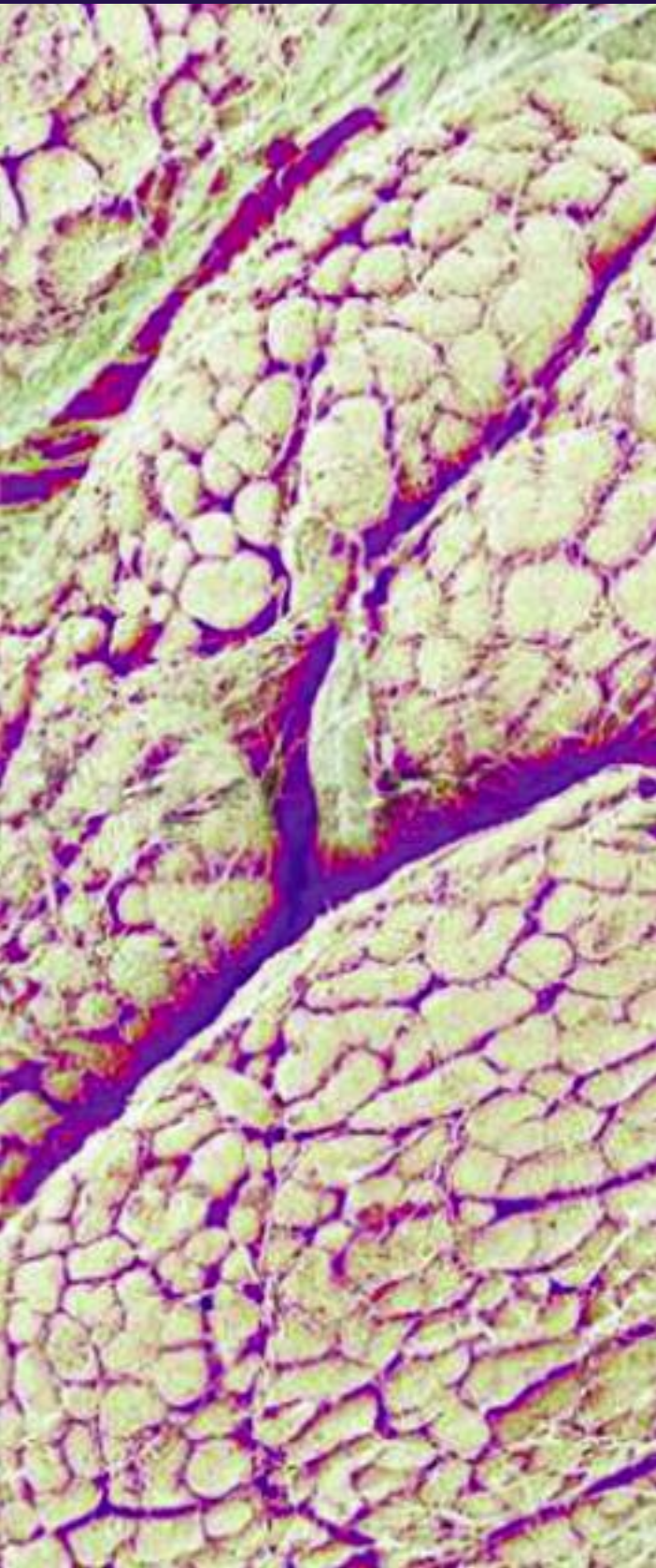


CONSILIUM MEDICUM

Том 20, №4, 2018

VOL. 20, N4, 2018

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGY

Дулаглутид – инновационный препарат для лечения сахарного диабета типа 2

Смена парадигмы терапии гликемических нарушений

Антиагреганты при сахарном диабете

Новые технологии в управлении сахарным диабетом

Туберкулез легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных сахарным диабетом

Дотация витамина D больным сахарным диабетом

Основные формы диабетических нейропатий

Новости менопаузальной гормональной терапии

Синдром тиреотоксикоза аутоиммунного генеза

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа

Хромогранин А в диагностике феохромоцитомы

Семь этиологических факторов становления синдрома резистентности к инсулину

CONSIILIUM MEDICUM

2018 г., Том 20, №4
2018, VOL. 20, NO. 4

Главный редактор журнала:

В.В. Фомин – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор
Editor-in-Chief:
Victor V. Fomin – prof., MD, PhD

Главный редактор номера:

М.В. Шестакова – акад. РАН, д-р мед. наук, профессор
Editor-in-Chief of the issue:
Marina V. Shestakova – prof., MD, PhD

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Reg. 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.hpmp.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. 2018 г.

Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск

и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Издатель: ЗАО «Консилиум Медикум»

Адрес издателя: 125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, 3, 40

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

Адрес: 123056, Москва, ул. Юлиуса Фучика, д. 6, стр. 2, ком. 16, пом. I, эт. 3

Телефон/факс:

+7 (499) 500-38-83

www.hpmp.ru

E-mail: or@hpmp.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

Д.В. Волкова,

М.Б. Капелович,

Д.А. Катаев,

Е.В. Наумова

К.В. Поминова



объединённая редакция

Адрес типографии:

107023, Москва,
ул. Электровзаводская, д. 21

**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: 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,

А.С. Спирина

Менеджер по работе с подписчиками:

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

E-mail: subscribe@con-med.ru



MEDIAMEDICA

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Бойцов С.А.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

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

Маев И.В.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Поддубная И.В.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

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

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

Чазова И.Е.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Шестакова М.В.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

EDITORIAL BOARD

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

Sergey A. Boytsov,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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)

**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)
Andrei 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)

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., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Конеv 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)

**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)
Asfod I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)

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

Шербаков 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. Rumiantsev, 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)
Aleksai A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ
(INFECTIO 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)

Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, 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)**

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

Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii A. Sychev, 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. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksai 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. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Ludmila V. Stakhovskaya, 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. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

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

Косьяков 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)

Ванденплас И., профессор, д.м.н. (Брюссель)
Ivan Vandenplas, MD, PhD (Brussel, Belgium)

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

Горелов А.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexander V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуарино А., профессор, д.м.н. (Неаполь)
Alfredo Guarino, MD, PhD (Naples, Italy)

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)

Колачек С., профессор, д.м.н. (Загреб)
Sanja Kolacek, MD, PhD (Zagreb, Croatia)

Ленц М., профессор, д.м.н. (Бонн, Тбилиси)
Michael Lentze, MD, PhD (Bonn, Germany; Tbilisi, Georgia)

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. Rumiantsev, 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)

Шамир Р., профессор, д.м.н. (Тель-Авив)
Raanan Shamir, MD, PhD (Tel Aviv, Israel)

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

Пушкарь Д.Ю., чл.-кор. РАН, 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. Dibirov, 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)

Кошкин 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)
Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

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

Содержание

Дулаглутид – инновационный препарат для лечения сахарного диабета типа 2 с введением 1 раз в неделю Интервью с М.В.Шестаковой	8
Смена парадигмы терапии гликемических нарушений Интервью с А.С.Аметовым	12
Антиагреганты при сахарном диабете: современные подходы и перспективы профилактики ишемической болезни сердца В.И.Новиков, К.Ю.Новиков	16
Новые технологии в управлении сахарным диабетом: от теории – к практике И.А.Барсуков, А.А.Демина	24
Туберкулез легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных сахарным диабетом О.Г.Комиссарова, Р.Ю.Абдуллаев, С.В.Алешина, В.В.Романов	29
Дотация витамина D больным сахарным диабетом: коммерческий подход или рекомендации на основе доказательной медицины Т.Л.Каронова	33
Основные формы диабетических нейропатий Н.В.Пизова	36
Терапевтические возможности коррекции дефицита витамина D у взрослых Е.А.Пигарова, А.А.Петрушкина	43
Новости менопаузальной гормональной терапии Т.Ю.Демидова, С.Г.Зенина, П.А.Гасанзаде	47
Синдром тиреотоксикоза аутоиммунного генеза (клинический случай и обзор литературы) М.В.Алташина, Е.А.Панфилова, М.А.Терехова, Е.А.Трошина	52
Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа Т.Ю.Демидова, Ю.С.Кишкович	59
Хромогранин А в диагностике феохромоцитомы: обзор литературы М.Ю.Юкина, Д.А.Давтян, Е.А.Трошина, Н.М.Платонова	63
Семь этиологических факторов становления синдрома резистентности к инсулину В.Н.Титов	68

Contents

VIEWPOINT

Dulaglutide – an innovative medication for diabetes mellitus type 2 treatment that requires administration once in a week

Interview with M.V.Shestakova

8

VIEWPOINT

The change of glycemic disorders therapy paradigm

Interview with A.S.Ametov

12

REVIEW

Antiplatelet therapy use in diabetes mellitus patients: modern approaches and ischemic heart disease prevention perspectives

V.I.Novikov, K.Yu.Novikov

16

REVIEW

New technologies in diabetes mellitus management: from theory to practice

I.A.Barsukov, A.A.Demina

24

ORIGINAL RESEARCH

Pulmonary tuberculosis with multiple drug-resistant M. tuberculosis in patients with diabetes mellitus

O.G.Komissarova, R.Yu.Abdullaev, S.V.Aleshina, V.V.Romanov

29

REVIEW

Vitamin D supplementation in diabetes mellitus patients: commercialism or evidence-based guidance

T.L.Karonova

33

REVIEW

Main types of diabetic neuropathies

N.V.Pizova

36

REVIEW

Treatment options of vitamin D deficiency in adults

E.A.Pigarova, A.A.Petrushkina

43

REVIEW

News on menopausal hormone therapy

T.Yu.Demidova, S.G.Zenina, P.A.Gasanzade

47

CLINICAL CASE

Autoimmune thyrotoxicosis syndrome (clinical case and literature review)

M.V.Altashina, E.A.Panfilova, M.A.Terekhova, E.A.Troshina

52

REVIEW

Multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome

T.Yu.Demidova, Yu.S.Kishkovich

59

REVIEW

Chromogranin A in the diagnosis of pheochromocytoma: review

M.Yu.Yukina, D.A.Davtyan, E.A.Troshina, N.M.Platonova

63

REVIEW

Seven etiologic factors of insulin resistance syndrome development

V.N.Titov

68

Дулаглутид – инновационный препарат для лечения сахарного диабета типа 2 с введением 1 раз в неделю

Интервью с М.В.Шестаковой

Интервью с академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором, заместителем директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России – директором Института диабета **Мариной Владимировны Шестаковой**.

