал данного периода в норме занимает до 6 ч, из которых первые 3 ч – период относительной гипергликемии и времени потребления преимущественно экзогенной глюкозы для

обеспечения метаболических процессов, остальное время – продолжение гидролиза углеводов в кишечнике, всасывания их в кровь и гликолиза в органах уже при нормальном уровне глюкозы [17].

Вслед за постпрандиальным наступает постабсорбтивный период, обусловленный утилизацией запасов гликогена в печени и направленный на поддержание стабильного уровня глюкозы. При режиме 3-разового питания в день 24-часовой период можно разделить на 3 временных отрезка: абсорбтивный (преобладают процессы мобилизации экзогенной ГК), постабсорбтивный (преобладают процессы эндогенной мобилизации глюкозы) и истинно голодный (время глюконеогенеза). У здоровых людей при таком режиме суммарно абсорбтивный период занимает до 18 ч с учетом времени наложения переходных процессов [35].

Единого мнения об определенных закономерностях в динамике прандиальной глюкозы после приемов пищи в разное время «биологического дня» не существует. В ряде исследований было выявлено более значимое повышение глюкозы после завтрака по сравнению с вечерними часами, тогда как в других, наоборот, после ужина. Обнаружено также достоверное снижение в утренние часы площади под кривой динамики постпрандиальной глюкозы по сравнению с обедом и ужином, при достоверном отсутствии различий по скорости и объему поступления «пищевой» глюкозы [12].

В настоящее время большинство авторов считают, что в вечернее время толерантность тканей к глюкозе у здоровых людей несколько хуже, чем в утренние часы, причем это мнение основано на современных подходах к анализу с тщательным соблюдением одинаковых условий режима в физической, поведенческой и пищевой деятельности, с исследованием динамики «пищевой» и «эндогенно выработанной» глюкозы в крови, чувствительности β -клеток к глюкозе, восприимчивости ткани печени и периферических органов к инсулину, оценке постпрандиальной кривой секреции инсулина и глюкагона. Показано, что в утренние часы перед завтраком инсулинорезистентность периферических тканей была наименее выраженной, тогда как в вечернее время суток наблюдалось снижение чувствительности жировой, мышечной и печеночной ткани к инсулину [36, 37].

В дневное время динамика секреции инсулина, глюкагона, инкретиннов, лептина в крови носит выраженный дискретный характер, обусловленный приемом пищи, физической и психоэмоциональной деятельностью. При регулярной кратности питания у человека формируется ритм с периодом в 4–8 ч (ультрадианный, т.е. короткий «досуточный» ритм). Модуляция пищевой динамики концентрации инсулина в крови отчетливо прослеживается при проведении исследований на фоне однократной еды в течение суток [22, 29]. Группой авторов в экспериментальных исследованиях на добровольцах и у животных при голодании выявлены повышение уровня грелина перед привычным для них в нормальных условиях временем приема пищи и снижение уровня данного гормона после. Динамика, по мнению авторов, указывает на наличие ультрадианного ритма грелина, обусловленного эндогенным нервно-рефлекторным характером регуляции [38, 39]. Данных же о наличии суточного ритма концентрации грелина в крови у человека и животных не получено [30].

Таким образом, многочисленные экспериментальные исследования на животных и полученные данные при обследовании здоровых людей указывают на существование устойчивых циркадного и ультрадианного ритмов динамики уровня глюкозы, сложившихся как в ходе эволюционного развития, так и под действием особенностей функционирования организма в окружающей среде. Сформировавшаяся в процессе филогенеза цир-

кадная модель нейрогуморальной регуляции углеводного обмена обладает высокой надежностью, поскольку представляет собой многоуровневую и саморегулирующуюся систему. Вместе с тем прогрессирующее увеличение распространенности СД в мире указывает на то, что современный уклад жизни, состояние окружающей среды, генетические мутации являются серьезным вызовом для этой системы, приводящим к ее повреждению и развитию заболевания. Современные представления о патогенезе СД типа 2, как и других обменных заболеваний, свидетельствуют о том, что сбой определенного звена регуляции ведет со временем к каскаду патологических реакций с развитием взаимоотношающихся коморбидных состояний. Это неизбежно отражается на тяжести заболевания и количестве осложнений. Именно поэтому ранее выявление отклонений в регуляторных звеньях способствует индивидуализации подходов к профилактике и лечению СД.

Литература/References

- Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol Rev* 2013; 3 (1): 107–35.
- Kalsbeek A et al. Circadian disruption and SCN control of energy metabolism. *FEBS Lett* 2011; 585 (10): 1412–26.
- Ko CH, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Gen* 2006; 15: 271–7.
- Шустов С.Б., Яковлев В.А., Халимов Ю.Ш. Хронобиологические аспекты эндокринологии. Хронобиология и хрономедицина. Под ред. Ф.И.Комарова, С.И.Рапопорта. М.: Триада-Х, 2000; с. 356–77. / Shustov S.B., Yakovlev V.A., Khalimov Yu.Sh. Khronobiologicheskie aspekty endokrinologii. Khronobiologiya i khronomeditsina. Pod red. F.I.Komarova, S.I.Raporta. M.: Triada-Kh, 2000; s. 356–77. [in Russian]
- Ohara S et al. Untangling neural networks with dual retrograde transsynaptic viral infection. *Front Neurosci* 2009; 3: 344–9.
- Kalsbeek A et al. The hypothalamic clock and its control of glucose homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21 (7): 402–10.
- Yi CX, Sun M, Ackermans MT. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide stimulates glucose production through glycogenolysis and via the hepatic sympathetic innervation in rats. *Diabetes* 2010; 59: 1591–600.
- Аметов АС. Физиология метаболизма глюкозы. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. 2-е изд. [глава 2], перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; с. 17. / Ametov AS. Fiziologiya metabolizma glyukozy. Sakharный diabet 2 tipa. Problemy i resheniya. 2-e izd. [glava 2], pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2013; s. 17. [in Russian]
- John Service F. Glucose variability. *Diabet* 2013; 62 (5): 1398–440.
- Hill NR, Oliver NS, Choudhary P. Normal Reference Range for Mean Tissue Glucose and Glycemic Variability Derived from Continuous Glucose Monitoring for Subjects Without Diabetes in Different Ethnic Groups. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13 (9): 921–8.
- Merl V et al. Preserved circadian rhythm of serum insulin concentration at low plasma glucose during fasting in lean and overweight humans. *Metabolism* 2004; 53 (11): 1449–53.
- Saad A et al. Diurnal pattern to insulin secretion and insulin action in healthy individuals. *Diabetes* 2012; 61 (11): 2691–700.
- Bolli GB et al. Demonstration of a dawn phenomenon in normal human volunteers. *Diabetes* 1984; 33: 1150–3.
- La Fleur SE. Daily rhythms in glucose metabolism: suprachiasmatic nucleus output to peripheral tissue. *J Neuroendocrinol* 2003; 15: 315–22.
- Wehr TA, Aeschbach D, Jr, Duncan WC. Evidence for a biological dawn and dusk in the human circadian timing system. *J Physiol* 2001; 535 (3): 937–51.
- Borbély AA, Achermann P. Sleep Homeostasis and models of sleep regulation. In: Kryger, MH. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2005; p. 405–17.
- Cersosimo E, Triplitt C, Mandarino LJ et al. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. [Updated 2015 May 28]. In: De LJ, Groot, P, Beck-Peccoz, G, Chrousos et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279115>
- Kohsaka A et al. Integration of metabolic and cardiovascular diurnal rhythms by circadian clock. *Endocr J* 2012; 59 (6): 447–56.
- La Fleur SE et al. Polysynaptic neural pathways between the hypothalamus, including the suprachiasmatic nucleus, and the liver. *Brain Res* 2000; 71: 50–6.

20. Buijs RM et al. Parasympathetic and sympathetic control of the pancreas: a role for the suprachiasmatic nucleus and other hypothalamic centers that are involved in the regulation of food intake. *J Comp Neurol* 2001; 431 (4): 405–23.
21. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005; 437 (7063): 1257–63.
22. Kalsbeek A, Fliers E. Daily regulation of hormone profiles. *Handb Exp Pharmacol* 2013; 217: 185–226.
23. Reutrakul S, Van Cauter E. Interactions between sleep, circadian function, and glucose metabolism: implications for risk and severity of diabetes. *Ann NY Acad Sci* 2014; 1311: 151–73.
24. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FA. Circadian system, sleep and endocrinology. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 349 (1): 91–104.
25. Gamble KL et al. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10 (8): 466–75.
26. Kalsbeek A et al. Circadian control of the daily plasma glucose rhythm: an interplay of GABA and glutamate. *PLoS One* 2008; 3: 3194.
27. Gooley JJ et al. Exposure to Room Light before Bedtime Suppresses Melatonin Onset and Shortens Melatonin Duration in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 463–72.
28. Scheer FA et al. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 (11): 4453–8.
29. Shea SA et al. Independent circadian and sleep/wake regulation of adipokines and glucose in humans. *Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (5): 2537–44.
30. Kalsbeek A et al. The suprachiasmatic nucleus generates the diurnal changes in plasma leptin levels. *Endocrinology* 2001; 142: 2677–85.
31. Duttaroy A et al. Muscarinic Stimulation of Pancreatic Insulin and Glucagon Release is Abolished in M3 Muscarinic Acetylcholine Receptor-Deficient Mice. *Diabetes* 2004; 53: 1714–20.
32. Konogaki K. New insights to sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia* 2000; 43: 533–49.
33. Scheer FA et al. Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 (47): 20541–6.
34. Scheer FA et al. Day/night variations of high-molecular-weight adiponectin and lipocalin-2 in healthy men studied under fed and fasted conditions. *Diabetologia* 2010; 53 (11): 2401–5.
35. Monnier L. Is postprandial glucose a neglected cardiovascular risk factor in type 2 diabetes? *Eur J Clin Invest* 2000; 30 (2): 3–11.
36. Basu R et al. Effects of age and sex on postprandial glucose metabolism: differences in glucose turnover, insulin secretion, insulin action, and hepatic insulin extraction. *Diabetes* 2006; 55: 2001–14.
37. Cobelli C et al. Assessment of beta-cell function in humans, simultaneously with insulin sensitivity and hepatic extraction, from intravenous and oral glucose tests. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: 1–15.
38. Natalucci G et al. Spontaneous 24-h ghrelin secretion pattern in fasting subjects: maintenance of a meal-related pattern. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 845–50.
39. Drazen DL et al. Effects of a Fixed Meal Pattern on Ghrelin Secretion: Evidence for a Learned Response Independent of Nutrient Status. *Endocrinology* 2006; 147: 23–30.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кицышин Виктор Петрович – д-р мед. наук, проф. 1 каф. (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М.Кирова.

Салухов Владимир Владимирович – д-р мед. наук, начальник 1 кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М.Кирова. E-mail: vlasaluk@yandex.ru

Демидова Татьяна Александровна – канд. мед. наук, ассистент 1 каф. (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М.Кирова

Сардинов Руслан Талыгатович – канд. мед. наук, преп. 1 каф. (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М.Кирова

Диагностика нейроэндокринных опухолей: роль терапевта

Н.И.Волкова, М.И.Поркшеян[✉]

ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29

В статье представлены современные данные о нейроэндокринных опухолях (НЭО), адресованные в первую очередь врачам терапевтического профиля. Подробно описаны основные клинические синдромы и их особенности в рамках НЭО, широко распространенные в общей популяции.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, приливы, диарея, аналоги соматостатина, терапевт.

✉maria.i.antonenko@gmail.com

Для цитирования: Волкова Н.И., Поркшеян М.И. Диагностика нейроэндокринных опухолей: роль терапевта. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 44–48.

Diagnostics of neuroendocrine tumours: role of the therapist

N.I.Volkova, M.I.Porksheyen[✉]

Rostov State Medical University. 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, per. Nakhichevskii, d. 29

In the article there are presented the modern data on neuroendocrine tumors (NET) addressed, first of all, to doctors of a therapeutic profile. There are in detail described main clinical syndromes, which are also widespread in the general population, and their features within NET.

Key words: neuroendocrine tumors, hot flashes, diarrhea, analogs of a somatostatin, therapist.

✉maria.i.antonenko@gmail.com

For citation: Volkova N.I., Porksheyen M.I. Diagnostics of neuroendocrine tumours: role of the therapist. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 44–48.

Современные представления о нейроэндокринных опухолях, или Почему врач терапевтического профиля должен помнить о нейроэндокринных опухолях

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами. НЭО могут возникать в любых органах, где в норме имеются эндокринные клетки: желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), легкие, тимус, молочная железа, почки, предстательная железа, кожа, щитовидная железа (ЩЖ), надпочечники, яичники и др. (рис. 1) [1].

Таким образом, учитывая столь широкий спектр НЭО, врач потенциально любой специальности может встретить НЭО в своей практике (справедливости ради следует отметить, что в большинстве случаев врачи даже не подозревают об этом).

Безусловно, встает вопрос о встречаемости и заболеваемости НЭО, иными словами, актуальности этой темы. Еще совсем недавно считалось, и более того у большинства врачей продолжает существовать устойчивое представление, что НЭО – это редко встречаемая патология. Однако данные крупных популяционных исследований говорят о противоположном. Примерная заболеваемость НЭО составляет 5 на 100 тыс. человек в год. Учитывая, что для большинства НЭО характерен относительно медленный рост, истинная заболеваемость значительно выше и составляет примерно 35 на 100 тыс. человек в год [2].

Кроме того, встречаемость НЭО растет существенно быстрее по сравнению с другими видами неоплазий (рис. 2).

Большой интерес вызывает тот факт, что НЭО ЖКТ встречаются чаще, чем рак желудка и поджелудочной железы (ПЖ) в совокупности (рис. 3) [3].

Такое существенное увеличение частоты встречаемости, вероятно, можно объяснить, во-первых, улучшением методов диагностики, в частности, эндоскопических, во-вторых, доступностью высокоточных методов визуализации, таких как компьютерная и магнитно-резонансная томография (т.е. в рамках инциденталом – случайных находок при проведении визуализирующих методов исследований по другим причинам). Учитывая, что в дальнейшем будут происходить совершенствование диагностических методов, а также их повсеместное внедрение, можно ожидать, что НЭО будут выявлять еще чаще.