Для цитирования: Дулаглутид – инновационный препарат для лечения сахарного диабета типа 2 с введением 1 раз в неделю. Интервью с М.В.Шестаковой. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 8–11. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.8-11

Viewpoint

Dulaglutide – an innovative medication for diabetes mellitus type 2 treatment that requires administration once in a week

Interview with M.V.Shestakova

For citation: Dulaglutide – an innovative medication for diabetes mellitus type 2 treatment that requires administration once in a week. Interview with M.V.Shestakova. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 8–11. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.8-11

– **Марина Владимировна, в настоящее время на российский фармацевтический рынок выведен новый препарат для терапии сахарного диабета (СД) – дулаглутид из группы агонистов рецепторов глюконоподобного пептида-1 (аГПП-1). На Ваш взгляд, каковы перспективы данного препарата?**

– Дулаглутид – инновационный препарат, который в нашей стране зарегистрирован в 2016 г. под торговым названием Трулисити. Появлению этого препарата мы были рады, потому что это аГПП-1 длительного действия. Помимо интересных клинических особенностей, основное его преимущество заключается в том, что данный препарат можно вводить инъекционно подкожно 1 раз в неделю. Период полувыведения дулаглутида составляет около 5 дней, он сохраняет свою эффективность в течение 7 дней, далее требуется очередная инъекция препарата. Среди основных эффектов препарата – снижение уровня гликемии, уменьшение массы тела пациента при длительном применении препарата, положительное влияние на уровень артериального давления (АД) и профиль липидов, потенциальный протекторный эффект в отношении β-клеток поджелудочной железы.

Нужно отметить, что в нашей стране зарегистрированы только 2 препарата, длительность действия которых составляет 1 нед, – это дулаглутид (Трулисити) и эксенатид длительного действия (Бидуреон). Бидуреон был первым подобным препаратом, кото-

рый знаменует собой определенный прорыв в терапии, однако существенным недостатком этого средства является необходимость длительной подготовки препарата перед его введением, а именно перемешивание раствора перед инъекцией путем встряхивания до достижения гомогенности лекарственного раствора. И это обязательное требование! Кроме того, в месте инъекции Бидуреона формируются местные кожные реакции в виде везикул или папул, которые могут доставлять пациентам психологический дискомфорт.

Производитель дулаглутида преодолел эти неудобства – раствор сразу готов к применению без перемешивания, и местные кожные реакции на него отсутствуют. Также производителем дулаглутида разработана инновационная и очень удобная для пациентов одноразовая предзаполненная шприц-ручка, в которой предусмотрено скрытое расположение иглы. Пациент не видит иголки ни до инъекции, ни в момент укола, что для многих может быть важно психологически, пациенты не испытывают дополнительного стресса от вида подкожных инъекций. Поскольку дулаглутид очень удобен в применении, с его помощью можно повышать приверженность пациентов лечению.

– **Чем обеспечена такая длительность действия препарата?**

– Дулаглутид представляет собой препарат, полученный в результате соединения двух молекул: аналога ГПП-1 человека и измененного Fc-фрагмента



иммуноглобулина (Ig) G человека. Производителем путем небольшой замены аминокислот в молекуле природного ГПП получена молекула синтетического аналога, устойчивого к действию эндогенного фермента, – дипептидилпептидазы 4-го типа. Часть фрагмента IgG, присоединенная к молекуле ГПП, сделала молекулу более тяжелой, что замедляет всасывание препарата в кровяное русло из подкожного депо, а также приводит к снижению скорости выведения препарата почками. Несмотря на определенную громоздкость молекулы, раствор дулаглутида прозрачен и стабилен. Интересно, что в ходе работы над молекулой было достигнуто снижение ее иммуногенности. Это было важно для повышения безопасности применения препарата. Таким образом, кро-

потливая работа над структурой молекулы позволила наряду с сохранением инкретиновой активности человеческого ГПП-1 придать ей новые свойства: длительность действия, хорошую растворимость, уменьшенную иммуногенность.

– Марина Владимировна, Вы вкратце перечислили эффекты дулаглутида. Расскажите, пожалуйста, о них подробнее.

– Да, конечно. Начнем с контроля уровня гликемии. Дулаглутид эффективно снижает уровень гликемии, при этом контролирует его длительно – в течение недели при однократном введении. Несмотря на то что дулаглутид – новый препарат, его эффективность достаточно хорошо изучена. В исследованиях за основной критерий эффективности было принято изменение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) при различной длительности терапии, также оценивались доля пациентов, достигших целевых показателей HbA_{1c}, изменение глюкозы плазмы натощак, изменение постпрандиальной гликемии, массы тела и другие показатели. Также на большой выборке пациентов изучалась сравнительная эффективность дулаглутида и других препаратов. Так, сравнительная эффективность дулаглутида была изучена в рамках программы международных рандомизированных двойных слепых либо открытых клинических исследований III фазы с участием российских клинических центров. Программа называлась AWARD (Assessment of Weekly Administration of dulaglutide in Diabetes) и включала около 6 тыс. пациентов. Дулаглутид изучался на различных этапах терапии СД типа 2 – от монотерапии и сочетания с пероральными препаратами до комбинированной терапии с прандиальным инсулином (в сочетании с метформином или без него). В исследованиях проводилось сравнение терапии дулаглутидом с плацебо, метформином, ситаглиптином, эксенатидом (применяемым 2 раза в сутки), лираглутидом и инсулином гларгин, а продолжительность этих исследований составляла от 26 до 104 нед терапии.

По основному критерию – уровню HbA_{1c} – дулаглутид в дозировке 1,5 мг показал большую эффективность при сравнении с метформином, ситаглиптином, эксенатидом, а также с инсулином гларгин, в том числе в сочетании с прандиальным инсулином. При сравнении дулаглутида 1,5 мг с лираглутидом в максимальной дозировке 1,8 мг была доказана не меньшая эффективность терапии дулаглутидом при том, что дулаглутид имеет очевидное преимущество в схеме применения (1 раз в неделю vs 1 раз в день). Это подтверждает устойчивое сахароснижающее действие дулаглутида. Дулаглутид по сути превзошел основные на сегодняшний день сахароснижающие препараты, даже инсулин гларгин 100 Ед/мл. Казалось бы, мы назначаем инсулин в тех случаях, когда иная терапия уже не помогает, но, по данным исследований, дулаглутид лучше снижает уровень HbA_{1c}.

Следующий очень полезный эффект aГПП-1 вообще и дулаглутида в частности – снижение массы тела. В исследованиях терапия дулаглутидом в дозировке 1,5 мг приводила к достоверному стойкому снижению массы тела, в том числе в течение самого длительного исследования продолжительностью 104 нед. Данный показатель численно составил порядка 2–3 кг в различных исследованиях и зависел от фоновой терапии. Максимальная статистически достоверная разница по снижению массы тела наблюдалась при сравнении с инсулином гларгин в исследовании AWARD. Снижение массы тела, пусть и на несколько килограммов, очень важно для пациентов с СД. Напомню, что на препаратах из других групп пациенты без модификации образа жизни продолжают постепенно набирать массу тела. За счет чего происходит снижение?

Представители группы агПП-1 восстанавливают нормальное соотношение инкретинов, одновременно подавляя центр насыщения. Это приводит к некоторому снижению аппетита. Также несколько тормозится моторика желудочно-кишечного тракта и замедляется опорожнение желудка, что препятствует перееданию.

аГПП-1 свойственно некоторое урежение АД – наблюдается снижение, пусть и незначительное, систолического давления.

Таким образом, с помощью агПП-1 мы воздействуем на три составляющие неблагополучия пациента с СД типа 2 – контролируем гипергликемию, снижаем избыточную массу тела и в некоторой степени осуществляем контроль АД.

Кроме того, у агПП-1 предполагаются и другие полезные для наших пациентов эффекты. В частности, эксперименты на животных показали, что агПП-1 способствуют сохранению пула β -клеток в поджелудочной железе. Это чрезвычайно важно, поскольку в перспективе при подтверждении данного эффекта у людей это позволит полностью пересмотреть парадигму естественного течения СД. Есть данные о том, что при применении агПП-1 корректируется липидный профиль: несколько увеличивается уровень липопротеидов высокой плотности и снижается уровень липопротеидов низкой плотности.

– Каковы параметры безопасности дулаглутида?

– Безопасность дулаглутида также исследовалась наравне с эффективностью. Основная опасность сахароснижающих препаратов – возможность развития гипогликемии. В сравнительных исследованиях применение дулаглутида 1,5 мг было сравнимо по распространенности и частоте гипогликемий с терапией метформином, ситаглиптином, лираглутидом и было более безопасным по критерию распространенности и частоты гипогликемий при сравнении с базальным инсулином в составе различных схем терапии. Наиболее частые нежелательные явления, зарегистрированные в клинических исследованиях, представляли собой явления со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту и диарею. В большинстве случаев эти явления были легкой или средней степени тяжести и носили временный характер. В целом можно сказать, что дулаглутид (1,5 мг/нед) при превосходстве в отношении контроля HbA_{1c} , снижении массы тела у пациентов показал сопоставимый или меньший риск гипогликемических реакций. В случае с дулаглутидом можно сказать, что доказана высокая веро-

ятность достижения цели терапии при отсутствии опасности неблагоприятных исходов и удобстве применения 1 раз в неделю.

– Каковы показания к применению дулаглутида?

– Согласно инструкции, показаниями к применению этого препарата являются СД типа 2 у взрослых с целью улучшения гликемического контроля в виде монотерапии либо комбинированной терапии в сочетании с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин, если данные препараты вместе с диетой и физическими упражнениями не обеспечивают необходимого гликемического контроля. В клинической практике все-таки дулаглутид в большинстве случаев не будет применяться в качестве монотерапии, вернее, препарат может применяться в таком качестве, к этому нет противопоказаний, но алгоритм действий, изложенный во всех наших руководствах, предполагает, что мы начинаем терапию, как правило, с метформина. Только в случаях непереносимости метформина или если к нему есть противопоказания, мы можем в качестве альтернативы начать с монотерапии другим препаратом, например с дулаглутидом. Но это редкость, обычно речь идет о добавлении дулаглутида в рамках 2 или 3-й линии терапии, когда уже применяется метформин.

– Почему за метформином остается 1-я линия терапии? В чем причина? В удобной форме? Низкой стоимости? Претендует ли дулаглутид на место метформина в схемах лечения?

– Конечно, дело не в дешевизне. Препараты сульфонилмочевины дешевы, тем не менее они стремительно сдают свои позиции, уходят на последние места в терапии во всех рекомендациях по терапии СД. Все связано с удивительным механизмом действия метформина: он устраняет инсулинорезистентность – ключевой момент в механизме развития СД. Метформин не стимулирует продукцию инсулина, как это делает сульфонилмочевина, а восстанавливает чувствительность к собственному инсулину. Также метформину свойственно благоприятное влияние на печень, он блокирует глюконеогенез. В ночные часы у больных СД, не получающих адекватную терапию, глюкоза выбрасывается из печени в кровоток. Подавить ночной выброс глюкозы может только 2 препарата – метформин и инсулин. На старте терапии, в соответствии с принятыми рекомендациями, назначается метформин, и он очень хорошо справляется с описанной про-

блемой. Несмотря на то, что этот препарат применяется уже 60 лет, у него продолжают находить все новые свойства. Среди недавно открытых полезных его эффектов – способность к стимуляции выработки эндогенного ГПП, таким образом, метформин выступает синергистом с агПП-1. Крайне заинтересовал нас и другой недавно открытый и уже доказанный в рандомизированных испытаниях противопухольный эффект. Именно поэтому метформин по-прежнему стоит в 1-й линии терапии СД. Противопоказаний для его применения немного: резкое снижение клубочковой фильтрации (ниже 45 мл/мин/1,73 м² в нашей стране и ниже 30 мл/мин/1,73 м² в США и Европе), нестабильная прогрессирующая сердечная недостаточность III–IV класса, выраженная анемия. Весь комплекс свойств метформина объясняет то, что именно на метформин «нализываются» другие препараты, в частности новый для России препарат дулаглутид. Метформин и дулаглутид действуют по-разному, но при этом их действие взаимодополняющее. Это очень успешная комбинация. Интересно, что, как и метформин, агПП-1 при раннем применении, еще на стадии нарушенной толерантности к глюкозе, могут предупреждать развитие диабета. Исследование SCALE, включавшее в том числе больных предиабетом, подтвердило такой профилактический эффект у лираглутида, и он был связан с сохранением пула β -клеток. Пока мы не можем рекомендовать агПП-1 на стадии предиабета с профилактической целью, поскольку данных не так много и инструкция к препарату не содержит такого показания. Но, возможно, в будущем после проведения всех необходимых клинических исследований с помощью именно этой группы препаратов мы сможем предотвращать развитие диабета, а не только влиять на его симптомы. Тогда агПП-1 могут начать конкурировать за место на старте терапии с метформином.

– Марина Владимировна, каким Вы видите портрет пациента, которому показан дулаглутид?

– Это пациент с недостаточным контролем диабета на фоне терапии метформином, возможно, попробовавший, но без особого успеха препараты 2-й линии, например, глифлозины либо ингибиторы дипептидилпептидазы 4. Дулаглутид – препарат, который снижает массу тела, поэтому его можно назначить пациенту с признаками метаболического синдрома, висцерального ожирения, дислипидемией. И вот такому пациенту хочется помочь, дать ему препарат, который помимо того, что будет хорошо контролировать са-

хар крови, еще будет снижать его массу тела, стабилизировать артериальное давление и липидный спектр крови. Дулаглутид в определенной степени выступает конкурентом другой относительно новой группе препаратов – ингибиторам почечной реабсорбции глюкозы (глифлозинам). Глифлозины выводят глюкозу с мочой, тем самым снижая ее уровень в крови, снижают массу тела, причем на те же приблизительно 3 кг за 1–2 года. У глифлозинов есть свои преимущества и свои недостатки: преимущества – доказанный кардиопротективный и нефропротективный эффекты у больных СД типа 2 с наличием сердечно-сосудистых заболеваний; недостатки – обострение мочевой инфекции (чаще у женщин) и персистирующего кандидозного вульвовагинита, сопровождающегося зудом, снижающим их качество жизни. По счастью, это не так часто случается, где-то у 5–6% пациенток, принимающих глифлозины. Кроме того, глифлозины, как и метформин, не показаны для применения у пациентов с уровнем клубочковой фильтрации ниже 45 мл/мин/1,73 м². Агонисты рецепторов ГПП-1 в целом и дулаглутид в том числе могут быть назначены в такой ситуации (противопоказанием для дулаглутида служит клубочковая фильтрация ниже 30 мл/мин/1,73 м²).

Можно отметить, что избыточная масса тела – необязательное условие для назначения дулаглутида, мы можем

назначить его пациенту и с нормальной массой тела, получавшему метформин с целью улучшения гликемического контроля. Дулаглутид – физиологический препарат, он действует на причины возникновения диабета, при этом характеризуется высоким уровнем безопасности. Соответственно, у части пациентов мы его можем назначать, не ожидая ухудшения в течении диабета, в сочетании с метформином на начальной стадии заболевания.

– Какова тактика назначения дулаглутида?

– Препарат выпускается в виде предзаполненных шприц-ручек с дозировками 0,75 и 1,5 мг. Доза 0,75 мг/нед может быть назначена пациентам старше 75 лет в качестве стартовой. Доза 1,5 мг/нед назначается в составе комбинированной терапии, но может быть применена и на старте терапии, поскольку дулаглутид относится к хорошо переносимым препаратам и не нуждается в постепенном повышении дозировки.

– Марина Владимировна, на Ваш взгляд, заменяют ли все более совершенные препараты здоровый образ жизни?

– Нам, врачам, очень бы этого хотелось, но это не так. Модификация образа жизни – необходимое условие для профилактики развития диабета и является неотъемлемой частью лече-

ния. Даже максимальная приверженность лекарственному лечению не может заменить здоровый образ жизни. К сожалению, многие пациенты предпочитают ответственность за свое здоровье возлагать на врача и лекарства, при этом игнорируя то, что они в состоянии изменить сами. Я бы сказала, что метаболическое здоровье на 40% зависит от образа жизни пациента, примерно на 30% – от наследственных факторов, 20% – от экологии окружающей среды. И только на 10% определяется качеством системы здравоохранения. Таким образом, очень многое зависит от нас самих, от нашего образа жизни, движения, ограничения калорийности питания. От этого зависит успешность профилактики и лечения многих заболеваний. Три мощные неинфекционные эпидемии – диабет, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания – связаны с образом жизни. И система здравоохранения должна помогать, когда патологический процесс уже запущен. Поэтому пациент должен делить меру ответственности за свое здоровье с врачом. При такой болезни, как СД, соотношение ответственности пациента и врача выглядит как 50/50. Соответственно, задачей врача является не только назначение лекарств, но и просвещение.

– Марина Владимировна, благодарим Вас за интервью.

Смена парадигмы терапии гликемических нарушений

Интервью с заслуженным деятелем науки Российской Федерации, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России Александром Сергеевичем Аметовым.

Для цитирования: Смена парадигмы терапии гликемических нарушений. Интервью с А.С.Аметовым. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 12–15. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.12-15

Viewpoint

The change of glycemetic disorders therapy paradigm

Interview with A.S.Ametov

For citation: The change of glycemetic disorders therapy paradigm. Interview with A.S.Ametov. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 12–15. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.12-15

– Александр Сергеевич, для терапии сахарного диабета типа 2 (СД 2) создаются все новые и новые препараты. Влияет ли создание все более совершенных лекарств на стратегическое видение терапии диабета?

– Без сомнения, по мере накопления данных о самом заболевании, его осложнениях, с открытием все более тонких механизмов патогенеза СД меняются подходы к терапии. Это легко отследить по событиям последних лет и последовательной смене ракурса. Раньше все выполняемые исследования в нашей стране и мире были посвящены изучению того, как препараты снижают уровни глюкозы крови и гликированного гемоглобина, это было главным. По началу мы сетовали, что препаратов мало. Сейчас их уже семь классов.

Начиная с 2008 г. как результат исследовательской работы появилась тема безопасности сахароснижающей терапии, в том числе кардиобезопасности. Стартовым моментом для этого тренда стали результаты крупного исследования ACCORD, зафиксировавшие существенное увеличение смертности – на 22% – на фоне интенсивной терапии СД 2 по мере достижения хороших показателей гликемического контроля, достижения целевых значений. Именно тогда впервые задумались о последствиях снижения уровня глюкозы крови и задалась вопрос: может ли нормогликемия быть опасной для человека, страдающего диабетом? В процессе поиска ответа на этот вопрос пришли к выводу, что для больных диабетом наиболее опасна не норма-, гипер- или гипогликемия как таковые, а перепады максимальных значений глюкозы («пики» и «долины»), усиливающие оксидативный стресс и дающие тол-

чок к развитию осложнений. Наибольшую опасность представляли кардиоваскулярные осложнения, поэтому в дальнейшем было решено целенаправленно исследовать кардиобезопасность терапии. После этого все используемые в диабетологии препараты начали изучать через призму данного параметра. Был выполнен целый ряд исследований, и большинство препаратов подтвердило кардиобезопасность. Одно из исследований – SAVOR-TIMI – показало увеличение числа больных диабетом, нуждающихся в госпитализации по поводу сердечной недостаточности на фоне эффективного лечения диабета. Другое исследование по изучению препарата росиглитазон также показало его эффективность в отношении снижения уровня глюкозы, но при этом отмечались прогрессирование сердечной недостаточности и учащение случаев фатальных инфарктов миокарда. Эффективность в отношении контроля гликемии и негативные последствия для сердечно-сосудистой системы прозвучали диссонансом, стало понятно, что нормогликемия – не главное для кардиобезопасности. Было очевидно, что в изучении патогенеза СД упускается что-то важное. И это важное, но не открытое еще звено патогенеза, играет существенную роль в высокой смертности больных СД.

Вскоре было проведено исследование EMPA-REG OUTCOME, показавшее снижение показателей общей и сердечно-сосудистой смертности на фоне применения одного из представителей класса глифлозинов. Оно показало, что значительное снижение этих показателей может не сопровождаться каким-то существенным снижением уровня глюкозы (в исследовании гликемия снизилась всего на 0,3–0,4%).