Для НЭО характерно совершенно разное клиническое течение, в частности, скорость прогрессии и ответ на терапию [2]. Однако не вызывает сомнения, что, чем раньше будет выставлен диагноз, тем эффективнее будет лечение. Этот факт доказывают сведения о выживаемости пациентов с НЭО в зависимости от распространенности заболевания (рис. 4) [2].

Рис. 1. Встречаемость НЭО в зависимости от локализации (адаптировано из G.Mamukian и соавт. [3]).

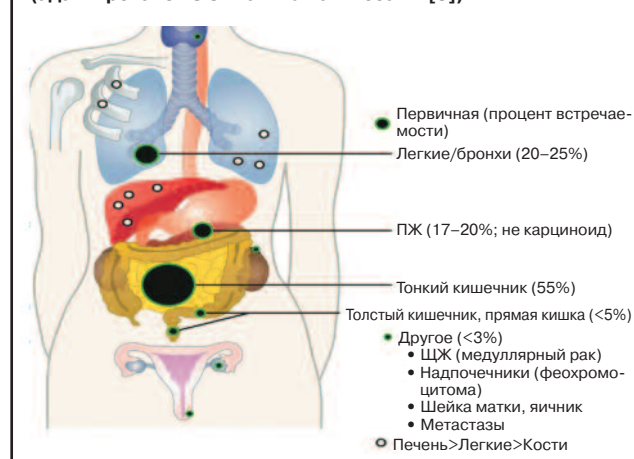


Рис. 2. Встречаемость НЭО.

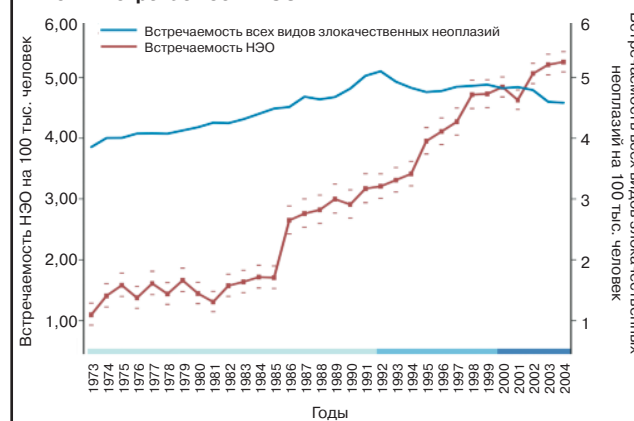


Рис. 3. Встречаемость НЭО ЖКТ среди всех онкологических заболеваний ЖКТ.

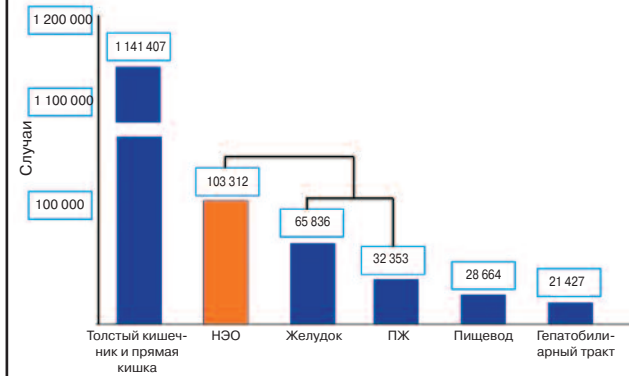


Рис. 4. Выживаемость пациентов с НЭО в зависимости от распространенности заболевания.

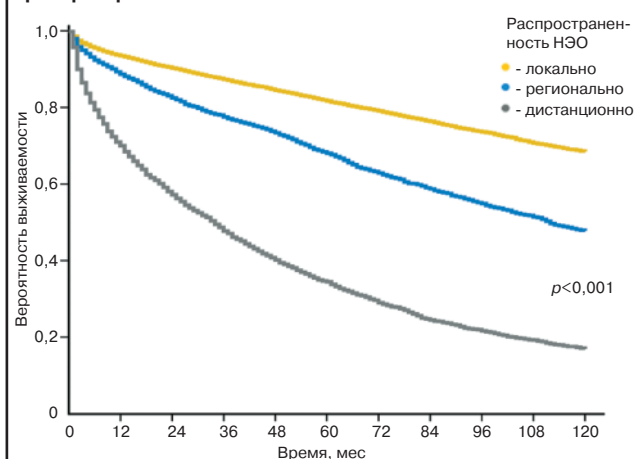
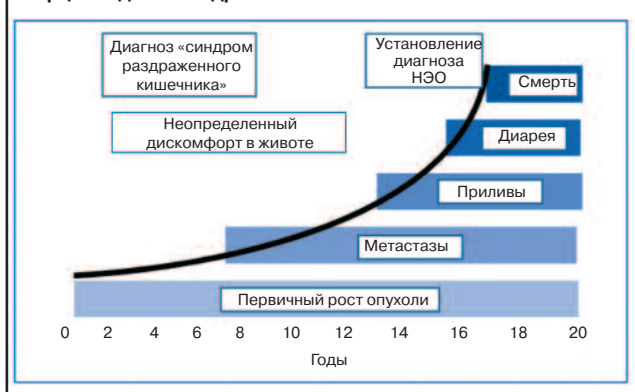


Рис. 5. Естественное развитие НЭО, сопровождающееся карциноидным синдромом.



Так, вероятность того, что пациент с НЭО проживет 3 года, составляет больше 90% при локальном распространении опухоли и около 50% — при наличии метастазов.

Принимая во внимание, что на сегодняшний день разработано эффективное медикаментозное лечение, которое крайне важно, доступно в Российской Федерации (аналоги соматостатина, в частности, препарат Соматулин® Аутожел®), ранняя постановка диагноза — это потенциальный залог увеличения продолжительности жизни пациентов с НЭО при сохранении хорошего качества жизни [4].

Казалось бы, какое отношение врач первичного звена, в частности терапевтического профиля, имеет к НЭО — патологии, которая, как когда-то было принято считать, лежит исключительно в сфере онкологии. В данной статье авторы пытаются ответить на этот вопрос.

Итак, обязательное участие врача-терапевта в диагностике НЭО обусловлено в первую очередь тем, что клиническая

картина НЭО соответствует заболеваниям из совершенно разных дисциплин. Помимо специфических клинических синдромов, например, синдром Кушинга или акромегалия, обусловленных гиперсекрецией кортизола и соматотропного гормона, соответственно, в большинстве случаев встречаются неспецифические, широко распространенные в общей популяции, симптомы и признаки. Так, наиболее часто встречаются следующие клинические проявления [3]:

- приливы — 84%;
 - диарея — 79%;
 - поражение клапанов сердца — 37%;
 - синдром бронхоконстрикции — 17%.
- Редко обсуждаемые [3] синдромы при НЭО это:
- сахарный диабет, метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени — 37%;
 - артериальная гипертензия — 50%;
 - нейромиопатия — 7%;
 - пигментация, артропатия — 5%;
 - гипогликемия — менее 1%;
 - язвенное поражение, сыпь — менее 1%;
 - нарушения психики — менее 1%.

Таким образом, манифестация симптомов НЭО зачастую мимикрирует под большое количество разных заболеваний, распространенных в общей популяции, диагностикой и лечением которых занимаются врачи первичного звена терапевтического профиля.

Еще более наглядно роль терапевта демонстрирует рис. 5, где представлено естественное развитие НЭО, сопровождающейся так называемым карциноидным синдромом [3].

Порядка 10–12 лет больные с этим видом НЭО имеют диагноз «синдром раздраженного кишечника», и на момент установления точного диагноза НЭО уже имеет место дистанционное распространение заболевания, при этом мы помним, что выживаемость больного зависит от распространенности процесса [3].

Таким образом, принимая во внимание, во-первых, высокую распространенность НЭО, которая, наиболее вероятно, и дальше будет увеличиваться; во-вторых, полиморфную клиническую картину НЭО, для которой характерны неспецифические и широко распространенные в общей популяции симптомы и синдромы; в-третьих, более оптимистичный прогноз при раннем установлении диагноза НЭО и назначении аналогов соматостатина, врачи первичного звена терапевтического профиля играют иницирующую роль в оказании помощи пациентам с НЭО, важность которой невозможно переоценить.

Когда врач должен помнить о НЭО, или Ключи к диагнозу

В силу того что НЭО могут быть как функционирующие, так и нефункционирующие, клиническая картина принципиально определяется гормональной активностью и/или локальным/метастатическим распространением опухоли. Логично, что нефункционирующие НЭО длительно протекают бессимптомно, а обнаружение их происходит в рамках инциденталом. В свою очередь, функционирующие НЭО приводят к появлению клинической картины, обусловленной действием секретируемого биологически активного вещества.

Основные клинические синдромы, тип и локализация опухолей перечислены в таблице.

Видится необходимым более подробно разобрать такие часто встречающиеся клинические проявления, как приливы, диарея, поражение сердца, а также рассмотреть их отличительные особенности, когда они обусловлены НЭО.

Приливы

Приливы являются кардинальным симптомом карциноидных опухолей. Различают влажные (сопровожающиеся обильным потоотделением) и сухие приливы. Именно по-

Основные клинические синдромы, тип и локализация НЭО		
Клинический синдром	Тип опухоли	Локализация
Приливы	Карциноид	Верхний и средний отдел передней кишки, мозговой слой надпочечника
Диарея	Карциноид, вилома, гастринома, РРомы, медуллярный рак ЩЖ	Верхний и средний отдел передней кишки, мозговой слой надпочечника, ПЖ, ЩЖ, тучные клетки
Диарея/стеаторея	Соматостатинома, нейрофиброматоз	ПЖ, ДПК
Бронхоконстрикция	Карциноид	Кишечник/ПЖ/легкие
Язва/диспепсия	Гастронома	ПЖ, ДПК
Гипогликемия	Инсулинома, саркома, гепатома	ПЖ, ретроперитонеум, печень
Дерматит	Глюкагонома, карциноид	ПЖ, средний отдел передней кишки
Деменция	Глюкагонома	ПЖ
Диабет	Глюкагонома, соматостатинома	ПЖ/ПЖ
Акромегалия/Гигантизм	НЭО	ПЖ
Синдром Кушинга	НЭО	ПЖ
Пигментация	НЭО	ПЖ
Анорексия, тошнота, рвота, боль в животе	НЭО	ПЖ
Тромбозы, стеаторея, холелитиаз, нейрофиброматоз	Соматостатинома	ПЖ, ДПК

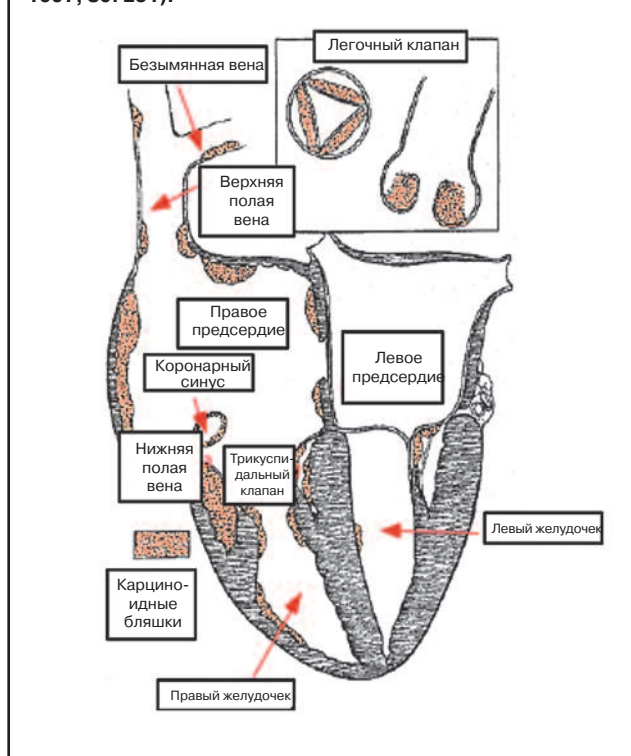
Рис. 6. Патогенез эндокринной диареи
(адаптировано из G. Mamikunian и соавт. [3]).



следние характерны для НЭО. Помимо этого можно выделить еще ряд особенностей в зависимости от локализации НЭО [3]:

- Тонкая кишка, слепая кишка, червеобразный отросток: прилив обычно имеет окраску от светло-розового до красного цвета, распространяется на область лица, шеи, грудной клетки (до линии сосков); чаще всего провокацией его возникновения служит прием алкоголя и еды, содержащей тирамин (сыр с плесенью, шоколад, копченая колбаса, красное вино); со временем прилив может происходить и без провокации; обычно длится несколько минут и может возникать несколько раз в день; во внеприступный период окраска кожи нормальная.
- Бронхи, желудок, ПЖ, двенадцатиперстная кишка (ДПК): прилив крови очень часто характеризуется интенсивным багряно-красным оттенком, более длительной продолжительностью и развитием телеангиоэктазий, что приводит к перманентному нарушению окраски кожных покровов; область распространения – не только голова, шея, верхняя половина грудной клетки, но и конечности, которые могут стать акроцианотичными; кожа лица зачастую утолщается («львиное лицо»), меняется форма носа по типу ринофимы.

Рис. 7. Локализация фиброзных бляшек при поражении сердца при НЭО
(адаптировано из: Roberts WC. Am J Cardiol 1997; 80: 251).