Эти данные вновь подстегнули исследователей в их поиске скрытых цепочек событий в патогенезе диабета. Если не влияние на гликемию, то что же является важным? На сцену вышли негликемические эффекты терапии. Влияние на смертность через достижение негликемических эффектов стало стратегической задачей, что знаменовало смену парадигмы терапии диабета. К настоящему времени известно, что негликемические эффекты в наибольшей степени характерны для агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) и метформина.

Хотя и сейчас в качестве скринингового параметра по-прежнему выступают уровни гликемии и гликированного гемоглобина, но снижение этих параметров уже не считается главным в терапии. Превалирующей целью стало стремление к кардио- и нефропротекции. Это общемировая тенденция, которая будет сохраняться и дальше.

– Вы упомянули, что в изучении патогенеза длительное время упускались важные элементы. О чем идет речь?

– Было не до конца ясно, на фоне каких поломок развивается диабет. Открытие этих элементов и воздействие на них позволили подняться на новый уровень в терапии, она стала патогенетически обоснованной. В настоящее время установлено 11 ведущих, вопиющих дефектов, каждый из которых по отдельности и в сочетании может привести к развитию картины СД 2. Эти повреждения лоцируются в разных органах и системах: поджелудочной железе (β -, α -клетки), печени, мышцах, жировой ткани, почках, головном мозге, это могут быть инкретиновые дефекты и т.д. Как только происходящий патологический процесс был привязан к конкретной локализации, применение препаратов, воздействующих на определенный «локус», сделало терапию патогенетической и высокоэффективной. Если дефектов несколько – их можно «перекрывать» комбинациями препаратов.

– Если основные составляющие патогенеза СД раскрыты, то в чем причина неуспешности лечения и прогрессирования диабета?

– Прежде всего причина в том, что у основной части пациентов диагноз СД ставится через 10–15 лет после запуска патологического процесса, когда заболевание уже состоялось. Организм проделал длительный путь неблагополучия, и потерянное время оборачивается свершившимися осложнениями. Кроме того, в терапии мы все еще не до конца понимаем последовательность событий и не учитываем их, давая рекомендации пациентам.

В лечении есть ключевые моменты:

1. Нейтрализация глюкозотоксичности. Если уровень глюкозы повышен, секреция инсулина нарушена.
2. Нейтрализация гиперглюкагонемии. Глюкагон постоянно стимулирует печень, и она выделяет глюкозу в кровь, потому что способна производить ее самостоятельно в рамках глюконеогенеза. Сейчас доказано, что и почки участвуют в процессе обмена глюкозы. Эти два процесса – глюкозотоксичность, снижающая выработку инсулина, и гиперглюкагонемия – образуют патологический замкнутый круг, который мы как врачи обязаны контролировать. И чем раньше мы вмешаемся, рекомендуя грамотное лечение, тем лучше будут перспективы у нашего пациента.

– На каком этапе заболевания нужно начать медикаментозное лечение с современных позиций?

– В современных руководствах регламентируется исходя из скрининговых данных уровня гликированного гемоглобина. Я же сторонник максимально раннего назначения современных препаратов. Чем раньше восстановим контроль над гликемией и метаболизмом жира, тем большие надежды мы можем связывать с данным пациентом, лечение его будет более эффективным и безопасным. Под контролем заболевания, разумеется, мы подразумеваем не только грамотную работу врача, но и волевые, интеллектуальные, физические усилия со стороны пациента, ведь эффективное лечение СД 2 невозможно без активной вовлеченности больного, без его высокой мотивированности.

В настоящее время идеология раннего вмешательства активно развивается и приобретает все больше почитателей. Традиционное назначение препаратов *post factum*, уже после свершившихся событий, видится устаревшим. У многих пациентов лечение начинается после утраты функции более половины β -клеток, нанесенный урон уже невосполним. С поздним началом терапии, когда заболевание уже состоялось, когда имеют место поздние осложнения, связаны в целом неудовлетворительные результаты. Новая парадигма не похожа на то, что считается признанным на данный момент – когда врачи и пациенты все время «догоняют уходящий поезд». Итальянский эндокринолог Стефано дель Прато эту тактику определил как «лечение до неудачи»: результат не получили – мчимся дальше, вновь что-то назначается вслепую. Новые подходы предполагают спокойную превентивную работу двух сторон – пациента и его врача.

– Заложена ли эта идея раннего медикаментозного вмешательства в современные рекомендации?

– Она там не заложена, поскольку рекомендации опираются на доказательную базу, они ею и определяются. Рекомендации – это дорабатываемые документы, очередные версии содержат новые данные и новые предложения для разных клинических ситуаций. Новая парадигма по раннему медикаментозному контролю над гликемией и метаболизмом жира – это веяние сегодняшнего дня, которое будет отражено в будущих документах. Но следует отметить, что не вызывает сомнений важность модификации образа жизни пациента еще на этапе преддиабета, когда в соответствии с действующими документами лекарствен-

ная терапия, кроме метформина, еще не показана. Это насущная необходимость, предупреждающая дальнейшее поступательное развитие тяжелого хронического заболевания.

Кроме того, в действующих документах тактика лечения привязана к показателю гликированного гемоглобина. Думается, в будущем это также изменится, поскольку гликированный гемоглобин отражает не суть проблемы конкретного пациента, а лишь результат происходящих патологических процессов. Этот параметр – «средняя температура по больнице», ориентир для общепринятой, но несовершенной тактики под названием «снижение уровня глюкозы». Как уже было отмечено, коррекция этого параметра не должна являться самоцелью. Тактическая задачей должно быть обдуманное воздействие на дефекты обмена глюкозы, о которых говорилось ранее, стратегической – контроль заболевания, повышение качества жизни, снижение вероятности осложнений и преждевременного фатального исхода.

– Александр Сергеевич, могли бы Вы более конкретно рассказать, каким образом действующие лекарственные препараты должны работать в соответствии с новой концепцией терапии СД?

– Дело в том, что уже созданные препараты идеально вписываются в новую парадигму, поскольку в целом известно, на какие из 11 критических дефектов они воздействуют. Средства с инкретиновой активностью – иДПП-4 и аГПП-1 – с учетом их гликемического и негликемического эффектов «закрывают» 7 из них; на 4 дефекта воздействуют метформин и тиазолидиндионы. С почками работают иНГЛТ-2. Таким образом, в нашем распоряжении имеется набор современных препаратов, которые мы можем целенаправленно использовать для управления хроническим неизлечимым заболеванием. Для большинства случаев диабета, особенно на ранних его стадиях, сочетания, например, метформина и перорального иДПП-4 (что намного проще), метформина и инъекционного аГПП-1, более чем достаточно. Разработчики новых препаратов, конечно, учитывают последние данные исследований и выпускают на рынок готовые оптимальные комбинации. В качестве примера можно привести новый продукт компании «Такеда» – препарат Випдомет. Это комбинация метформина и иДПП-4 алоглиптина, воздействующая на большинство возможных звеньев в патогенезе СД, и пациенты уже могут получать результаты, используя этот препарат. На мой

взгляд, будущее именно за такими сочетаниями, учитывающими разные аспекты патогенеза СД. Это препараты, способные действовать в том числе на опережение.

– Александр Сергеевич, в чем преимущество иДПП-4 алоглиптина? Почему комбинация именно алоглиптина и метформина может быть рекомендована в качестве 1-й линии терапии диабета?

– На примере иДПП-4 алоглиптина можно иллюстрировать последние достижения диабетологии. В уникальный глюкозозависимый механизм действия этого препарата заложена возможность дифференцированного подхода к разному уровню гликемии: алоглиптин работает только тогда, когда глюкоза повышена, после достижения нормальных значений он приостанавливает свою активность. Он возвращает уровень гликемии к нормальным значениям, восстанавливая взаимоотношения между инсулином и глюкагоном. Алоглиптин относится к высокобезопасным препаратам, поскольку не снижает уровень глюкозы ниже нормальных значений, опасность гипогликемии минимальна. Это огромная разница в сравнении с многими другими препаратами.

Комбинация алоглиптина и метформина очень разумна. Метформин регулирует ночную продукцию глюкозы печенью, контролирует гликемию натощак. Днем уровень глюкозы повышается в ответ на прием пищи, и тогда начинает работать иДПП-4. Можно прогнозировать, что если передвинуть старт применения комбинации метформина и иДПП-4 алоглиптина на исток заболевания, то терапия будет выполнять защитную роль по отношению к β -клеткам, что уберет их от преждевременного истощения. Таким образом, мы корректно воздействуем на чувствительный динамический баланс глюкозы, расставив своих помощников в правильных местах и подключив их в нужное время. Во благо пациента для круглосуточного контроля уровня гликемии

используются разные механизмы действия двух препаратов. В отношении такой терапии можно использовать термин «управление процессами».

– Рекомендация применения комбинированной терапии «как можно раньше» звучит довольно революционно. На данный момент лекарственная терапия назначается пациентам только с диагностированным СД.

– Конечно, мы не можем призывать врачей назначать препараты вне показаний. И при этом мы можем рассказывать о последних данных, помогающих врачам разумно выстраивать схему терапии. Видится очень важным перемещать усилия врачей на этап, когда мы еще можем предотвратить или отодвинуть развернутую форму заболевания на значительно более поздний срок. Активное, но при этом оберегающее вмешательство на ранних этапах поможет предотвратить развитие осложнений. Ведь погибают люди от осложнений, а не от повышенного сахара. Предупреждение гипогликемии не менее важно, поскольку глюкоза обеспечивает гомеостаз энергии всех клеток, и он должен поддерживаться на определенном уровне каждую секунду. Поэтому воздействия должны быть предельно деликатны. Назначая иДПП-4, мы можем рассчитывать, что у пациента, например с кардиологическими проблемами, не разовьется гипогликемия или наоборот уровень глюкозы чрезмерно не повысится, и мы предупредим глюкозотоксичность. Этот класс препаратов, в том числе алоглиптин, регулирует динамический баланс, их применение физиологично.

– Вы рассказали практически о волшебной таблетке. Может быть, ее будет достаточно для решения проблем пациента с СД 2?

– Тут важно усилие, с помощью которого мы добьемся результата. Мы уже говорили о том, что успешное лечение этого заболевания зависит не только от назначений врача. Как и

раньше, львиная доля ответственности по-прежнему лежит на самом пациенте. При запущенном патологическом процессе мы будем вынуждены компенсировать неправильный рацион питания назначением все более высоких доз препаратов, вплоть до максимальных. Максимальные дозы принимать на длительной основе не представляется возможным, поскольку вместе с дозами увеличивается риск нежелательных явлений, а они описаны для каждого, даже самого современного и деликатного препарата. Кроме того, длительное применение высоких доз приводит к истощению, и тогда эта волшебная таблетка, которая эффективно работала, перестает оказывать действие, на которое мы рассчитывали. Произойдет так называемая вторичная неудача.

Таким образом, назначать лечение необходимо как можно раньше, исходя из современных документов и инструкций к препаратам, – как только поставлен диагноз СД. Такая же безотлагательность требуется и в модификации питания и физической активности, без чего не удастся стабилизировать состояние пациента. Без этого комплекса мер заболевание будет неуклонно прогрессировать и требовать все более серьезной терапии. Призываю врачей при назначении лечения в большей степени опираться на параметры глюкозы натощак (этот параметр контролирует на ранних стадиях метформин) и глюкозы после еды (на этот показатель эффективно влияют, например, средства с инкретиновой активностью). Терапия может включать разные версии комбинаций, но врач и пациент должны рутинно контролировать именно эти две точки.

Средства с инкретиновой активностью, в частности иДПП-4, демонстрируют наибольший уровень безопасности и высокую эффективность с учетом наших знаний о патогенезе диабета.

– Александр Сергеевич, благодарим Вас за интервью.

Антиагреганты при сахарном диабете: современные подходы и перспективы профилактики ишемической болезни сердца

В.И.Новиков[✉], К.Ю.Новиков

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28

[✉]endo@smolgm.ru

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности больных сахарным диабетом. Антиагрегантная терапия – важнейший компонент терапии и профилактики ишемической болезни сердца, а основной препарат – ацетилсалициловая кислота (АСК). В представленном обзоре изложены современные подходы к первичной и вторичной профилактике коронарных событий у больных сахарным диабетом, данные опубликованных метаанализов эффективности и безопасности различных доз и форм АСК, а также последние отечественные и новые зарубежные клинические рекомендации.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ацетилсалициловая кислота.

Для цитирования: Новиков В.И., Новиков К.Ю. Антиагреганты при сахарном диабете: современные подходы и перспективы профилактики ишемической болезни сердца. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 16–23. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.16-23

Review

Antiplatelet therapy use in diabetes mellitus patients: modern approaches and ischemic heart disease prevention perspectives

V.I. Novikov[✉], K.Yu. Novikov

Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 214019, Russian Federation, Smolensk, ul. Krupskoi, d. 28

[✉]endo@smolgm.ru

Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of patients with diabetes mellitus mortality. Antiplatelet therapy is a crucial component of ischemic heart disease treatment and prevention, acetylsalicylic acid is the main drug of this group. The review presents modern approaches to primary and secondary prevention of unfavorable cardiovascular events in diabetes mellitus patients, meta-analyses results on effectiveness and safety of various doses and forms of acetylsalicylic acid and recent Russian and international clinical guidelines.

Key words: diabetes mellitus, cardiovascular disease, acetylsalicylic acid.

For citation: Novikov V.I., Novikov K.Yu. Antiplatelet therapy use in diabetes mellitus patients: modern approaches and ischemic heart disease prevention perspectives. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 16–23. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.16-23

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти у пациентов с сахарным диабетом (СД), составляя 65–80% смертей у этих пациентов [1–3].

Ассоциация гипергликемии, метаболических нарушений, огромного количества идентифицированных факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) тесно связана с развитием сердечно-сосудистой патологии – поражением коронарного и мозгового кровотоков, и формирует терапевтические приоритеты мирового медицинского сообщества. Риск инфаркта миокарда (ИМ) при развитии СД повышается у мужчин и женщин в 3,7 и 5,9 раза соответственно, практически нивелируя гендерные различия, а риск кровоизлияния в мозг увеличивается в среднем в 6 раз. Кроме того, уже на этапе выявления СД типа 2 (СД 2) более 50% больных имеют различные стадии диабетических осложнений [4].

Более того, имеющиеся данные позволяют говорить о развитии поражений сосудов еще на преддиабетическом этапе, когда уровни глюкозы крови не достигают диабетических значений (нарушенная гликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе). Так, субдиабетическое нарушение углеводного обмена является признанным фактором риска развития макроваскулярных катастроф – миокардиального инфаркта, инсульта и острой сердечной смерти [5, 6]. Концентрация кардиального тропонина, являющегося признанным маркером острого коронарного синдрома [7], также была достоверно повышена при нарушенной толерантности к глюкозе и СД и составила 6,4 и

10,8% соответственно по сравнению с 3,7% у эугликемических испытуемых [8]. На основании этого можно сделать вывод о повышении кардиоваскулярного риска и развитии субклинического повреждения миокарда при развитии дисгликемии.

Как было показано, больные СД 2 без истории сердечно-сосудистых событий и лица, перенесшие ИМ, имеют одинаковый риск развития сердечно-сосудистых катастроф [9]. Увеличенный риск ССЗ у больных СД является результатом комбинации многочисленных и хорошо известных специализируемых заболеваний и состояний, таких как гипертония, дислипидемия, ожирение и т.д. Их терапия показала достоверную эффективность в профилактике ССЗ [10, 11]. Плохой контроль над большинством сердечно-сосудистых факторов риска, характерных для СД [12], подчеркивает необходимость поиска более агрессивных стратегий воздействия на модифицируемые сердечно-сосудистые факторы риска, особенно у пациентов с предшествующими событиями ССЗ. Однако подход к проблеме ССЗ нельзя ограничивать только коррекцией традиционных рисков, поскольку при СД огромное значение имеют специфические, или «нетрадиционные», риски (табл. 1) [13].

Многочисленные исследования прояснили механизмы, лежащие в основе эндотелиальной дисфункции, приводящей к нежелательным сердечно-сосудистым исходам при СД. Эта дисфункция связана с висцеральным ожирением, резистентностью к инсулину и изменениями уровней разнообразия циркулирующих факторов [14]. Атерогенез начинается с дисфункции эндотелиальных клеток, когда под

Таблица 1. Традиционные и специфические факторы риска ССЗ при СД

Факторы риска	
Традиционные	Дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, гиподинамия, курение
Специфические	Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, постпрандиальная гипергликемия и колебания уровня глюкозы, микроальбуминурия, гематологические, тромботические факторы, повышенный уровень С-реактивного протеина и гомоцистеина, эректильная дисфункция, генетические и эпигенетические факторы

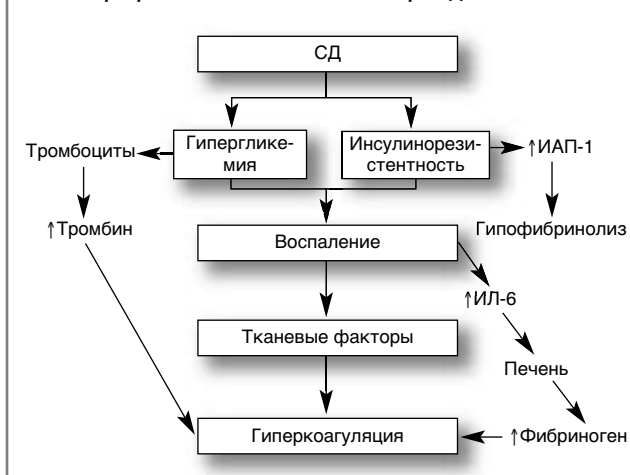
воздействием различных вредных факторов, а часто и их комбинации, таких как дислипидемия, гипертония, диабет, курение и т.д., развивается дефицит оксида азота (NO) и простациклина. Затем мононуклеарные клетки (моноциты и Т-лимфоциты) связываются с эндотелием; этот процесс опосредуется молекулами адгезии, присутствующими на поверхности эндотелия, – молекула адгезии сосудов, молекула межклеточной адгезии и Е-селектин. Моноцит мигрирует в субэндотелиальное пространство, созревает в резидентном макрофаге и захватывает липиды через специфические рецепторы поглотителей SR-A и CD-36, становясь пенной клеткой. Позже гладкие мышечные клетки мигрируют на поверхность и образуют фиброзный «копачок», и, наконец, насыщенные липидами макрофаги высвобождают матриксную металлопротеиназу, вызывающую разрыв бляшки и развитие острых коронарных синдромов, таких как ИМ и нестабильная стенокардия.

Атеротромбоз, определяемый как образование тромба на ранее существовавшей атеросклеротической бляшке, является основной причиной смерти в цивилизованном мире. Диабет был признан как независимый фактор риска, а атеротромбоз составляет 80% смертей у этих пациентов [15, 16]. Это результат прогрессирования атеросклероза, и его основные проявления – внезапная сердечная смерть, ИМ, инсульт и периферическая артериальная ишемия [17]. Гипергликемия связана с гиперкоагуляционным состоянием, которое более выражено в постпрандиальный период. Гиперактивированные тромбоциты взаимодействуют с поврежденными эндотелиальными клетками на фоне снижения ингибиторов коагуляции и уменьшения фибринолиза [18]. Как показали исследования, сердечно-сосудистая смертность составляла более 50% общей смертности при СД 2 [19]. Атеросклероз развивается более быстро и агрессивно при СД и чаще приводит к тромботическим событиям из-за эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции [20, 21]. При диабете активизация процессов коагуляции происходит более легко на фоне снижения фибринолитической активности [22]. Повышенная активность тромбоцитов свидетельствует о повышенной адгезии и агрегации у пациентов с диабетом (рис. 1). Гиперкоагуляция, связанная с СД, является следствием усиленной генерации тромбина тромбоцитами, нарушением фибринолиза из-за повышенного уровня ингибитора активатора плазминогена типа 1 (ИАП-1) и воспаления, уровня циркуляции интерлейкина-6 (ИЛ-6), фибриногена и экспрессии тканевых факторов в сосудистых клетках.

Было показано, что у лиц с различным стажем СД было увеличенное количество CD62P-положительных и CD63-положительных тромбоцитов (т.е. активированных тромбоцитов) по сравнению со здоровыми субъектами. На это увеличение циркулирующих активированных тромбоцитов не влияло улучшение гликемического контроля, включая интенсификацию инсулинотерапии. Как ни странно, увеличение CD62P-положительных тромбоцитов было обнаружено у здоровых родственников 1-й степени родства больных СД 1. Кроме того, значимые увеличения базального тромбоксана В [23] наблюдаются в тромбоцитах обоих типов СД как у пациентов с отсутствием сосудистых осложнений, так и у пациентов с хорошим диабетическим контролем.