Поскольку приливы встречаются не только в рамках карциноидного синдрома, важно проводить дифференциальную диагностику с другими состояниями, сопровождающимися приливами, а именно:

- медуллярный рак ЩЖ (ассоциированный симптом/признак – образование в области шеи и отягощенный по данной патологии наследственный анамнез);
- феохромоцитома (ассоциированный симптом/признак – артериальная гипертензия);
- сахарный диабет (ассоциированный симптом/признак – наличие автономной нейропатии);
- менопауза (ассоциированный симптом/признак – отсутствие или прекращение менструаций);
- эпилепсия (ассоциированный симптом/признак – судороги);

- панические атаки (ассоциированный симптом/признак – фобии, тревожность);
- мастоцитоз (ассоциированный симптом/признак – диспепсия, пептические язвы, дерматографическая крапивница);
- полицитемия (ассоциированный симптом/признак – плетора лица);
- сердечные причины (ассоциированный симптом/признак – стенокардия у женщин, пролапс митрального клапана);
- прием некоторых лекарственных средств (ниацин, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа).

Диарея

Характер диареи в рамках НЭО носит секреторный характер, она сохраняется при голодании, в то время как не-секреторная диарея, в основе которой лежат гастроэнтерологические причины, исчезает при голодании. Подробный патогенез эндокринной диареи представлен на рис. 6.

Основными причинами длительной секреторной диареи являются:

- вилома;
- синдром Золлингера–Эллисона;
- карциноидный синдром;
- медуллярный рак ЩЖ;
- ворсинчатая аденома прямой кишки;
- прием слабительных препаратов.

Таким образом, большинство причин длительной секреторной диареи – это НЭО.

Помимо секреторного характера диареи в рамках НЭО важно оценивать следующие симптомы и признаки, которые помогут заподозрить эндокринные причины диареи:

- профузный характер диареи;
- выраженная гипокалиемия и гиперхлоремический ацидоз;

- нарастающая во времени диарея;
- секреторная диарея (не исчезает после 48 ч голодания);
- наличие атрофического гастрита или пернициозной анемии;
- гипохлоргидрия;
- гиперкальциемия;
- нарушения углеводного обмена;
- расширение желчного пузыря;
- приливы;
- потеря массы тела;
- колики.

Поражение сердца при НЭО

Поражение сердца является самой главной причиной заболеваемости и смерти больных с карциноидным синдромом. Причем, если диагноз выставляется при хронической сердечной недостаточности III или IV класса, то прогноз крайне плохой (средняя выживаемость составляет 11 мес) [5]. Из особенностей поражения сердца при НЭО нужно подчеркнуть следующие [6]:

- определенная локализация фиброзных бляшек (рис. 7);
- частота поражения клапанов:
 - правая половина сердца – 40%;
 - левая половина сердца – менее 10%.

Клиническая симптоматика чаще всего не ярко выражена, беспокоят слабость и одышка при физических нагрузках. Поскольку чаще поражается правая половина сердца, то из объективных признаков можно выделить повышение давления в югулярных венах, шум регургитации в области трикуспидального и легочного клапанов.

Важно, что всем пациентам с НЭО, сопровождающимся карциноидным синдромом, показано выполнение эхокар-

диографии. А единственное эффективное лечение (не включая этиологическое) – это хирургическое [6].

Таким образом, крайне важно помнить о поражении сердца при НЭО не только с целью того, чтобы заподозрить НЭО, но и чтобы улучшить прогноз больных.

Заключение, или «У семи нянек дитя без присмотра»

На сегодняшний день проделан колоссальный прогресс в изучении НЭО. В частности, разработаны четкие клинические рекомендации по диагностике и лечению НЭО большинства локализаций [1], ежегодно проходят крупные конференции, посвященные исключительно теме НЭО, в крупных странах существуют регистры больных с данной патологией, и Россия не является исключением в данном случае [7]. Активно изучаются более точные методы топической диагностики, и главное – доступно эффективное медикаментозное лечение. Однако, несмотря на наличие, казалось бы, решения основных проблем, более 1/2 НЭО во всем мире выявляют на поздней стадии [8].

Ведение пациентов с НЭО, как ни одной другой патологии, требует мультидисциплинарной команды специалистов. В нее должны входить:

- терапевт;
- эндокринолог;
- гастроэнтеролог;
- хирург общего профиля;
- онколог;
- рентгенолог;
- специалист по радионуклидным методам диагностики и лечения;
- патолог;
- хирург-трансплантолог;
- генетик.

Однако в реальной клинической практике ведение пациентов с НЭО соответствует хорошо известному психологическому феномену «чем больше людей наблюдает за человеком, которому нужна помощь, тем меньше вероятность, что человек ее получит». Помимо объективных трудностей, связанных с особенностями и широким спектром НЭО, существует и ряд субъективных, которые, надо сказать, стоят первыми в списке причин ошибок и поздней диагностики НЭО. К ним, как нам кажется, относятся:

- недостаточная информированность специалистов всех профилей о НЭО;
- неумение распознать комплекс клинических симптомов, характерных для НЭО;
- неверная трактовка результатов исследования и жалоб больных.

В результате от начала заболевания до постановки диагноза НЭО в среднем проходит 5–7 лет [8].

Для того чтобы изменить ситуацию, на взгляд авторов, в первую очередь важно, чтобы каждый из перечисленных специалистов понимал, что НЭО – это не что-то редкое и далекое, не имеющее к его клинической практике никакого отношения. А наоборот, что диагностика НЭО – это его сфера профессиональной деятельности и ответственности. Кроме того, необходимо тесное взаимодействие специалистов друг с другом с целью постановки точного диагноза, принятия консенсусного решения по лечению и, собственно, разработки индивидуального плана терапии. И, что не менее важно, междисциплинарного обучения.

Авторы сознательно не описывали варианты манифестации НЭО, связанные с эндокринными нарушениями, поскольку это требует отдельного большого описания, что невозможно сделать в рамках одной статьи. Именно поэтому авторы предполагают, что эта первая обзорная статья откроет целую серию публикаций по НЭО, ориентированных на широкие врачебные круги.

Литература/References

1. Бохян В.Ю., Бельцевич Д.Г., Вашакмадзе Л.А. и др. Клинические рекомендации по лечению нейроэндокринных опухолей. М., 2014. / Bokhian V.Iu., Bel'tsevizh D.G., Vashakmadze L.A. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po lecheniiu neuroendokrinnykh opukholei. M., 2014. [in Russian]
2. Yao JC et al. One Hundred Years After "Carcinoid": Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. J Clin Oncol 2008; 26: 3063–72.
3. Mamikunian G, Vinik AI, O'Dorisio TM et al. Neuroendocrine tumors: a comprehensive guide to diagnosis and management. Fourth Edition. Inter Science Institute. 2012.
4. Chan JA. Metastatic well-differentiated gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors: Systemic therapy options to control tumor growth and symptoms of hormone hypersecretion [Electronic Resource]. Uptodate [official website]. http://www.uptodate.com/contents/metastatic-well-differentiated-gastrointestinal-neuroendocrine-carcinoid-tumors-systemic-therapy-options-to-control-tumor-growth-and-symptoms-of-hormone-hypersecretion?source=search_result&search=somatostatin+analogues&selectedTitle=2%7E150 May 2016
5. Connolly HM, Nishimura RA, Smith HC et al. Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease. J Am Coll Cardiol 1995; 25 (2): 410.
6. Connolly HM. Carcinoid heart disease. [Electronic Resource]. Uptodate [official website]. http://www.uptodate.com/contents/carcinoid-heart-disease?source=search_result&search=Carcinoid+heart+disease&selectedTitle=1%7E26 May 2016
7. Медицинское общество по лечению нейроэндокринных опухолей. www.molneo.com / Meditsinskoe obshchestvo po lecheniiu neuroendokrinnykh opukholei. www.molneo.com [in Russian]
8. Eberg K. Diagnostic work-up of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Clinics (San Paulo) 2012; 67 (Suppl. 1): 109–12.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Волкова Наталья Ивановна – проф., д-р мед. наук, зав. каф. внутренних болезней №3, проректор по науч. работе ГБОУ ВПО РостГМУ

Поркшеян Мария Игоревна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней №3 ГБОУ ВПО РостГМУ. E-mail: maria.i.antonenko@gmail.com

Дефицит витамина D: причина или следствие ожирения?

Т.Л.Каронова^{1,2}, И.А.Шмони́на², А.Т.Андреева¹, А.А.Байрамов¹, О.Д.Беляева²

¹ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

²ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

Настоящая статья посвящена оценке причинно-следственных взаимоотношений между такими метаболическими нарушениями, как ожирение и дефицит витамина D, каждое из которых представляет собой важную проблему современной медицины. Проведенное исследование продемонстрировало высокую коморбидность данных состояний и негативную роль избыточного количества жировой массы в развитии недостатка и дефицита витамина D. Полученные данные свидетельствуют о необходимости снижения массы тела более чем на 5% от исходного значения и использования больших доз колекальциферола у больных ожирением для лечения недостатка и дефицита витамина D.

Ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, дефицит витамина D, 25(OH)D.

✉ karonova@mail.ru

Для цитирования: Каронова Т.Л., Шмони́на И.А., Андреева А.Т. и др. Дефицит витамина D: причина или следствие ожирения? Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 49–52.

Vitamin D deficiency: the cause or the result of obesity?

T.L.Karonova^{1,2}, I.A.Shmonina², A.T. Andreeva¹, A.A.Bairamov¹, O.D.Beliaeva²

¹V.A.Almazov North-West federal medical research center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2;

²I.M.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8

This article discusses the cause-effect of the relationship between obesity and Vitamin D deficiency, both of them being very important medical conditions. The study results showed high comorbidity of these conditions and a negative effect of obesity on vitamin D deficiency development. According to the study results, obese patients need to lose more than 5% weigh and use large doses of cholecalciferol to prevent or treat vitamin D deficiency.

Key words: obesity, overweight, vitamin D deficiency, 25(OH)D.

✉ karonova@mail.ru

For citation: Karonova T.L., Shmonina I.A., Andreeva A.T. et al. Vitamin D deficiency: the cause or the result of obesity? Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 49–52.

Витамин D, или «солнечный» гормон, является не только основным регулятором кальциево-фосфорного обмена, но и принимает участие в контроле за разными процессами и функциями в организме. Термином «витамин D» часто обозначают сходные по химическому строению биологически неактивные формы (эргокальциферол, колекальциферол, люмистерол, дигидротахистерол и др.). Однако только конечный активный субстрат – кальцитриол, образующийся в результате поэтапного синтеза из неактивных предшественников, – по механизму своего действия (взаимодействие с отдаленно расположенными специфическими ядерными рецепторами) и своим характеристикам представляет собой истинный гормон D [1]. Однако для оценки уровня обеспеченности витамином D используется промежуточная форма в метаболизме витамина D, а именно кальцитриол, или 25(OH)D в сыворотке крови. Известно, что около 80–90% витамина D в виде колекальциферола (витамина D₃) образуется в коже под действием ультрафиолетового облучения, и лишь 10–20% – в виде эргокальциферола (витамина D₂) или витамина D₃ поступает с пищей (лосось, тунец, треска, печень говядины, сливочное масло, молоко, сыры, желтки яиц, некоторые грибы, злаковые и другие продукты) [1–3]. Наличие кожной пигментации, использование закрытой одежды, солнцезащитных кремов, а также географический регион проживания, пожилой возраст, характер питания, прием медикаментов, синдром мальабсорбции и другие факторы могут оказывать негативное влияние на поступление и образование витамина D в организме человека [4–6].

В последние годы внимание исследователей стал привлекать факт частого сочетания дефицита витамина D и метаболических нарушений. Так, результаты ряда исследований показали, что низкий уровень витамина D в сыворотке крови наиболее часто наблюдается у больных с ожирением [6–10].

В литературе описаны возможные механизмы, посредством которых избыточное количество жировой ткани

может способствовать снижению концентрации циркулирующего в крови витамина D. Один из них заключается в малоактивном образе жизни больных с ожирением, приводящем к уменьшению времени инсоляции и снижению образования колекальциферола в коже по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела [11]. Помимо этого, установлено, что в условиях избыточной массы тела наблюдается депонирование 25(OH)D в жировой ткани и уменьшение концентрации витамина D, циркулирующего в сыворотке крови [12]. Дополнительно к этому увеличивается катаболизм витамина D в жировой ткани с образованием его неактивной формы – 24,25-дигидроксивитамина D [13]. И наконец, ожирение сопровождается развитием неалкогольной болезни печени, приводящей к снижению скорости синтеза 25(OH)D в гепатоцитах [14, 15].

В последние годы установлено, что жировая ткань является самостоятельным активным эндокринным органом, в котором образуется ряд адипоцитокинов, в частности лептин, в условиях гиперлипемии, эндотелиальная дисфункция, гипертрофия гладкомышечных клеток сосудистой стенки, накопление сложных эфиров холестерина в пенистых клетках, увеличение содержания острофазовых белков, в частности С-реактивного белка, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, а также активация функции тромбоцитов [16, 17]. Оказалось, что лептин может оказывать отрицательное влияние на ферменты конечного этапа синтеза витамина D в почках и периферических, в том числе и в жировой, тканях [18].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что ожирение может способствовать снижению образования витамина D, его депонированию и ускоренному разрушению в адипоцитах, приводить к снижению его биодоступности и развитию недостатка и дефицита.

Вместе с тем существует мнение и о том, что низкий уровень витамина D способствует развитию ожирения и/или,

Таблица 1. Характеристика обследованных в зависимости от уровня обеспеченности витамином D

Параметры	Все обследованные женщины (n=469)	Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови (нмоль/л)			p
		Норма ≥75	Недостаток 50–75	Дефицит <50	
		n=181 (1-я группа)	n=242 (2-я группа)	n=46 (3-я группа)	
Возраст, лет	43,42±0,3	42,90±0,52	44,31±0,40	43,22±1,24	НД
Масса тела, кг	77,71±0,059	72,68±1,17	75,20±1,12*	77,73±2,84*	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05
ИМТ, кг/м ²	28,73±0,19	27,82±0,40	28,03±0,42	28,54±1,03	НД
ОТ, см	86,07±1,11	81,40±1,28	88,11±0,92	90,91±2,58	НД

Примечание. НД – недостоверно.

Таблица 2. Риск (отношение шансов, доверительный интервал 95%) абдоминального ожирения у женщин с разной степенью обеспеченности витамином D

Параметры	Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови (нмоль/л)		
	Норма ≥75	Недостаток 50–75	Дефицит <50
ОТ ≥80 см	1	1,87 (0,99–3,54)	2,23 (1,15–4,30)
Ожирение	1	1,86 (0,88–3,95)	2,25 (1,05–4,85)
Ожирение 2 и 3-й степени	1	1,59 (0,53–4,85)	2,15 (0,70–6,64)

по крайней мере, препятствует снижению массы тела. Так исследования, проведенные *in vitro*, показали, что 1,25-дигидроксивитамин D блокирует дифференцировку адипоцитов, подавляет синтез белка, обеспечивающего перенос жирных кислот, необходимого в процессах липолиза, супрессирует активность рецепторов PPAR-γ, а также подавляет экспрессию гена синтетазы свободных жирных кислот, являющейся важным ферментом липогенеза [19, 20]. Таким образом, в условиях дефицита витамина D наблюдаются активация липогенеза и торможение липолиза, приводящих к увеличению количества жировой массы.

Отечественные исследования, свидетельствующие о наличии взаимосвязи между уровнем обеспеченности витамином D и динамикой массы тела, единичны, что стало предпосылкой проведения настоящей работы, целью которой было оценить уровень 25(ОН)D в зависимости от наличия или отсутствия ожирения и изменение концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови в зависимости от снижения массы тела и приема препаратов витамина D.

Материалы и методы

В исследование были включены 697 женщин в возрасте от 30 до 55 лет, длительно проживающих в Санкт-Петербурге.

Антропометрическое обследование включало в себя измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ) стандартными методами. На основании показателей роста и массы тела был рассчитан показатель индекса массы тела (ИМТ) по формуле A.Quetelet: масса тела/рост² (кг/м²). ИМТ равный и более 30 кг/м² принимался за наличие ожирения [21]. На основании показателя ОТ, равного 80 см и более, у женщин, согласно критериям Международной федерации диабета (IDF, 2005), устанавливался диагноз абдоминального ожирения [22].

Оценка степени обеспеченности витамином D проводилась по уровню 25(ОН)D в сыворотке крови (иммунохемилюминисцентный метод, анализатор Abbott Architect 8000, США) у 469 женщин с использованием критериев Международного общества эндокринологов (2011 г.) [23] и рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации по остеопорозу [24, 25]. За нормальную обеспеченность витамином D принималось значение 25(ОН)D в сыворотке крови выше 75 нмоль/л (30 нг/мл), за недостаток – 50 до 75 нмоль/л, а за дефицит – уровень ниже 50 нмоль/л (20 нг/мл).

Полученные данные представлены в процентном соотношении или в виде средней ± ошибка средней (M±m).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программной системы STATISTICA для Windows (версия 9.0). Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов (χ^2). Сравнение количественных параметров осуществлялось с использованием модуля ANOVA. Для выяснения связи между исследуемыми показателями проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции по Пирсону. Критерием статистической достоверности получаемых результатов считали величину $p < 0,05$.

Результаты

Результаты исследования показали, что абдоминальное ожирение (ОТ ≥80 см) имели 526 женщин, что составило 75,5%, в то время как нормальные показатели ОТ определялись у 171 (24,5%) женщины.

Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови варьировал от 6,2 до 134,0 нмоль/л (среднее значение 48,51±0,88 нмоль/л). Оказалось, что только у 44 (9,4%) женщин показатели 25(ОН)D были нормальными. У 425 (90,6%) женщин выявлялся либо недостаток (30,3% – 142 женщины), либо дефицит витамина D (60,3% – 283 женщин). Таким образом, оказалось, что 9 из 10 обследованных женщин, длительно проживающих в Санкт-Петербурге, имели недостаток или дефицит витамина D.

Было установлено, что у женщин с нормальной массой тела уровень 25(ОН)D в крови был выше, чем у женщин с избыточной и ожирением (52,50±2,81, 46,72±1,47 и 46,54±1,66 нмоль/л соответственно; $p < 0,05$), а женщины с дефицитом витамина D имели наибольшую массу тела (табл. 1).

Результаты корреляционного анализа подтвердили наличие отрицательной связи между содержанием 25(ОН)D в сыворотке крови и массой тела обследованных женщин ($r = -0,11$, $p = 0,04$). Также в ходе математического анализа было установлено, что в условиях дефицита витамина D (25(ОН)D в сыворотке крови ниже 50 нмоль/л риск развития ожирения с абдоминальным типом распределения жировой ткани был в 2,25 раза выше, чем у женщин, имеющих нормальный уровень обеспеченности витамином D (табл. 2).

С учетом высокой частоты выявленного недостатка и дефицита витамина D у лиц с избыточной массой тела и ожирением у 60 включенных в исследование женщин показатели 25(ОН)D были проанализированы в динамике. Для снижения массы тела всем были даны рекомендации

по изменению образа жизни, предусматривающие диету с ограничением калорийности, ведение пищевых дневников и ежедневную дозированную физическую активность продолжительностью 30–40 мин [26]. Вместе с этим 20 женщинам дополнительно к изменению образа жизни был рекомендован прием препаратов витамина D₃ – колекальциферола в профилактической дозе 800 МЕ/сут. Повторное обследование женщин было проведено через 3 мес от момента включения в исследование. За достоверное снижение массы тела было принято изменение показателя на 5% и более от исходного значения [27].

Через 3 мес наблюдения было установлено, что у 65% женщин имелось снижение массы тела более чем на 5%, в то время как у 35% – значимых изменений массы тела выявлено не было ($p < 0,05$). Результаты анализа показали, что снижение массы тела более чем на 5% сопровождалось повышением уровня 25(ОН)D в сыворотке крови ($52,22 \pm 2,77$ и $66,65 \pm 3,30$ нмоль/л соответственно; $p < 0,01$); см. рисунок, в то время как у женщин с отсутствием значимого снижения массы тела такой динамики в показателе выявлено не было ($46,76 \pm 3,88$ и $56,08 \pm 6,64$ нмоль/л соответственно; $p > 0,05$). Необходимо отметить, что у женщин, получавших терапию препаратами витамина D, через 3 мес концентрация 25(ОН)D в крови не отличалась от исходных значений данного показателя ($50,43 \pm 5,86$ и $49,53 \pm 4,45$ нмоль/л соответственно, $p > 0,05$).

Таким образом, только снижение массы тела более чем на 5% от исходного уровня, а не прием витамина D₃ в дозе 800 МЕ/сут на протяжении 3 мес наблюдения, сопровождалось достоверным повышением уровня 25(ОН)D в сыворотке крови.

Обсуждение

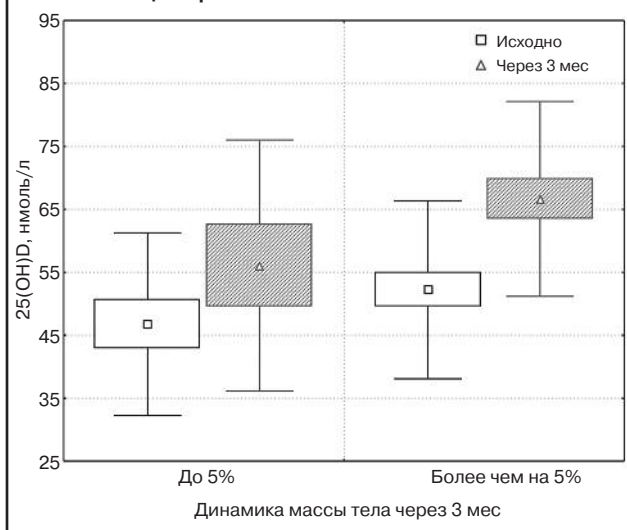
Результаты настоящего исследования, как и некоторые другие, проведенные в России [28], продемонстрировали, что лица с ожирением и избыточной массой тела могут рассматриваться как потенциальная группа риска дефицита витамина D.

Увеличение концентрации 25(ОН)D в крови на фоне достоверного (более чем на 5% от исходного) снижения массы тела через 3 мес наблюдения подтверждает негативную роль избыточной массы жировой ткани в формировании недостатка витамина D [29]. Полученные результаты не противоречат уже имеющимся данным. Так, при анализе уровня 25(ОН)D в сыворотке крови у 383 женщин с избыточной массой тела и ожирением было установлено, что снижение массы тела на 5–10% от исходного значения через 24 мес лечения сопровождалось повышением концентрации кальцидиола на 6,8 нмоль/л, а снижение массы тела более чем на 10% от исходного – на 12,5 нмоль/л [30].

Отсутствия динамики концентрации 25(ОН)D в крови на фоне терапии препаратами витамина D в дозе 800 МЕ/сут, полученное в проведенном исследовании, безусловно, свидетельствует о необходимости назначения больших доз витамина D при избытке жировой ткани. Принимая во внимание тот факт, что исследование было проведено до принятия отечественных рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению дефицита витамина D у взрослого населения, в исследовании были использованы малые (профилактические) дозы витамина D₃, что, вероятно, и повлияло на полученные результаты. Сегодня, согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации по остеопорозу, аналогичным европейским рекомендациям [31], лица с ожирением нуждаются в больших дозах колекальциферола, а именно 4000–6000 МЕ/сут, с целью профилактики и лечения дефицита витамина D.

В заключении следует отметить, что однозначного ответа на вопрос, является ли дефицит витамина D причиной или следствием ожирения, на сегодняшний день нет. Од-

Рис. 1. Содержание 25(ОН)D в сыворотке крови у обследованных женщин с разной степенью снижения массы тела.



нако, учитывая тот факт, что наличие взаимосвязи между ожирением и уровнем обеспеченности витамином D не вызывает сомнения, необходимо выделять больных с ожирением в отдельную группу риска дефицита витамина D, определять у них уровень 25(ОН)D в сыворотке крови и при наличии недостатка и дефицита безбоязненно назначать большие дозы колекальциферола. Одновременно с приемом препарата витамина D необходимо помнить о том, что снижение массы тела более чем на 5% от исходного значения способно самостоятельно положительно сказываться на уровне обеспеченности витамином D у больных с ожирением.

Литература/References

- Holick M. F. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357 (3): 266–81.
- Muscogiuri G, Sorice GP, Ajjan R et al. Can vitamin D deficiency cause diabetes and cardiovascular diseases? Present evidence and future perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22 (2): 81–7.
- Somjen D, Weisman Y, Kohen F et al. 25-hydroxyvitamin D₃-1-alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation* 2005; 111 (Iss. 11): 1666–71.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81 (3): 353–73.
- Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 471–8.
- Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л. и др. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска. *Остеопороз и остеопатии*. 2013; 3: 3–7. / Karonova T.L., Grineva E.N., Nikitina I.L. i dr. Rasprostranennost' defitsita vitamina D v Severo-Zapadnom regione RF sredi zhitel'ei g. Sankt-Peterburga i g. Petrozavodsk. *Osteoporoz i osteopatii*. 2013; 3: 3–7. [in Russian]
- Goldner WS, Stoner JA, Thompson J et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in morbidly obese patients: comparison with non-obese controls. *Obes Surg* 2008; 18: 145–50.
- Никитина И.Л., Каронова Т.Л., Гринева Е.Н. Дефицит витамина D и здоровье. *Артериальная гипертензия*. 2010; 16 (3): 277–81. / Nikitina I.L., Karonova T.L., Grineva E.N. Defisit vitamina D i zdorov'e. *Arterial'nai'a gipertenzii'a*. 2010; 16 (3): 277–81. [in Russian]
- Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *International J Obes Advance online publication*. 21 jun 2011. doi:10.1038/ijo.2011.119.
- Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Михеева Е.П. и др. Уровень витамина D и его взаимосвязь с количеством жировой ткани и содержанием адипоцитокитов у женщин репродуктивного возраста. *Проблемы эндокринологии*. 2012; 6: 19–24. / Karonova T.L., Grineva E.N., Mikhееva E.P. i dr. Uroven' vitamina D i ego vzaimosv'iaz' s kolichestvom zhirovoi tkani i soderzhaniiem adipotsitokinov u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. *Problemy endokrinologii*. 2012; 6: 19–24. [in Russian]