Флуцитометрия показала, что большая гиперактивная субпопуляция тромбоцитов циркулирует у пациентов с

Рис. 1. Протромботические механизмы при СД.



СД на том же уровне, что и у пациентов, перенесших ИМ. Это говорит о том, что повышенный потенциал агрегации этих тромбоцитов снижает их порог активации, способствуя тем самым увеличению частоты острых сердечно-сосудистых событий при СД [24].

Помимо гиперактивности тромбоцитов СД также предрасполагает систему коагуляции к другим нарушениям [25]. Фибринолиз – естественная система защиты от тромбоза. В физиологических условиях существует баланс между активаторами плазминогена и его ингибиторами. Его нарушение может быть вызвано уменьшением уровней активатора тканевого плазминогена или увеличением уровня ИАП-1.

Исследования показали, что претромботическое состояние у пациентов с СД можно объяснить высокими уровнями ИАП-1 [26, 27]. Повышенные концентрации ИАП-1 были связаны с увеличением ССЗ и смертности. Корреляция ИАП-1 с различными факторами, такими как возраст, пол и этническая принадлежность у больных СД 2 и стабильной стенокардией, изучалась в исследовании BARI 2D [28]. Результаты показали, что у больных СД 2 и стабильной стенокардией уровни антигена ИАП-1 и его активность парадоксально снижались с увеличением возраста и, напротив, повышался фибринолиз. Эти результаты могут свидетельствовать о наличии защитных механизмов, приводящих к улучшению выживаемости у некоторых пожилых больных СД [28].

С другой стороны, причина претромботического состояния может состоять в том, что гипергликемия усиливает процесс гликирования протеина, в частности фибриногена, изменяя физиологическую структуру тромба и, следовательно, повышая устойчивость к деградации плазмином. Краткое описание механизмов, участвующих в гипофибринолизе при СД, приведено на рис. 2 [29]. Основными факторами, влияющими на гипофибринолиз при СД, являются измененная структура сети фибрина и нарушение фибринолитической системы. Факторы, способствующие изменению структуры тромба, включают повышенные уровни тромбина и количественные и качественные изменения фибриногена, включая гликирование и окисление молекул фибриногена. Повышенные уровни ИАП-1, гликирование плазминогена и повышенное включение ан-

тифибринолитических белков (ингибиторов плазмина и комплемента С3) в тромб при СД способствуют нарушению фибринолиза.

Учитывая все сказанное, антиагрегантная терапия, безусловно, является важнейшим компонентом в лечении ССЗ, ассоциированных с атеросклеротическими изменениями у больных СД, проявлениями которых являются внезапная сердечная смерть, ИМ, инсульт и периферическая артериальная ишемия [17]. Базовые отечественные рекомендации предусматривают обязательное использование препаратов, влияющих на процессы коагуляции у больных с ИБС и СД (табл. 2).

Основным препаратом антиагрегантной терапии во всем мире является ацетилсалициловая кислота (АСК), которая используется при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых катастроф. Хорошо известно, что ингибирование АСК функции тромбоцитов опосредовано постоянной его инактивацией. К этому приводит ацетилирование нескольких сериновых доменов циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) – тромбоцитарного фермента, который преобразует арахидоновую кислоту в простагландин H₂, субстрат тромбоксансинтазы, который образует тромбоксан А₂, очень мощный агрегирующий агент (рис. 3).

АСК примерно в 200 раз более эффективна в ингибировании ЦОГ-1, чем ЦОГ-2, которая присутствует в новообразованных тромбоцитах и участвует в воспалительном ответе [31, 32]. Ингибирование ЦОГ-1 в тромбоцитах требует низких доз АСК, а агрегация тромбоцитов является необратимой, поскольку оно длится в течение жизни тромбоцитов, составляющей около 10 дней. Преимущество АСК не ограничивается только ингибированием тромбоксана А₂, препарат может увеличить синтез NO тромбоцитов, защитить NO от его инактивации, улучшает эндотелиальную функцию, оказывает противовоспалительное действие [33].

Для вторичной профилактики и для больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в последние годы используются блокаторы рецепторов P2Y₁₂ – тиклопидин, клопидогрел, прасугрел и тикагрелор (см. табл. 2). Все эти препараты (классифицированные как тиенопиридины и нетиенопиридины) прямо или косвенно ингибируют аденозиндифосфатный рецептор P2Y₁₂. Несмотря на эффективность этих средств при долгосрочной терапии, начало антиагрегационного действия этих агентов может задерживаться, поскольку они медленно адсорбируются и преобразуются в активное вещество печенью. Тиенопиридины (клопидогрел и прасугрел) требуют печеночной P450-опосредованной конверсии пролекарства в его активный метаболит [34]. Тикагрелор и кангрелор являются непосредственно активными, но имеют длительное время абсорбции после перорального приема. Это отсроченное начало деятельности является большой клинической проблемой, снижая эффективность антиагрегантной терапии в краткосрочной перспективе и ухудшая прогноз.

Несмотря на то что все антитромбоцитарные препараты, по всей вероятности, влияют на структуру тромба путем косвенного воздействия на тромбоцитарное образование тромбина, АСК является уникальным антитромбоцитарным агентом, поскольку она непосредственно изменяет структуру тромба и усиливает фибринолиз, связанный частично с ацетилированием фибриногена. Это делает АСК агентом, который независимо нацелен как на клеточную, так и на белковую фазу коагуляции [35–37]. Следует отметить, что некоторые препараты в терапии СД, артериальной гипертензии и дислипидемии обладают в незначительной степени подобной активностью [38].

Антитромботическую терапию при СД можно разделить на первичную профилактику, которая включает лиц без предшествующей истории сосудистой ишемии, и вторичную профилактику – у тех, кто имел сосудистое окклю-

Рис. 2. Механизмы, связанные с гипофибринолизом при СД.

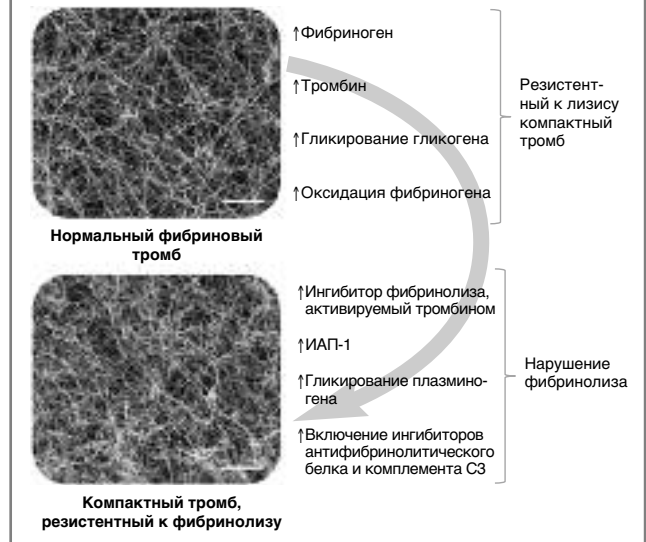
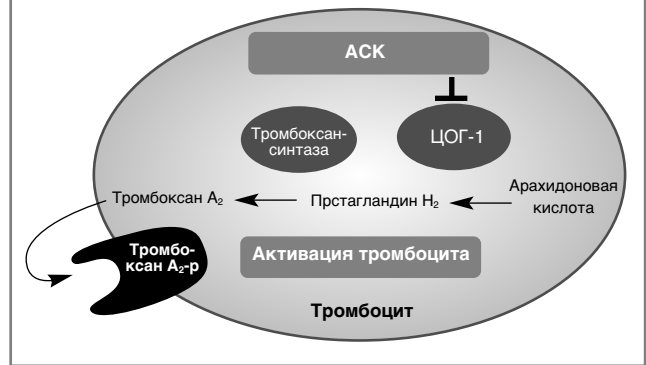


Рис. 3. Механизм действия АСК: ЦОГ-1 катализирует образование тромбоксана А₂ из арахидоновой кислоты (тромбоксан А₂ – активатор агрегации тромбоцитов).



зионное событие. До недавнего времени АСК очень широко использовалась для первичной сосудистой протекции при диабете, но имеющиеся данные показали не очень высокую активность препарата при таком подходе [39]. Поэтому, как правило, рекомендации в основном ограничивают АСК для первичной сосудистой защиты в подгруппах пациентов с СД при более высоком сосудистом риске, без четкого определения этих групп [40].

Результаты метаанализов показали, что антиагреганты (главным образом АСК) обладают протективным эффектом у пациентов с высоким риском. В частности, частота сосудистых событий снижалась с 22,3 до 18,5% в группе пациентов с СД ($p < 0,002$) и от 16,4 до 12,8% – у пациентов без СД ($p < 0,00001$). Хотя общая заболеваемость сосудистыми событиями была намного выше у пациентов с СД, эффект антиагрегантной терапии не коррелировал с наличием СД [41]. В этих исследованиях АСК была наиболее часто оцениваемым антиагрегантом при дозах от 75 до 325 мг в день. Было установлено, что низкая доза АСК (75–150 мг/сут) по меньшей мере столь же эффективна, как и более высокие суточные дозы, но, что важно, развитие геморрагических осложнений реже осложняло терапию при более низких дозах [41, 42].

Преимущества АСК у пациентов с историей или острым сосудистым событием (ИМ, инсульт) на сегодняшний день не подвергаются сомнению. Ее эффективность была впервые оценена в клинических плацебо-контролируемых исследованиях, опубликованных более 20 лет назад, с общим участием около 100 тыс. пациентов [43]. Метаанализ этих исследований четко показал преимущество АСК для вто-

Таблица 2. Базовые отечественные рекомендации по антиагрегантной терапии при ИБС и СД [30]

Антиагрегантная терапия при ИБС и СД	АСК не показана больным СД без ССЗ
	АСК в дозе 75–150 мг рекомендована для вторичной профилактики
	У больных с толерантностью к АСК рекомендуется прием клопидогрела
	У больных с ОКС рекомендуется прием блокаторов рецепторов P2Y ₁₂ (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор) в течение года. У пациентов с ОКС после чрескожного вмешательства предпочтителен прием прасугрела и тикагрелора

ричной профилактики у пациентов с высоким риском (из-за имеющегося ССЗ) [44]. Это были больные с острым ИМ или ИМ в анамнезе, инсультом или транзиторной ишемической атакой, стабильной или нестабильной стенокардией, ангиопластикой и болезнью периферических артерий. У этих пациентов назначение АСК было связано с уменьшением на 27% риска сосудистых катастроф. Однако у лиц с низким уровнем риска (первичная профилактика) АСК имела менее выраженную (10%) протекцию.