11. Kull M, Kallikorm R, Lember M. Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin D levels. *Int Med J* 2009; 39 (4): 256–8.
12. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690–3.
13. Li J, Byrne ME, Chang E et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D hydroxylase in adipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 112: 122–6.
14. Targher G, Bertolini L, Scala L et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 517–24.
15. Fisher L, Fisher A. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 (4): 513–20.
16. Canavan B, Salem RO, Schurgin S et al. Effects of physiological leptin administration on markers of inflammation, platelet activation, and platelet aggregation during caloric deprivation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (10): 5779–85.
17. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the third national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care* 2004; 27 (12): 2813–8.
18. Matsunuma A, Horiuchi N. Leptin attenuates gene expression for renal 25-hydroxyvitamin D(3) – 1 α -hydroxylase in mice via the long form of the leptin receptor. *Arch Biochem Biophys* 2007; 463 (1): 118–27.
19. Kong J, Li YC. Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: 916–24.
20. Gonzales AM, Orlando RA. Role of adipocyte-derived lipoprotein lipase in adipocyte hypertrophy. *Nutr Metab (London)* 2007; 4 (1): 22.
21. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: The Evidence Report. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Obes Res* 1998; 6 (2): 51S–209S.
22. IDF Consensus Worldwide Definition of Metabolic Syndrome: booklet [Electronic resource]. International Diabetes Federation. Worldwide Definition of Metabolic Syndrome 2006. Mode of access: Internet via World Wide Web. URL: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Title from title screen: 24.
23. Heaney RP, Murad MH, Weaver. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–30.
24. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. 2015. <http://www.endocrinetr.ru/images/material-images/D/2019042014.pdf> [Clinical recommendation of Russian association of endocrinologists. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. 2015. <http://www.endocrinetr.ru/images/material-images/D/2019042014.pdf>] [in Russian]
25. Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В. и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (4): 403–8. / Lesniak O.M., Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V. i dr. Profilaktika, diagnostika i lechenie defitsita vitamina D i kal'tsiia u vzroslogo naseleniia Rossii i patsientov s osteoporozom (po materialam podgotovlennykh klinicheskikh rekomendatsii). Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2015; 53 (4): 403–8. [in Russian]
26. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: The Evidence Report / National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Obes Res* 1998; 6 (Suppl. 2): 51S–209S.
27. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Прил. 2). 2011; 10 (6). / Natsional'nye rekomendatsii po kardiovaskularnoi profilaktike Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov. Kardiovaskuliarnaja terapiia i profilaktika (Pril. 2). 2011; 10 (6). [in Russian]
28. Никитина И.Л., Тодиева А.М., Каронова Т.Л. и др. Взаимосвязь уровня витамина D, содержания адипоцитоклинов и метаболических нарушений у детей с ожирением. Бюл. ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова. 2013; 20 (3): 37–46. / Nikitina I.L., Todieva A.M., Karonova T.L. i dr. Vzaimosviaz' urovnia vitamina D, sodержaniia adipotsitoklinov i metabolicheskikh narushenii u detei s ozhireniem. Biul. FTsKE im. V.A.Almazova. 2013; 20 (3): 37–46. [in Russian]
29. Каронова Т.Л., Беляева О.Д., Чубенко Е.А. и др. Способ повышения уровня витамина D у женщин с абдоминальным ожирением и высоким риском развития метаболического синдрома: пат. 2560345 Рос. Федерация: МПК7 H 04 B 1/38, H 04 J 13/00. 20.08.15. Бюл. №23. / Karonova T.L., Beliaeva O.D., Chubenko E.A. i dr. Sposob povysheniia urovnia vitamina D u zhenshchin s abdominal'nyim ozhireniem i vysokim riskom razvitiia metabolicheskogo sindroma: pat. 2560345 Ros. Federatsiia: MPK7 H 04 B 1/38, H 04 J 13/00. 20.08.15. Biul. №23. [in Russian]
30. Rock CL, Emond JA, Flatt SW et al. Weight loss is associated with increased serum 25-hydroxyvitamin D in overweight or obese women. *Obesity* 2012; 20: 2296–301.
31. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommendation of vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 319–27.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Каронова Татьяна Леонидовна – д-р мед. наук, зав. НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ СЗФМИЦ, доц. каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии и клиникой ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. E-mail: karonova@mail.ru

Шмонина Ирина Александровна – аспирант каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии и клиникой ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Андреева Алена Тимуровна – клинический ординатор Института эндокринологии ФГБУ СЗФМИЦ

Байрамов Алекбер Азизович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ СЗФМИЦ

Беляева Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии и клиникой ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Психологическое сопровождение пациентов до и после выполнения бариатрических операций

А.Е.Неймарк[✉], Ш.А.Еганян, Е.Н.Гринева

ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

В статье рассмотрены и проанализированы результаты разных психологических исследований в бариатрической хирургии, описаны психологические особенности пациентов с морбидным ожирением и после перенесенных бариатрических вмешательств. Определены актуальность проблемы, необходимость проведения подробного психологического исследования эмоционально-личностной сферы пациентов, выбраны психологические методики для работы с пациентами до и после проведения бариатрической операции.

Ключевые слова: бариатрическая хирургия, психологические особенности, эмоционально-личностная сфера, морбидное ожирение.

[✉]sas_spb@mail.ru

Для цитирования: Неймарк А.Е., Еганян Ш.А., Гринева Е.Н. Психологическое сопровождение пациентов до и после выполнения бариатрических операций. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 53–56.

Psychological assessment of the patients before and after bariatric surgery

A.E.Neymark[✉], Sh.A.Eganyan, E.N.Grinea

V.A.Almazov North-West Federal Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2

The article describes and analyzes the results of a variety of psychological research in bariatric surgery, the psychological characteristics of patients with morbid obesity and after bariatric surgery. It's necessary to conduct a detailed study psychological emotional-personal sphere of patients before and after bariatric surgery. It choosed psychological techniques for working with patients.

Key words: bariatric surgery, psychological characteristics, emotional-personal sphere, morbid obesity.

[✉]sas_spb@mail.ru

For citation: Neymark A.E., Eganyan Sh.A., Grinea E.N. Psychological assessment of the patients before and after bariatric surgery. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 53–56.

Введение

В настоящее время распространенность ожирения достигает масштабов эпидемии, что возводит его в ранг одного из самых социально значимых хронических заболеваний. Каждый 4-й житель планеты имеет избыточную массу тела или страдает ожирением, при этом распространенность заболевания продолжает увеличиваться. Избыточная масса тела давно перестала рассматриваться как сугубо эстетическая проблема и расценивается как важный фактор, влияющий на здоровье, трудоспособность и качество жизни человека [3]. Всемирная организация здравоохранения определяет ожирение как глобальную эпидемию, охватывающую миллионы людей. Избыточная масса тела и ожирение по значимости являются 5-м в мире фактором риска смерти. Ожирение уменьшает продолжительность жизни при небольшом избытке массы тела в среднем на 3–5 лет, при выраженном ожирении – до 15 лет. 2,8 млн взрослых людей ежегодно умирают по причине излишней массы тела и ожирения [9].

Как известно, у пациентов с высоким индексом массы тела (>40) и особенно – с морбидным ожирением низкокалорийное питание, изменение образа жизни, программы физических нагрузок и фармакотерапия не дают значимых и стойких результатов в снижении массы тела. В таких случаях значимой альтернативой в достижении долгосрочных результатов снижения массы тела и улучшения метаболических отклонений является бариатрическая хирургия [6]. Это направление хирургии стало активно развиваться в 1990-х годах и сегодня является общепризнанным методом лечения ожирения. Кроме влияния на массу тела, эти операции оказывают значимый эффект на заболевания, сопутствующие ожирению, – сахарный диабет типа 2, артериальную гипертензию, дислипидемию и т.д. По данным метаанализа, проведенного в 2009 г. и включившего в себя более 200 тыс. пациентов, ремиссия диабета после выполнения бариатрических вмешательств достигала 56–98%, артериальной гипертензии – 56–99%, регресс дислипидемии – 43–83%, в зависимости от типа выполненной операции [14].

Однако бариатрическая хирургия сама по себе является лишь первым этапом лечения пациентов с ожирением. В послеоперационном периоде очень важен мультидисциплинарный подход, согласованная работа эндокринолога, диетолога, врача лечебной физкультуры и других специалистов. Необходимо отметить, что важным компонентом такого лечения является психологическое сопровождение пациента: оказание психологической помощи, проведение психологической коррекции имеющихся нарушений эмоционально-личностной сферы, психологической реабилитации с целью адаптации к физиологическим и психологическим изменениям в послеоперационный период.

В данной статье проблемы пациентов бариатрической хирургии и вопросы оказания им помощи освещаются на стыке клинической психологии и медицины, поэтому в ней содержатся материалы исследований двух областей. Основой для обзора послужили 12 клиничко-психологических исследований, из которых 6 имели проспективное направление, 6 – ретроспективное, также в обзор включены клиничко-эпидемиологические исследования, в рамках которых проводилась психологическая диагностика пациентов (5 проспективных исследований, 4 – ретроспективных). В основном обзор литературы содержит материалы научных публикаций в рецензируемых журналах и диссертационных исследований. В описанных исследованиях использовались надежные и валидизированные методики психологической диагностики.

Путем научного анализа и синтеза литературных данных обоснована актуальность обсуждаемой темы, раскрыты психологические факторы, участвующие в генезе ожирения. С помощью метода сравнения были выявлены противоречивые результаты исследований состояния пациентов до и после выполнения бариатрической операции и определена целесообразность проведения подробного комплексного исследования в области бариатрической хирургии.

Согласно литературным данным, большую роль в генезе ожирения играют психологические и психопатологические факторы [2, 4, 9, 17, 22]. Методы лечения ожирения ча-

сто не достигают положительных результатов, поскольку обычно фокусируются лишь на одном из компонентов контроля массы тела вместо учета всех трех его составляющих: гормональной, когнитивно-поведенческой и эмоциональной [22].

В проспективных эпидемиологических исследованиях изучалась временная связь между ожирением и депрессией. Большинство из них продемонстрировало, что наличие депрессии повышает риск развития ожирения в будущем. В свою очередь стигматизация лиц с ожирением способствовала развитию у них низкой самооценки, негативного отношения к образу «я» и параллельному нарастанию симптомов тревоги и депрессии. Психопатологический дистресс у лиц с ожирением ухудшал качество жизни достоверно больше, чем сопутствующие ожирению соматические заболевания [11].

Исследование с целью оценки психического состояния пациентов с морбидным ожирением выявило расстройство тревожного и депрессивного характера и более чем в 1/2 случаев – расстройство личности или выраженные акцентуации характера. При этом у пациентов отмечались повышенное внимание к состоянию своего здоровья, склонность к отрицанию тревоги и сниженный контроль за побуждениями [3].

Среди тучных людей распространены нарушения поведения (тревожные и обсессивно-компульсивные расстройства, алкоголизм), у них часто снижена самооценка, многие из них неуверенно чувствуют себя в обществе и имеют слабые адаптационные способности к разным изменениям условий жизни. Неудачи со снижением массы тела усугубляют свойственную лицам с ожирением низкую самооценку и ощущение собственной несостоятельности, замыкая «порочный круг» усилением депрессии и тревоги [10].

Характерными особенностями мышления и восприятия, общими и для ожирения, и для депрессивно-тревожных расстройств, являются ригидность, склонность к «застреванию» в эмоциях, «черно-белое» мышление (по принципу «все или ничего»), катастрофизация (ожидание наихудшего), склонность к необоснованным обобщениям («у меня никогда ничего не получается»), плохая переносимость неопределенности и ожидания [10, 11].

Психологические и поведенческие факторы, такие как недовольство собственным телом, нарушения психического здоровья, низкий уровень самозффективности, высокие ожидаемые показатели похудения, большое количество предпринятых ранее попыток похудения, преобладание эмоциогенного типа пищевого поведения, отрицание своего болезненного состояния, негативно сказываются на процессе проводимого лечения [5, 24].

Пациенты с расстройствами пищевого поведения испытывают чрезмерную потребность быть любимым и чувствовать себя защищенным. В большинстве случаев они ощущают себя неудачниками, нередко испытывают мучительное чувство стыда, имеют склонность к самоуничижению. Они часто боятся, что их покинут и не будут любить. Переедание, в свою очередь, является защитным механизмом от бессознательного страха быть покинутым и отвергнутым [17, 21]. Социальные контакты людей, страдающих ожирением, гораздо более ограничены по сравнению с людьми с нормальной массой тела [11].

Задумавшись о хирургии лишнего веса, человек сталкивается с необходимостью принятия одного из самых серьезных решений в своей жизни. Бариатрическая хирургия многими пациентами воспринимается как магический инструмент, способный изменить его внешний вид и окружающую жизнь. Однако, как известно, без изменения образа жизни и контроля после операции невозможно достичь долгосрочного результата. Бариатрическая хирургия требует от пациентов большой ответ-

ственности и высокой мотивации на соблюдение рекомендаций. Психологическая неподготовленность, неудовлетворенность результатом (идеальное тело), необходимость соблюдения строгих рекомендаций, приводят к росту числа пациентов, страдающих депрессией после операции [8].

Результаты зарубежных исследований говорят о неоднозначности психологических изменений у пациентов после бариатрической операции. Выявлены положительные изменения эмоциональной сферы, с появлением большей открытости и уменьшением чувства беспомощности [16]. С другой стороны, имеется ряд исследований, доказывающих негативные изменения личности после операции, в случае если пациент шел на операцию по психосоциальным соображениям, а не по медицинским показаниям. По их данным, психологические проблемы, которые были у пациентов до операции, спустя 30 мес сохранились у 1/2 из них [15]. Такие противоречия не удивительны, ведь большую часть жизни человек провел с нарушенным чувством уверенности в себе, при этом мечтая о теле, которое было бы просто нормальным. Сравнительный анализ психологического состояния пациентов до и после проведения бариатрической операции (спустя 2 года) показал значительное улучшение качества жизни, однако повышенная чувствительность в межличностных отношениях и тревога отмечались у них как до, так и после операции [1].

Проспективное исследование шведских ученых с участием 4047 пациентов, страдающих ожирением, выявило улучшение психического здоровья после проведения операции. Спустя год отмечалось значительное снижение уровня депрессии и тревоги и изменение Я-концепции пациента: повысилась самооценка, появилось ощущение привлекательности и уверенности в себе, изменилось отношение к телу, улучшилось качество жизни в целом. Предоперационные ожидания пациентов о том, что жизнь кардинально изменится после хирургического вмешательства, оказывали негативное влияние на психологическое здоровье, даже если значительная потеря массы тела была достигнута. Кроме того, некоторые понимали, что не все проблемы решатся после операции, и они уже не смогут приписать имеющиеся у себя эмоциональные нарушения лишнему весу [20]. После проведения бариатрических операций масса тела обычно сильно уменьшается, но затем пациенты теряют контроль над своим пищевым поведением и начинают навязчиво переедать, что может приводить к расширению желудка и набору веса. Подобное поведение исследователи связывают с высоким уровнем коморбидности расстройств пищевого поведения с психическими и поведенческими нарушениями [17].

Желательно, чтобы обследование пациента перед выполнением бариатрической операции включало консультацию психиатра, имеющего опыт в психопатологии ожирения. Эта консультация должна быть направлена на выявление психических расстройств, которые являются противопоказаниями к операции или могут препятствовать соблюдению программы ведения пациента после операции, включая длительный, иногда пожизненный, медицинский контроль и терапию [19].

Российское общество бариатрических хирургов считает психологическую оценку поведенческих, пищевых, семейных факторов пациента неотъемлемой частью дооперационного периода. Целью психологической оценки является не только изучение индивидуальных особенностей, но и разработка индивидуального плана ведения пациента в послеоперационном периоде. Дооперационная психологическая оценка должна включать также ожидания больного от операции, степень мотивации на успех, особенности пищевого поведения и в целом образа жизни. Она позволит настроить пациента на долгосрочное лечение,

спрогнозировать и предотвратить психологические проблемы после хирургического вмешательства, поможет выявить противопоказания к бариатрическим операциям [6].

В России существуют лишь единичные, крайне фрагментарно изложенные исследования психологических особенностей пациентов до и после проведения бариатрических операций, что не позволяет осуществлять эффективное психологическое сопровождение больных с морбидным ожирением на всем пути лечения.

Изучение психологических защит пациентов с морбидным ожирением с целью оказания психотерапевтической поддержки после проведения бариатрических операций показало, что привыкание к качественно новому режиму питания легче всего переносили люди с развитой способностью придерживаться намеченной линии поведения [13].

Исследование личностных особенностей пациентов до и после процедуры бандажирования желудка показало, что у лиц ригидного застревающего типа потеря лишней массы тела отмечалась до 10%, в группе пациентов демонстративного типа с развитым контролем – потеря до 20%, у личностей с активной позицией, с мотивацией достижения цели, – она составляла свыше 20% [7].

Поскольку хирургическое вмешательство является первым и важным шагом к перемене образа жизни, для достижения длительного результата требуется осуществление очень серьезных изменений в образе жизни и приложении значительных усилий. По этим причинам перед операцией обязательно требуется понимание того, готов ли человек к переменам в образе жизни, позволяет ли его психологическое состояние проводить хирургическое вмешательство. Как уже было отмечено, после хирургического вмешательства до 49% пациентов отмечают компульсивное переедание с появлением субъективного ощущения потери контроля. При этом возможно повышение уровня тревожности, наличие депрессивной симптоматики и злоупотребление наркотическими веществами [18, 23]. В связи с этим послеоперационное психологическое сопровождение пациентов с тяжелыми формами ожирения до и после проведения бариатрической операции, помощь в процессе снижения массы тела и, что более важно, при поддержании достигнутых результатов должны являться неотъемлемой составляющей хирургии ожирения [18]. Специалисты, которые занимаются ведением данных состояний, должны учитывать важность многокомпонентной программы лечения и использовать комплексный подход в работе.

Заключение

Бариатрическая хирургия – безопасный и эффективный метод лечения ожирения, который необходимо применять у подготовленных пациентов, как с медицинской, так и с психологической точки зрения.

Анализ литературных данных показывает, что в патогенезе и клинической картине ожирения сочетаются биологические и психологические факторы. Депрессия, тревога и ожирение оказывают друг на друга взаимонегативное влияние.

Взаимосвязь эффективного лечения ожирения и психологических особенностей пациента до настоящего времени остается малоизученной и требует проведения более подробного комплексного исследования.

Целями психологической работы с пациентами, страдающими ожирением, являются: оптимизация эмоционального состояния, повышение уверенности в себе, развитие мотивации на соблюдение здорового образа жизни, поощрение положительных достижений, формирование адекватного восприятия своего телесного образа, коррекция взаимоотношений с ближайшим окружением.

На базе хирургического отделения №1 ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова» проводится комплексное

психологическое исследование пациентов до и после бариатрических операций с использованием следующих методик: опросник выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Check List–90–Revised) R.L.Derogatis, позволяющий выявить такие симптоматические расстройства, как соматизация, обсессивно-компульсивность, межличностная сенситивность, депрессия, тревожность, враждебность, фобическая тревожность, паранойяльность, психотизм, симптоматический дистресс [12]; Голландский опросник пищевого поведения DEBQ (Dutch Eating Behaviour Questionnaire), позволяющий определить типы пищевого поведения пациента, опросник SF-36 (The Short Form-36), оценивающий качество жизни пациента.

На основе результатов, полученных в процессе исследования, планируется разработка психокоррекционной программы (нарушения эмоционально-личностной сферы и пищевого поведения) для пациентов с морбидным ожирением до и после бариатрических вмешательств, для индивидуальной и групповой форм работы. Данные программы позволят улучшить результаты хирургического лечения пациентов с ожирением.

Литература/References

1. Гришкян Д.Р. Стратегия и тактика диагностики и хирургического лечения ожирения и его последствий. Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. М., 2010. / Grishkian D.R. Strategia i taktika diagnostiki i khirurgicheskogo lecheniia ozhireniia i ego posledstviia. Avtoref. ... dis. d-ra med. nauk. M., 2010. [in Russian]
2. Гумницкая Т.Н. Психопатологические нарушения и их психотерапия у больных с алиментарно-обменным ожирением (состояние проблемы). Медицинские исследования. 2001; 1 (1): 92–3. / Gumnitskaia T.N. Psikhopatologicheskie narusheniia i ikh psikhoterapiia u bol'nykh s alimentarno-obmennym ozhireniem (sostoianie problemy). Meditsinskie issledovaniia. 2001; 1 (1): 92–3. [in Russian]
3. Гурова О.Ю., Бобров А.Е., Романцова Т.И., Роик О.В. Метаболические и психопатологические особенности у больных морбидным ожирением. Ожирение и метаболизм. 2007; 3: 28–32. / Gurova O.Iu., Bobrov A.E., Romantsova T.I., Roik O.V. Metabolicheskie i psikhopatologicheskie osobennosti u bol'nykh morbidnym ozhireniem. Ozhirenie i metabolizm. 2007; 3: 28–32. [in Russian]
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения. Ожирение и метаболизм. 2004; 1: 3–9. / Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Romantsova T.I. Patogeneticheskie aspekty ozhireniia. Ozhirenie i metabolizm. 2004; 1: 3–9. [in Russian]
5. Завражных Л.А., Смирнова Е.Н., Зиньковская Т.М. Влияние психологического профиля на эффективность лечения больных метаболическим синдромом. Практическая медицина. 2010; 43: 118–21. / Zavrazhnykh L.A., Smirnova E.N., Zin'kovskaia T.M. Vliianie psikhologicheskogo profil'a na effektivnost' lecheniia bol'nykh metabolicheskim sindromom. Prakticheskai meditsina. 2010; 43: 118–21. [in Russian]
6. Клинические рекомендации по бариатрической и метаболической хирургии. М.: Российское общество бариатрических хирургов, 2014. / Klinicheskie rekomendatsii po bariatricheskoi i metabolicheskoi khirurgii. M.: Rossiiskoe obshchestvo bariatricheskoi khirurgov, 2014. [in Russian]
7. Марголин М., Шмелева Н., Марголина Е. и др. Дооперационная психологическая оценка пациента как критерий эффективности бандажирования желудка. Материалы Пятого российского симпозиума с международным участием 25–27 июня 2009 г. Хирургическое лечение ожирения и метаболических нарушений. Под ред. Ю.И.Яшкова, М.С.Синеокой. Самара, 2009. / Margolin M., Shmeleva N., Margolina E. i dr. Dooperatsionnaia psikhologicheskai otsenka patsienta kak kriterii effektivnosti bandazhirovaniia zheludka. Materialy Piatogo rossiiskogo simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem 25–27 iunია 2009 g. Khirurgicheskoe lechenie ozhireniia i metabolicheskikh narushenii. Pod red. Iu.I.Yashkova, M.S.Sineokoi. Samara, 2009. [in Russian]
8. Ростовцева Е. Психология подготовки к бариатрической операции и жизни после нее. Практическое руководство для пациентов. М., 2013. <http://bariatricresults.ru/other/book.shtml> / Rostovtseva E. Psikhologiya podgotovki k bariatricheskoi operatsii i zhizni posle nee. Prakticheskoe rukovodstvo dlia patsientov. M., 2013. <http://bariatricresults.ru/other/book.shtml> [in Russian]
9. Сидоров А.В. Стили пищевого поведения и психологические характеристики клиентов программ снижения веса с алиментарным ожирением. Автореф. ... дис. канд. психол. наук. СПб, 2012. / Sidorov A.V. Stili pishchevogo povedeniia i

- psikhologicheskie kharakteristiki klientov programm snizheniia vesa s alimentarnym ozhireniem. Avtoref. ... dis. kand. psikhol. nauk. SPb, 2012. [in Russian]
10. Старостина Е.Г. Особенности диагностики и лечения психосоматических расстройств в работе врача общей практики. В сб.: Альманах клинической медицины. Т. VII. Под ред. В.И.Шумского. М., 2004; с. 239–49. / Starostina E.G. Osobennosti diagnostiki i lecheniia psikhosomaticheskikh rasstroistv v rabote vracha obshchei praktiki. V sb.: Al'manakh klinicheskoi meditsiny. T. VII. Pod. red. V.I.Shumskogo. M., 2004; s. 239–49. [in Russian]
 11. Старостина Е.Г. Расстройства приема пищи: клинико-эпидемиологические аспекты и связь с ожирением. Врач. 2005; 2: 28–30. / Starostina E.G. Rasstroistva priema pishchi: kliniko-epidemiologicheskie aspekty i svyaz' s ozhireniem. Vrach. 2005; 2: 28–30. [in Russian]
 12. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб: Питер, 2001; с. 146–57. / Tarabrina N.V. Praktikum po psikhologii posttravmaticheskogo stressa. SPb: Piter, 2001; s. 146–57. [in Russian]
 13. Фирсова Л.Д., Аскерханов Р.Г. Психотерапевтическая поддержка пациентов после бариатрических операций. Сборник тезисов 5–6 марта 2015 г. 41-я научная сессия ЦНИИГ «Расширяя границы». / Firsova L.D., Askerkhanov R.G. Psikhoterapevticheskaya podderzhka patsientov posle bariatricheskikh operatsii. Sbornik tezisev 5–6 marta 2015 g. 41-ia nauchnaia sessiia TsNIIG «Rasshiriaia granitsy». [in Russian]
 14. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. Am J Med 2009; 122 (3): 248–56.
 15. Bull R, Legorreta G. Outcome of gastric Surgery for morbid obesity. Weight change and personality traits. Psychotherapy of Psychosomatics 1991; 56: 146–56.
 16. Castelnovo P, Schiebel D. Studies of Superobesity. Am J Psych 1976; 133: 26–33.
 17. Deters Hayes K.A. Расстройства пищевого поведения: психодинамическая концептуализация заболевания. НЕЙРОNEWS» Психоневрология и нейропсихиатрия. 2011; 7 (34): 36–41. / Deters Hayes K.A. Rasstroistva pishchevogo povedeniia: psikhodinamicheskaiia kontseptualizatsiia zabolevaniia. NEIRONNEWS» Psikhonevrologiia i neiropsikhiatriia. 2011; 7 (34): 36–41. [in Russian]
 18. Fabricatore AN, Crerand CE, Wadden TA et al. How do mental health professionals evaluate candidates for bariatric surgery? Survey results. Obes Surg 2005; 15: 567–73.
 19. Hsu L, Benotti P, Dwyer J. Nonsurgical factors that influence the outcome of bariatric surgery: a review. Psychosom Med 1998; 60: 338–46.
 20. Kubik JF, Gill RS, Laffin M, Karmali S. The Impact of Bariatric Surgery on Psychological Health. J Obes 2013; 5. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/837989>
 21. Klotter C. Adipositas als wissenschaftliches und politisches Problem. Heidelberg: Asanger, 1990.
 22. Kreier F. To be, or not to be obese—that's the challenge: a hypothesis on the cortical inhibition of the hypothalamus and its therapeutic consequences. Medical Hypotheses 2010; 75 (2): 214–7.
 23. Marcus MD, Kalarchian MA, Courcoulas AP. Psychiatric evaluation and follow-up of bariatric surgery patients. Am J Psychiatry 2009; 166 (3): 285–91.
 24. Moroshko I, Brennan L, O'Brien P. Predictors of dropout in weight loss interventions: a systematic review of the literature. Obes Rev 2011; 12: 912–34.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Неймарк Александр Евгеньевич — канд. мед. наук, зав. лаб. хирургии метаболических нарушений ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова. E-mail: sas_spb@mail.ru

Еганян Шушаник Арамовна — канд. психол. наук, науч. сотр. НИЛ хирургии метаболических нарушений ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова

Гринёва Елена Николаевна — д-р мед. наук, проф., дир. Института эндокринологии ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова

О роли нейроэндокринных нарушений в патогенезе когнитивной дисфункции при депрессивных состояниях (обзор литературы с комментариями)

Р.А.Беккер¹, Ю.В.Быков²

¹Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве. 8410501, Израиль, Беер-Шева;

²ГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России. 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

Депрессивные состояния часто сопровождаются теми или иными нейроэндокринными нарушениями или бывают коморбидны с эндокринными заболеваниями. В то же время депрессии часто сопровождаются развитием когнитивных нарушений, причем показано, что именно выраженность когнитивных нарушений в наибольшей степени определяет функциональные исходы и возможность социализации больных с депрессиями. В данной статье рассматриваются вопросы влияния нейроэндокринных нарушений на параметры когнитивного функционирования депрессивных больных и имеющаяся доказательная база для применения методов гормональной коррекции когнитивных нарушений при депрессивных состояниях, даются общего характера практические рекомендации по применению некоторых из них.

Ключевые слова: депрессивные состояния, когнитивные нарушения, нейроэндокринные нарушения, ось гипоталамус–гипофиз–надпочечники, кортизол, половые гормоны, тиреоидные гормоны, инсулинорезистентность мозга, метаболический синдром

[✉]yubykov@gmail.com

Для цитирования: Беккер Р.А., Быков Ю.В. О роли нейроэндокринных нарушений в патогенезе когнитивной дисфункции при депрессивных состояниях (обзор литературы с комментариями). Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 57–61.

On the role of neuroendocrine abnormalities in the pathogenesis of cognitive dysfunction in major depressive disorder (a literature review with authors' comments)

R.A.Bekker¹, Yu.V.Bykov²

¹David Ben Gurion University in Negev. 8410501, Israel, Be'er Sheva;

²Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 355017, Russian Federation, Stavropol, ul. Mira, d. 310

Major depression correlates to several known neuroendocrine abnormalities (e.g. HPA axis dysregulation) and is often comorbid with endocrine disorders (e.g. diabetes). On the other hand, major depression is one of the leading causes of cognitive decline, and it is well-known fact that functional and social recovery correlates better to cognitive functioning than to general improvement in depressive symptoms. This article thoroughly reviews different correlations between endocrine functions and cognition, and the existing evidence base for hormonal/endocrine correction of cognitive dysfunctions commonly seen in depressions.