По существующей теории, более скромные профилактические эффекты АСК у больных СД с низкими кардиоваскулярными рисками по сравнению с нормогликемическими субъектами могут объясняться резистентностью к препарату. Хотя некоторые работы сообщали об отсутствии различий в чувствительности к АСК при СД (41,9%) и нормогликемическими волонтерами (43,2%) [45]. Несколько клинических исследований показало связь между резистентностью к АСК и более высоким риском повторных ишемических событий [46, 47]. Однако распространенность резистентности к АСК широко варьируется, по данным доступных исследований. Эти различия объясняются методами определения резистентности, дозой АСК и особенностью выборки пациентов. При использовании специфических для ЦОГ-1 тестов (например, определение тромбосана сыворотки или мочи, анализов с арахидоновой кислотой в качестве агониста) резистентность к АСК является редким явлением (<5% пациентов) [48, 49]. В то же время распространенность резистентности к АСК была выше, когда используемые методы не являлись специфическими для определения ЦОГ-1. Полученные в этих работах результаты вероятнее всего отражают не только степень ингибирования ЦОГ-1, а также индуцированные АСК ЦОГ-1-независимые эффекты [50]. Показано, что основной причиной резистентности к АСК при проведении специфических тестов на ЦОГ-1 является низкий комплаенс пациента [51]. Гетерогенность критериев включения в исследование является еще одним фактором, который способствует необъективной оценке эффективности АСК. В работах, показавших низкий ответ на препарат у пациентов с СД, использовались неспецифические методы ингибирования ЦОГ-1 [52, 53]. Было показано, что увеличение дозы АСК у этих больных помогает в преодолении резистентности [54]. Это согласуется с результатами субанализа исследования АСК-индуцированного тромбоцитарного эффекта (ASPECT), в котором сравнивали фармакодинамический эффект разных доз АСК у пациентов с СД и нормогликемических субъектов. Анализ показал более высокий процент резистентности к АСК в подгруппе СД с более низкой дозой (81 мг в день). Интересно, что увеличение дозы АСК (162 и 325 мг в день) значительно снижало реактивность тромбоцитов у пациентов с СД, что приводило к сравнимым показателям резистентности к АСК в обеих группах [49].

На сегодняшний день нет опубликованных исследований для оценки влияния резистентности к АСК и ее клинической эффективности у пациентов с СД и ИБС. Кроме того, в нескольких исследованиях изучались механизмы резистентности к АСК у больных СД. Среди вероятных причин была исследована гипергликемия, влияющая на взаимодействие между тромбоцитарными процессами гликирования и ацетилирования [55]. Кроме того, синтез

тромбосана А₂ усилен у пациентов с СД, а жесткий гликемический контроль приводит к снижению его концентрации [56]. То есть гипергликемия может быть причиной сниженного ответа на лечение АСК, наблюдаемого у пациентов с СД с плохим метаболическим контролем [57]. Повышенный синтез тромбосана А₂ также может быть связан с увеличением ресинтеза циркулирующих тромбоцитов при СД. Таким образом, хотя АСК может необратимо ингибировать ЦОГ-1, введение в системную циркуляцию вновь образовавшихся тромбоцитов, не попавших под воздействие АСК, сопровождается повышенной генерацией тромбосана А₂, что вызывает активацию рецептора тромбосана А₂, несмотря на ингибирование ЦОГ-1 [58].

Улучшение гликемии, как показали ученые, приводит к повышению антитромбоцитарной активности АСК в коротком периоде, но пролонгация эффекта может быть достигнута только при более частых приемах АСК. Действительно, в ряде исследований было показано, что назначение АСК 2 раза в день снижает активацию тромбоцитов, хотя масштабные результаты исследований, использующих этот режим дозирования, отсутствуют [59–61]. Возможно, публикация результатов мощных проспективных исследований, таких как ASCEND, сможет предоставить доказательную базу и способствовать разработке конкретных клинических рекомендаций для первичной профилактики ИБС при диабете [62].

Использование АСК для тотальной первичной профилактики ССЗ у пациентов с СД без учета факторов риска остается спорным. Есть обобщенные результаты исследования АСК для первичной профилактики у пациентов с СД. В общей популяции были проведены 6 исследований [63–68], в которые также вошли пациенты с СД; а 3 другие работы специально изучали больных СД [69–71]. Продолжительность исследований варьировалась от 3 до 10 лет, изучались разные дозы АСК. Диапазон базового риска ССЗ широко варьировался в разных исследованиях. Участники японского исследования JPAD были подвержены очень низкому риску (0,25% годового риска ИБС), тогда как в предыдущих исследованиях риск ИБС у контрольной группы превышал 2% в год [70].

В последние годы 7 метаанализов предоставили данные о терапии АСК у пациентов с СД [72–77]. Следует отметить, что включенные в анализ исследования были очень неоднородны по многим параметрам. В целом 7 анализов показали скромный эффект терапии АСК при статистически незначительном $\approx 10\%$ снижении риска развития инсульта и ИМ. Когда анализ охватывал общие события ССЗ (ИМ и инсульт вместе), изменения были более явными и статистически значимыми (табл. 3).

В некоторых анализах были обнаружены данные о различиях в эффективности, связанных с полом: при более значительном сокращении случаев ИБС у мужчин и более значительном сокращении инсульта у женщин [72, 76, 77]. С. Zhang и соавт. обнаружили, что для исследований с преобладанием женщин среди участников (>50%) риск ИМ составил 1,10, а риск инсульта – 0,67 при использовании АСК по сравнению с контролем [72]. Напротив, исследование с 50% и более мужчин имели относительный риск для ИБС-событий равный 0,71 и относительный риск развития инсульта – 1,05 при использовании АСК по сравне-

Таблица 3. Исследование терапии АСК у пациентов с СД для первичной профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [78]

Исследование, год	n	Все сердечно-сосудистые события		Общая смертность		Сердечно-сосудистая смертность		ИМ		Инсульт	
		АСК	контроль	АСК	контроль	АСК	контроль	АСК	контроль	АСК	контроль
PHS, 1989	533	–	–	–	–	–	–	11	26	–	–
ETDRS, 1992	3711	333	361	340	366	244	275	241	283	92	78
HOT, 1998	1501	47	54	40	36	23	26	11	18	20	22
PPP, 2003	1031	14	20	25	20	10	8	5	10	9	10
WHS, 2005	1027	51	55	–	–	–	–	36	24	15	31
POPADAD, 2008	1276	127	132	94	101	43	35	90	82	37	50
JPAD, 2008	2539	40	46	34	38	1	10	12	14	28	32

Примечание. Здесь и далее в табл. 4: PHS – Physicians' Health Study, ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, HOT – Hypertension Optimal Treatment, PPP – Primary Prevention Project, WHS – Women's Health Study, POPADAD – Prevention and Progression of Arterial Disease and Diabetes trial, JPAD – Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes.

Таблица 4. Побочное действие АСК у пациентов с СД без ССЗ [78]

Исследование, год	n	Все кровотечения		ЖКТ-кровотечения		Побочные действия со стороны ЖКТ, не связанные с геморрагиями	
		АСК	контроль	АСК	контроль	АСК	контроль
PHS, 1989	533	–	–	–	–	–	–
ETDRS, 1992	3711	37	37	–	–	–	–
HOT, 1998	1501	–	–	–	–	–	–
PPP, 2003	1031	10	1	8	1	–	–
WHS, 2005	1027	–	–	–	–	–	–
POPADAD, 2008	1276	–	–	28	31	73	94
JPAD, 2008	2539	34	10	12	4	47	4
Количество событий/число больных	–	81/3637	48/3644	48/2419	36/2427	120/1900	98/1915

нию с плацебо [72]. Риск кровотечения, по-видимому, был увеличен, но не был статистически значимым при любом метаанализе (табл. 4).

Среди 4961 пациента с СД ни в одном из 9 исследований не сообщалось об экстракраниальном кровотечении [69], а исследование АСК при диабетической ретинопатии показало, что препарат не повышает риск кровоизлияния в стекловидное тело или сетчатку [79].

В целом эти результаты показывают, что АСК очень эффективна при наличии высокого риска ССЗ (>10% за 10 лет) и безопасна, когда базовый риск ЖКТ-кровотечения не увеличен [78].

Опубликованный метаанализ как первичных, так и вторичных профилактических исследований не нашел достоверных различий в эффективности АСК при СД в зависимости от дозы [74]. Однако детальное изучение сравнительной эффективности различных суточных доз АСК у больных с высокими сердечно-сосудистыми рисками было проведено по результатам крупных (более 500 больных) плацебо-контролируемых исследований [80]. Работа показала, что пропорциональное снижение числа нежелательных сосудистых событий составило 19% при дозе АСК 500–1500 мг/сут, 26% – при дозе 160–325 мг/сут и 32% – при дозе 75–150 мг/сут (табл. 5). Снижение ежедневной дозы АСК менее 75 мг, по-видимому, сопровождается меньшим эффектом (13% снижение риска). Таким образом, оптимальной превентивной активностью обладает ежедневная доза 75–150 мг АСК.

Во всех исследованиях, сравнивающих АСК с плацебо, увеличение риска крупных кровотечений было сходным при всех суточных дозах менее 325 мг (1,7 для дозы менее 75 мг; 1,5 для дозы 75–150 мг и 1,4 для дозы 160–325 мг). Два исследования, сравнив дозы 75–325 мг/сут и менее 75 мг/сут, также не обнаружили существенной разницы в

частоте геморрагических осложнений (2,5 и 1,8% соответственно, недостоверно) [81].

Накопленная к настоящему времени доказательная база эффективности препаратов АСК без предшествующей истории ИБС у больных СД с высоким риском развития сердечно-сосудистых катастроф и низким риском кровотечения нашла отражение в утвержденных клинических рекомендациях Европы и США по первичной профилактике у больных СД (табл. 6) [80].