Key words: major depression, cognitive dysfunction, neuroendocrine dysfunction, HPA axis, cortisol, sex hormones, thyroid hormones, central insulin resistance, metabolic syndrome.

[✉]yubykov@gmail.com

For citation: Bekker R.A., Bykov Yu.V. On the role of neuroendocrine abnormalities in the pathogenesis of cognitive dysfunction in major depressive disorder (a literature review with authors' comments). Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 57–61.

Введение

Ранее в публикации, посвященной рассмотрению проблемы когнитивных нарушений (КН) при депрессивных состояниях, нами были показаны исключительная важность ликвидации этих нарушений для достижения хорошего качества ремиссии у депрессивных больных, улучшения их качества жизни, восстановления их социального и профессионального функционирования, а также то, что эти параметры в большей мере коррелируют именно с сохранностью когнитивных функций, чем с общим уровнем остаточной депрессивной симптоматики (Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2015).

Также в этой статье был затронут вопрос о том, что неустранимые КН при депрессиях часто бывают последствиями недостаточно активного лечения (например, лечения селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, тогда как тяжесть депрессии и наличие выраженных КН диктуют целесообразность применения антидепрессантов с более широким спектром нейрохимического действия, а также раннего применения потенцирования атипичными антипсихотиками, ламотриджином, литием и др.) или неправильного с точки зрения сохранности когнитивной функции лечения, например длительного применения бензодиазепинов, высоких доз трициклических антидепрессантов, типичных антипсихотиков и холинолитических корректоров (Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2015). Отсюда вытекают достаточно очевидные практические следствия.

Однако за пределами рассмотрения нашей первой статьи остался вопрос о том, что же еще помимо, собственно, правильного выбора антидепрессантов и другой психофармакотерапии в соответствии с формой депрессии и при учете не только ее общей тяжести, но и выраженности именно КН в ее картине, а также влияния конкретных препаратов на когнитивную функцию, может сделать практический врач для того, чтобы улучшить когнитивное функционирование депрессивного больного?

Оказывается, что наши возможности воздействия на КН при депрессиях далеко не исчерпываются возможностями подбора адекватной психофармакотерапии и что в патогенезе КН при депрессиях играют большую роль определенные нейроэндокринные нарушения, а их коррекция при помощи тех или иных гормональных вмешательств способна улучшить когнитивное функционирование больных. Этому и будет посвящена наша текущая статья. Ниже мы подробно рассмотрим нейроэндокринные нарушения, возникающие при депрессиях в разных звеньях эндокринной системы, их негативное влияние на когнитивную функцию и имеющуюся доказательную базу для применения методов гормональной коррекции этих нарушений с целью нормализации когнитивной функции больных с депрессиями.

КН и метаболический синдром

Уже достаточно давно показано, что метаболический синдром (МС), в частности нарушение чувствительности

тканей к инсулину, сахарный диабет типа 2 (СД 2) и ожирение как его важные компоненты, способствует развитию КН. Так, например, китайские исследователи показали, что частота и выраженность возрастного ухудшения когнитивных функций у больных старше 50 лет тесно коррелируют с частотой и выраженностью МС в этой когорте (B.Chen и соавт., 2016). В другом итальянском исследовании показано, что наличие МС и его выраженность позволяют предсказать развитие со временем КН у пожилых больных, особенно с имеющейся артериальной гипертензией (G.Viscogliosi и соавт., 2016). Также было показано, что похудение способствует не только нормализации метаболических параметров, таких как уровень глюкозы, инсулина, триглицеридов и фракций холестерина, но и улучшению когнитивного функционирования (N.Horie и соавт., 2016).

С другой же стороны, тесная связь депрессивных нарушений с развитием МС также не вызывает сомнений (J.Moon, 2016), и эта связь настолько тесна, что некоторыми специалистами даже предлагается гипотеза депрессии как своеобразного «мозгового СД 2» или «мозгового МС». Указывается и на то, что многие гены являются общими и для биполярного аффективного расстройства или депрессивных состояний, и для СД 2, ожирения, МС (Г.Э.Мазо, Н.Г.Незнанов, 2013). Инсулинорезистентность центральной нервной системы способна вызывать или усугублять КН, в том числе в контексте депрессивных состояний (V.Ott и соавт., 2012).

Показано, что интраназальное введение инсулина способно улучшить память и когнитивное функционирование у депрессивных больных, а также у больных с возрастными КН и/или болезнью Альцгеймера, причем интраназальное введение инсулина не сопровождается системными гипогликемическими побочными эффектами. Более того, положительное влияние интраназального введения инсулина на когнитивное функционирование выявляется даже у здоровых добровольцев (E.Shemesh и соавт., 2012). Интересно также отметить, что у больных с СД 2, получающих инсулин, а не пероральные сахароснижающие препараты, и у больных с СД 1, получающих слегка завышенные дозы инсулина, благодаря которым у них иногда возникают легкие гипогликемические состояния, отмечаются лучшие показатели когнитивного функционирования и реже развивается болезнь Альцгеймера (G.M.Rdzak, O.Abdelghany, 2014). Этими авторами даже предложено применение инсулина у больных СД с высоким риском развития КН или генетической предрасположенностью к болезни Альцгеймера, именно для профилактики ее развития. Также в этой связи можно вспомнить, что еще старыми психиатрами неоднократно отмечалось положительное влияние малых, гипогликемических доз инсулина, применявшихся для стимуляции аппетита и преодоления депрессивной анорексии, на когнитивное функционирование больных (Ю.В.Быков и соавт., 2013; а).

Имеются предварительные данные о положительном влиянии метформина, препарата, обладающего инсулин-сенситизирующими свойствами (повышающего чувствительность ткани мозга, как и других тканей, к инсулину) на когнитивное функционирование как у больных СД или МС, так и у больных с аффективными расстройствами без явных признаков СД или МС (M.A.Ying и соавт., 2014). Более того, показано, что метформин может оказывать самостоятельное антидепрессивное действие у больных с СД 2 и коморбидной депрессией, а также способен потенцировать антидепрессанты, причем это действие реализуется за счет улучшения когнитивного функционирования и уменьшения депрессии под влиянием метформина коррелирует с улучшением когнитивной функции и нормализацией параметров углеводного обмена. Вместе с тем при применении метформина нужно учитывать риск развития дефицита ви-

тамина В₁₂ и его возможное негативное влияние на когнитивную функцию и профилактически назначать пероральный прием витамина В₁₂ (M.Guo и соавт., 2014).

Новый класс пероральных противодиабетических препаратов, ингибиторов дипептидилпептидазы типа 4, так называемых глиптинов (ситаглиптин, вилдаглиптин и др.), также проявляет наряду с вызываемым ими повышением чувствительности тканей к инсулину вследствие уменьшения содержания глюкагона положительное влияние на когнитивные функции у больных СД, не зависящее от влияния непосредственно на параметры углеводного обмена (I.Tasci и соавт., 2013). Показано, что ингибиторы дипептидилпептидазы типа 4 оказывают протективное воздействие в отношении развития КН у больных СД, в силу чего предложено попытаться их использовать за пределами терапии собственно СД, например при синдроме поликистозных яичников, депрессивных состояниях, которые тоже сопровождаются инсулинорезистентностью тканей и КН (M.Rizzo и соавт., 2014).

Положительное воздействие на когнитивные функции отмечено и у другого класса инсулинсенситизирующих препаратов, так называемых глитазонов, являющихся активаторами рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, – PPAR-γ (пиоглитазон, росиглитазон и др.). Это прокогнитивное действие глитазонов проявляется не только при СД, но и в разных клинических ситуациях, например у больных с резистентными формами шизофрении, получающих клозапин (Z.Yi и соавт., 2012), у больных шизофренией, получающих другие антипсихотики (R.Smith и соавт., 2013), у больных с аффективными расстройствами, которые и являются предметом внимания в нашей статье (R.McIntyre и соавт., 2007), у больных с возрастными КН и болезнью Альцгеймера (M.Pérez, R.Quintanilla, 2015), у больных с травматическим или ишемическим повреждением мозга (L.Han и соавт., 2015).

Интраназальное введение меланокортина, иначе говоря, α-меланоцитстимулирующего гормона (α-МСГ), наряду со снижением аппетита и потребления пищи, похудением и улучшением параметров МС также вызывает улучшение когнитивного функционирования (M.Hallschmid и соавт., 2008). Вероятно, тропностью к α-МСГ-рецепторам объясняется декларируемое ноотропное действие препарата Семакс.

КН и дисфункция оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники

Давно известно, что кортизол оказывает негативное влияние на когнитивное функционирование и что наблюдаемые при депрессивных состояниях гиперкортизолемиа и гиперактивность оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники являются одной из важных причин КН при депрессии (R.Howland, 2013).

В свете этого неудивительно, что предпринимаются попытки улучшить когнитивное функционирование депрессивных больных при помощи антиглюкокортикоидной терапии. Так, в частности, показано, что антагонист глюкокортикоидных рецепторов мифепристон обладает прокогнитивными свойствами и улучшает когнитивное функционирование больных с депрессиями, алкоголизмом (K.Donoghue и соавт., 2016). Мифепристон улучшает когнитивную функцию и у ветеранов войн с посттравматическим стрессовым расстройством и депрессиями (J.Golier и соавт., 2016). Лечение мифепристоном также оказывает тормозящее воздействие на нарастание возрастных КН и на прогрессирование болезни Альцгеймера (E.Lenze и соавт., 2014), причем этот эффект особенно выражен у пожилых больных, одновременно страдающих тревожными расстройствами или депрессиями. Мифепристон улучшает когнитивное функционирование и у больных шизофренией, биполярным расстройством (R.Howland, 2013).

Положительное действие на когнитивное функционирование зафиксировано не только у мифепристона, но и у других антиглюкокортикоидных агентов. Так, в частности, давно известно прокогнитивное действие прогестерона, являющегося не только предшественником кортизола в биосинтезе, но и важным эндогенным антиглюкокортикоидом и антимицералокортикоидом (M.Quinkler, S.Diederich, 2002). Прокогнитивными свойствами обладает и дегидроэпиандростерон, другой важный эндогенный антиглюкокортикоид. Назначение экзогенного дегидроэпиандростерона не только улучшает депрессивное состояние, но и уменьшает выраженность КН при депрессиях, и способно тормозить нарастание возрастных КН и прогрессирование болезни Альцгеймера (P.Lehert и соавт., 2015). Показано, что степень тяжести депрессии и выраженности КН при ней сильнее коррелирует не с общим уровнем гиперкортизолемии и гиперкортизолурии, а с изменениями в соотношениях кортизол/прогестерон и кортизол/дегидроэпиандростерон (Г.Э.Мазо, Н.Г.Незнанов, 2012).

Прокогнитивное действие оказывает и блокатор биосинтеза кортизола в надпочечниках – метирапон. Так, в частности, блокада биосинтеза кортизола при помощи метирапона устраняет вызываемые стрессом нарушения памяти (P.Atsak и соавт., 2016), способствует более быстрому восстановлению когнитивных функций в экспериментальной модели ишемического инсульта или гипоксии мозга (I.Baitharu и соавт., 2012), устраняет КН, вызванные морфином или морфинной абстиненцией (A.Mesirou и соавт., 2008).

Вместе с тем действие глюкокортикоидов на когнитивные функции нелинейно и описывается колоколообразной кривой. Показано, что у пожилых больных с погранично низким, но находящимся в пределах нормы, уровнем кортизола в крови (субклиническим гипокортицизмом) назначение заместительной терапии гидрокортизоном приводит к улучшению когнитивных функций и что чрезмерно сильная блокада метирапоном биосинтеза кортизола также вредна для когнитивного функционирования, а подбор оптимального баланса (метирапон + небольшая замещающая доза гидрокортизона) приводит к оптимизации когнитивного функционирования. Более адекватный подбор замещающей дозировки гидрокортизона при болезни Аддисона также весьма важен для сохранности когнитивной функции при ней (S.Lupien и соавт., 2002). Поскольку атипичная депрессия сопровождается не повышением, а

снижением активности оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники (Г.Э.Мазо, Н.Г.Незнанов, 2012), а заместительная терапия малыми дозами глюкокортикоидов в подобных случаях способствует уменьшению депрессии и преодолению резистентности (Ю.В.Быков и соавт., 2013; а), то, вероятно, то же самое применимо и к когнитивному функционированию при атипичных и других гипокортизолемических депрессиях.

КН и дисфункция тиреоидной оси

Достаточно давно известно, что тиреоидные гормоны играют ключевую роль в созревании и дифференцировке клеток нервной системы и что дефицит тиреоидных гормонов в эмбриональном периоде или в раннем детском возрасте приводит к тяжелой-

шему, и часто необратимому, отставанию в умственном развитии, сопровождающемуся характерной клинической картиной врожденного кретинизма. Однако гипотиреоз не проходит бесследно для когнитивных функций и у взрослых людей: даже субклинический дефицит гормонов щитовидной железы (например, ситуации, когда тиреотропный гормон – ТТГ выше 2,0–2,5, но ниже верхней границы нормы – 3,5–4,0, и/или уровни гормонов щитовидной железы в нижней трети нормального диапазона) сопровождается снижением интеллектуальной продуктивности и у здоровых лиц, и у депрессивных больных (J.Moon, 2016).

В то же время влияние гормонов щитовидной железы на когнитивную функцию нелинейно и имеет характер колоколообразной кривой: гипер-

функция щитовидной железы, так же как и гипофункция, оказывает негативное влияние на когнитивные функции, причем в случае гиперфункции особенно страдают концентрация внимания и способность к сосредоточенному выполнению заданий, а в случае гипофункции – память, скорость реакции и другие параметры. Показано, что даже субклиническая гиперфункция щитовидной железы (ТТГ < 0,4 или уровни гормонов щитовидной железы в верхней трети нормального диапазона) у пожилых людей может предрасполагать к более раннему развитию болезни Альцгеймера (вероятно, вследствие усиления оксидативного стресса в нейронах: частота развития болезни Альцгеймера или возрастных КН у больных с ТТГ < 0,4 в 3 раза выше, чем у больных с нормальным ТТГ) и может у них ухудшать когнитивную функцию, но этот эффект не является у молодых больных с субклиническим гипертиреозом. Лечение мерказолилом у этой категории больных (пожилых с субклиническим гипертиреозом) приводит к улучшению когнитивных функций, чего не наблюдается у молодых, у которых улучшение когнитивных функций при лечении антигипертиреоидными средствами регистрируется только при явном гипертиреозе (J.Moon, 2016).

Связь дефицита или, напротив, избытка гормонов щитовидной железы с депрессивными состояниями также известна давно. Известно и то, что назначение гормонов щитовидной железы способно оказывать потенцирующее влияние на эффективность терапии антидепрессантами и помогает при резистентных депрессиях, а в нерезистентных случаях способно ускорить наступление антидепрессивного эффекта и усилить его, улучшить качество ремиссии (Ю.В.Быков и соавт., 2013; а). Менее известен тот факт, что назначение гормонов щитовидной железы помимо общего потенцирующего воздействия на эффективность антидепрессантов также оказывает специфическое прокогнитивное действие, улучшает параметры когнитивного функционирования депрессивных больных (J.Moon, 2016). Этот специфический прокогнитивный эффект гормонов щитовидной железы связывают с повышением под их влиянием норадренергической и дофаминергической нейротрансмиссии. Интересно отметить, что введение даже слегка завышенных доз экзогенных тиреоидных гормонов не сопровождается ухудшением когнитивных функций, по крайней мере у молодых людей, в отличие от картины, наблюдаемой при нейрогенном гипертиреозе. Важно также помнить, что гормоны щитовидной железы способствуют похудению, снижению уровня пролактина, уменьшению клиники МС, снижению гиперлипидемии и нормализации соотношения фракций холестерина, что также может положительно влиять на когнитивное функционирование в соответствующих случаях (J.Moon, 2016).

Показано также, что назначение тиреоидных гормонов способно уменьшать неблагоприятное воздействие электросудорожной терапии на когнитивные функции (C.Kellner и соавт., 2015).

КН и дисфункция половой системы

Лечение мужчин с депрессией и гипогонадизмом производными тестостерона приводит к улучшению когнитивных функций наряду с общим уменьшением тяжести депрессии (G.Hackett, 2016). К аналогичному улучшению когнитивных функций приводит лечение женщин в климактерическом периоде и периоде постменопаузы или страдающих эстрогенной недостаточностью, посткастрационным синдромом – эстрогенной заместительной терапией (A.Berent-Spilson и соавт., 2015; Y.Nara и соавт., 2015). Кроме того, половые гормоны, будь то тестостерон, эстрогены или прогестерон, профилактируют или тормозят развитие болезни Альцгеймера и снижают уровень окислительного стресса в нейронах (A.Grimm и соавт., 2016). Интересно, что часть положительного влияния тестостерона на когни-

тивные функции опосредуется его ароматизацией в эстрадиол в клетках мозга и что блокада 17 β -ароматазы или эстрогеновых рецепторов снижает прокогнитивную активность тестостерона (G.Hackett, 2016).

Важно также отметить, что прогестерон, гормон желтого тела и плаценты, обладает нейропротективными и прокогнитивными свойствами еще и потому, что он является эндогенным антиглюкокортикоидом и антиминералокортикоидом (M.Quinkler, S.Diederich, 2002). Введение прогестерона усиливает нейрогенез в гиппокампе (R.Mahmoud и соавт., 2016). А при ановуляторном цикле, слабости желтого тела пероральный микронизированный прогестерон (Утрожестан), назначаемый во II фазе цикла, в отличие от синтетических прогестинов или пероральных контрацептивов, не только нормализует менструальный цикл, но и способствует нормализации когнитивных функций. Кроме того, прогестерон в центральной нервной системе метаболизируется в важный нейростероид – аллопрегнано-лон, являющийся модулятором рецепторов γ -аминомасляной кислоты, а дефицит аллопрегнанолон коррелирует с депрессиями, нарушением сна, тревожными состояниями и КН (S.Crowley и соавт., 2016).

Заключение

Суммируя все изложенное, можно сделать вывод, что своевременное и адекватное гормональное вмешательство, соответствующее выявленным у конкретного депрессивного больного нейроэндокринным нарушениям, способно эффективно устранить или уменьшить КН при депрессиях. А они, как мы уже показали в предыдущей нашей статье о когнитивном функционировании депрессивных больных, во многом определяют функциональные исходы, социализацию и работоспособность больных с депрессиями.

Некоторые из предложенных подходов имеют большую доказательную базу (например, применение тиреоидных гормонов или метформина, интраназального инсулина для улучшения когнитивных функций), и являются достаточно простыми, дешевыми и безопасными методами устранения КН при депрессиях. Другие же методы, оставшиеся за рамками рассмотрения в данном сокращенном варианте статьи, либо слишком дороги для повседневного практического применения, либо являются пока экспериментальными методами со сравнительно малой доказательной базой. Поэтому к применению описанных методов нужен дифференцированный подход с учетом качества имеющейся доказательной базы, вероятности побочных эффектов и фармакоэкономических соображений.

Важно отметить, что, хотя над этой проблемой должны совместно работать психиатр и эндокринолог, подходы их к решению этой проблемы нередко различаются. Так, многие эндокринологи исходят из предположения о том, что, если ТТГ находится в пределах официально утвержденных нормативов (верхняя граница до 3,5–4,0), то больной не нуждается в коррекции гормонального статуса, даже несмотря на наличие симптомов субклинического гипотиреоза и депрессию, или, например, не считают необходимым применение метформина при преддиабетических состояниях и МС, а только лишь при явном СД 2. Подход же психиатра к этим нейроэндокринным нарушениям при психических заболеваниях может и должен быть существенно более активным. А поскольку конечной целью является улучшение качества жизни больного, то во многих случаях точка зрения психиатра является более предпочтительной (с учетом, разумеется, возможных побочных эффектов коррекции гормонального фона).

Литература/References

1. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Когнитивные нарушения при депрессиях: клиническое значение и современные возможности терапии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2015; 17 (4): 40–5. / Bekker R.A., Bykov Yu.V. Kognitivnye narusheniia pri depressiakh: klinicheskoe znachenie i sovremennye vozmozhnosti terapii. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2015; 17 (4): 40–5. [in Russian]
2. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Григорьев М.Э. Перспективы применения мелатонина при депрессивных расстройствах (обзор литературы). *Consilium Medicum*. 2013; 15 (9): 90–5. / Bykov Yu.V., Bekker R.A., Grigor'ev M.E. Perspektivy primeneniia melatonina pri depressivnykh rasstroistvakh (obzor literatury). *Consilium Medicum*. 2013; 15 (9): 90–5. [in Russian]
3. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. Депрессии и резистентность. М.: ИНФРА-М, 2013. / Bykov Yu.V., Bekker R.A., Reznikov M.K. *Depressii i rezistentnost'*. M.: INFRA-M, 2013. [in Russian]
4. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. СПб.: Береста, 2012. / Mazo G.E., Neznanov N.G. *Tерапевтически резистентные депрессии*. Spb.: Beresta, 2012. [in Russian]
5. Atsak P, Guenzel FM, Kantar-Gok D et al. Glucocorticoids mediate stress-induced impairment of retrieval of stimulus-response memory. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 67: 207–15.
6. Baitharu I, Deep SN, Jain V et al. Corticosterone synthesis inhibitor metyrapone ameliorates chronic hypobaric hypoxia induced memory impairment in rat. *Behav Brain Res* 2012; 228 (1): 53–65.
7. Berent-Spillon A, Briceno E, Pinsky A et al. Distinct cognitive effects of estrogen and progesterone in menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 59: 25–36.
8. Bortolato B, Miskowiak KW, Kähler CA et al. Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression? *BMC Med* 2016; 14: 9.
9. Castanho TC, Moreira PS, Portugal-Nunes C et al. The role of sex and sex-related hormones in cognition, mood and well-being in older men and women. *Biol Psychol* 2014; 103: 158–66.
10. Chen B, Jin X, Guo R et al. Metabolic Syndrome and Cognitive Performance Among Chinese ≥50 Years: A Cross-Sectional Study with 3988 Participants. *Metab Syndr Relat Disord* 2016; 14 (4): 222–7.
11. Crowley SK, O'Buckley TK, Schiller CE et al. Blunted neuroactive steroid and HPA axis responses to stress are associated with reduced sleep quality and negative affect in pregnancy: a pilot study. *Psychopharmacology (Berl)* 2016; 233 (7): 1299–310.
12. Donoghue K, Rose A, Coulton S et al. Double-blind, 12 month follow-up, placebo-controlled trial of mifepristone on cognition in alcoholics: the MIFCOG trial protocol. *BMC Psychiatry* 2016; 16: 40.
13. Golier JA, Caramanica K, Michaelides AC et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of mifepristone in Gulf War veterans with chronic multi-symptom illness. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 64: 22–30.
14. Grimm A, Mensah-Nyagan AG, Eckert A. Alzheimer, mitochondria and gender. *Neurosci Biobehav Rev* 2016. pii: S0149–7634(15)30066–X.
15. Guo M, Mi J, Jiang QM et al. Metformin may produce antidepressant effects through improvement of cognitive function among depressed patients with diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2014; 41 (9): 650–6.
16. Hackett G. An update on the role of testosterone replacement therapy in the management of hypogonadism. *Ther Adv Urol* 2016; 8 (2): 147–60.
17. Hallschmid M, Benedict C, Schultes B et al. Towards the therapeutic use of intranasal neuropeptide administration in metabolic and cognitive disorders. *Regul Pept* 2008; 149 (1–3): 79–83.
18. Han L, Cai W, Mao L et al. Rosiglitazone Promotes White Matter Integrity and Long-Term Functional Recovery After Focal Cerebral Ischemia. *Stroke* 2015; 46 (9): 2628–36.
19. Hara Y, Waters EM, McEwen BS et al. Estrogen Effects on Cognitive and Synaptic Health Over the Lifecourse. *Physiol Rev* 2015; 95 (3): 785–807.
20. Horie NC, Serrao VT, Simon SS et al. Cognitive Effects of Intentional Weight Loss in Elderly Obese Individuals With Mild Cognitive Impairment. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (3): 1104–12.
21. Howland RH. Mifepristone as a therapeutic agent in psychiatry. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2013; 51 (6): 11–4.
22. Leher P, Villaseca P, Hogervorst E et al. Individually modifiable risk factors to ameliorate cognitive aging: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric* 2015; 18 (5): 678–89.
23. Lenze EJ, Hershey T, Newcomer JW et al. Antiglucocorticoid therapy for older adults with anxiety and co-occurring cognitive dysfunction: results from a pilot study with mifepristone. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; 29 (9): 962–9.
24. Lupien SJ, Wilkinson CW, Briere S et al. Acute modulation of aged human memory by pharmacological manipulation of glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (8): 3798–807.
25. Mahmoud R, Wainwright SR, Galea LA. Sex hormones and adult hippocampal neurogenesis: Regulation, implications, and potential mechanisms. *Front Neuroendocrinol* 2016. pii: S0091–3022(16)30010–3.
26. McIntyre RS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO et al. Thiazolidinediones: novel treatments for cognitive deficits in mood disorders? *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8 (11): 1615–28.
27. Mesripour A, Hajhashemi V, Rabbani M. Metyrapone and mifepristone reverse recognition memory loss induced by spontaneous morphine withdrawal in mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102 (4): 377–81.
28. Moon JH. Endocrine Risk Factors for Cognitive Impairment. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2016.
29. Ott V, Benedict C, Schultes B et al. Intranasal administration of insulin to the brain impacts cognitive function and peripheral metabolism. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14 (3): 214–21.
30. POREZ MJ, Quintanilla RA. Therapeutic Actions of the Thiazolidinediones in Alzheimer's Disease. *PPAR Res* 2015; 2015: 957248.
31. Quinkler M, Diederich S. Difference of in vivo and in vitro antimineralocorticoid potency of progesterone. *Endocr Res* 2002; 28 (4): 465–70.
32. Rdzak GM, Abdelghany O. Does insulin therapy for type 1 diabetes mellitus protect against Alzheimer's disease? *Pharmacotherapy* 2014; 34 (12): 1317–23.
33. Rizzo MR, Barbieri M, Boccardi V et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors have protective effect on cognitive impairment in aged diabetic patients with mild cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69 (9): 1122–31.
34. Shemesh E, Rudich A, Harman-Boehm I et al. Effect of intranasal insulin on cognitive function: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (2): 366–76.
35. Smith RC, Jin H, Li C et al. Effects of pioglitazone on metabolic abnormalities, psychopathology, and cognitive function in schizophrenic patients treated with antipsychotic medication: a randomized double-blind study. *Schizophr Res* 2013; 143 (1): 18–24.
36. Tasci I, Naharci MI, Bozoglu E et al. Cognitive and functional influences of vildagliptin, a DPP-4 inhibitor, added to ongoing metformin therapy in elderly with type 2 diabetes. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2013; 13 (3): 256–63.
37. Viscogliosi G, Chiriac IM, Andreozzi P et al. The Metabolic Syndrome Predicts Longitudinal Changes in Clock Drawing Test Performance in Older Nondemented Hypertensive Individuals. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016; 24 (5): 359–63.
38. Yi Z, Fan X, Wang J et al. Rosiglitazone and cognitive function in clozapine-treated patients with schizophrenia: a pilot study. *Psychiatry Res* 2012; 200 (2–3): 79–82.
39. Ying MA, Maruschak N, Mansur R et al. Metformin: repurposing opportunities for cognitive and mood dysfunction. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13 (10): 1836–45.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Беккер Роман Александрович – исследователь в области психофармакотерапии, Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве

Быков Юрий Витальевич – ГБОУ ВПО СГТМУ. E-mail: yubikov@gmail.com