Современная фармакология представляет разные формы АСК: обычная АСК, кишечнорастворимая АСК (КРА) и микроинкапсулированная форма. Результаты сравнительного анализа в целом показывают хорошее ингибирование активности тромбоцитов всеми перечисленными видами АСК и хорошую переносимость всех форм. В одной из работ КРА в дозе 150 мг оказалась эффективнее, чем 75 мг АСК, в отношении антитромбоцитарной активности [87].

КРА 100 мг/сут вызывает значительно меньшее гастродуodenальное повреждение в течение 7 дней, чем та же доза простой АСК, как было показано у здоровых волонтеров. Никаких существенных различий между КРА и плацебо в этом отношении не было выявлено [88].

При анализе результатов терапии пациентов с ишемическим инсультом были выделены 2 группы: 2548 пациентов получали терапию антиагрегантами (включая обычную АСК) и 830 пациентов получали КРА в дозе 100–300 мг/сут. Около 60% больных были мужчинами, средний возраст составлял 70 лет, 85% имели ранее выявленные ССЗ. Наиболее часто КРА назначалась в дозе 100 мг/сут. Несерьезные геморрагические события были зафиксированы у 1,8% в группе с КРА и у 1,6% в группе других антиагрегантов. Повторный ишемический инсульт произошел у 1,5% пациентов в группе КРА и у 2,2% в группе альтернативной тера-

Доза АСК, мг/сут	Количество исследований	Количество сердечно-сосудистых событий/количество наблюдений, %		Процент снижения сосудистого риска
		АСК	контроль	
500–1500	34	1621/11 215 (14,5)	1930/11 236 (17,2)	19 (3)
160–325	19	1526/13 240 (11,5)	1963/13 273 (14,8)	26 (3)
75–150	12	366/3370 (10,9)	517/3406 (15,2)	32 (6)
<75	3	316/1827 (17,3)	354/1828 (19,4)	13 (8)

Организация	Рекомендации
Европейское кардиологическое общество (European Society of Cardiology, ESC) [82]	<ul style="list-style-type: none"> • Антитромбоцитарная терапия АСК может быть использована у пациентов с гипертонической болезнью без истории ССЗ при сниженной функции почек или с высоким риском ССЗ • Антитромбоцитарная терапия не рекомендуется для людей с СД, у которых нет клинических признаков атеросклеротической болезни
Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association, ADA) [83]	<ul style="list-style-type: none"> • Терапия АСК (75–162 мг/сут) рассматривается в качестве первичной профилактики у пациентов с СД 1 или СД 2 при увеличении риска ССЗ (10-летний риск составляет более 10%) • В целевую группу входят большинство мужчин старше 50 лет и женщин старше 60 лет, у которых есть как минимум один дополнительный фактор риска (семейная история ССЗ, гипертония, курение, дислипидемия или альбуминурия)
Американский колледж терапевтов (American College of Chest Physicians, CCP) [84]	<ul style="list-style-type: none"> • Больным СД в возрасте 50 лет и старше без симптоматики ССЗ показана низкая доза АСК (75–100 мг/сут)
Американская ассоциация изучения заболеваний сердца/инсульта (American Heart Association/American Stroke Association, AHA/ASA) [85]	<ul style="list-style-type: none"> • Назначение АСК рекомендуется больным с высоким кардиоваскулярным риском (10-летний риск составляет 6–10%) • АСК может быть полезна для профилактики первого инсульта среди женщин с факторами риска
Американская рабочая группа по профилактической работе (United States Preventive Services Task Force, USPSTF) [86]	<ul style="list-style-type: none"> • АСК показана мужчинам в возрасте 45–79 лет для снижения риска ИМ (с анализом риска кровотечений) • АСК показана женщинам в возрасте 55–79 лет для снижения риска ишемического инсульта (с анализом риска кровотечений)

пии. Летальный исход в группе КРА и контроле – 0,6 и 1,0% соответственно. Результаты показали, что КРА демонстрирует тенденцию улучшения отдаленных терапевтических результатов, а частота развития геморрагических осложнений была сопоставима между группой КРА и другими группами антиагрегантов [89].

Связь между временем приема КРА и вероятностью развития нежелательных желудочных осложнений была изучена в исследовании, включавшем 572 добровольцев [90]. Варьируя время приема 100 мг КРА, испытуемым проводилась гастроскопия. Кроме того, с помощью хромотографического метода проводился анализ высвобождения действующего вещества из лекарственной формы (КРА). Все пациенты наблюдались в течение 6–9 мес. Полученные результаты свидетельствуют о том, что скорость высвобождения АСК из КРА составила более 99% в течение 20–120 мин при pH>5,5. Повреждение слизистой оболочки во всех группах не носило сколь-либо серьезный характер, но было ниже в группах до и после сна, чем в группах во время и после еды ($p<0,05$). Таким образом, сделан вывод о том, что оптимальное время однократного приема таблеток КРА – до еды или перед сном из-за повышения уровня pH во время и после приема пищи [90].

Другие исследовательские работы с использованием эндоскопических методов также показали снижение повреждения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки с использованием АСК в кишечнорастворимой оболочке [91–93]. Отмечено, что КРА уменьшает эрозию гастродуоденальной зоны по сравнению с обычной формой при аналогичных сывороточных уровнях действующего вещества, подавлении сывороточного тромбосана A_2 и ингибировании синтеза простагландинов слизистой оболочки желудка.

Рандомизированное двойное слепое 12-недельное исследование показало, что частота развития нежелательных явлений при применении низких доз КРА сопоставима с плацебо и составила в группе плацебо ($n=321$) 6%, а в группе КРА ($n=387$, 81 мг/сут) – 7%, различия не были достоверны [94].

Сравнимая с плацебо частота развития нежелательных явлений при приеме КРА связана, безусловно, со специфическим покрытием, состоящим из комбинации целлюлозы, кремния и других неактивных ингредиентов. Это позволяет растворяться КРА в двенадцатиперстной кишке, а не в желудке [90], что позволяет снизить риск побочных явлений со стороны ЖКТ по сравнению с традиционными и буферизированными формами [95].

Действие АСК не ограничивается артериальной циркуляцией. Агрегация тромбоцитов является также важным стимулятором венозного тромбоза [96, 97]. Рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (WARFASA) изучило эффективность АСК в профилактике рецидивов венозного тромбоза. С участием 403 больных в течение 2 лет терапия АСК снизила частоту развития рецидива до 6,6% пациентов по сравнению с 11,2% рецидивов в контрольной группе ($p=0,02$). Другие исследования подтвердили эффективность АСК в профилактике венозного тромбоза после артропластики [98].

Кроме того, в настоящее время накапливается доказательная база использования АСК в онкологии. В метаанализе 8 исследований с суммарным участием 25 570 пациентов использование АСК значительно сократило общую заболеваемость онкопатологией, снизив риск смерти от рака на 21% [99].

В заключение следует отметить, что АСК, являясь одним из старейших лекарственных веществ, в настоящее время остается в фокусе пристального внимания исследователей и клиницистов всего мира. Как показали последние десятилетия, тактика ее применения как при ИБС и СД, так и при других состояниях и заболеваниях, является динамично развивающейся и постоянно эволюционирующей системой. Выработка стратегии назначения различных форм АСК (КРА) с учетом верифицированных рисков и разработка общепринятых критериев стратификации групп риска помогут улучшить терапевтические исходы, связанные с более широким использованием препарата.

Литература/References

- Gerstein HC: Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE. *Diabetes Med Res Rev* 2002; 18 (Suppl. 3): S82–S85.
- Gress TW, Nieto FJ, Shahar E et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med* 2000; 342 (13): 905–12.
- Bulugahapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009; 26 (2): 142–8.
- Маслова О.В., Сунцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. Сахарный диабет. 2011; 3: 6–11. / Maslova O.V., Suncov Yu.I. Epidemiologiia saharnogo diabeta i mikrososudistykh oslozhnenij. *Saharnyj diabet*. 2011; 3: 6–11. [in Russian]
- DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol* 2011; 108 (Suppl. 3): 3B–24B.
- Yde n L, Mellbin L. Glucose perturbations and cardiovascular risk: challenges and opportunities. *Diabetes Vasc Dis Res* 2012; 9: 170–6.
- Ingisser R, Cairns C, Christ M et al. Cardiac troponin: a critical review of the case for point-of-care testing in the ED. *Am J Emerg Med* 2012; 30: 1639–49.
- Selvin E, Lazo M, Chen Y et al. Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage. *Circulation* 2014; 130: 1374–82.
- Hafner SM, Lehto S, Rönnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383–93.
- Del Cañizo Gómez FJ, Moreira Andrés MN. Strict control of modifiable cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2008; 130: 641–4.
- Del Cañizo-Gómez FJ, Moreira-Andrés MN. Cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. Do we follow the guidelines? *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 65: 125–33.
- Fonseca VA. Risk factors for coronary heart disease in diabetes. *Ann Intern Med* 2000; 133: 154–6.
- Ahmed I, Goldstein BJ. Cardiovascular risk in the spectrum of type 2 diabetes mellitus. *Mt Sinai J Med* 2006; 73: 759–68.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. *The Framingham study*. *JAMA* 1979; 241: 2035–8.
- Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971–1993. *Diabetes Care* 1998; 21: 1138–45.
- Badimon L, Badimon JJ, Vilahur G et al. Pathogenesis of the acute coronary syndromes and therapeutic implications. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 225–31.
- Colwell JA. Vascular thrombosis in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1993; 42: 8–11.
- Yang F, Ye J, Pomerantz K et al. Potential modification of the UKPDS risk engine and evaluation of macrovascular event rates in controlled clinical trials. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6: 247–56.
- Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134–46.
- Wood D, De Backer G, Faergeman O et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *J Hypertens* 1998; 16: 1407–14.
- Stratmann B, Tschoepe D. Pathobiology and cell interactions of platelets in diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2005; 2: 16–23.
- Sukhija R, Aronow WS, Kakar P et al. Relation of microalbuminuria and coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006; 98: 279–81.
- Stratmann B, Tschoepe D. Atherogenesis and atherothrombosis – focus on diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 291–303.
- Kwaan HC. Changes in blood coagulation, platelet function, and plasminogen-plasmin system in diabetes. *Diabetes* 1992; 41 (Suppl. 2): 32–5.
- Olexa P, Olexová M. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), ischemic heart disease and diabetes mellitus. *Vnitr Lek* 2003; 49: 222–6.
- Fujii S, Goto D, Zaman T et al. Diminished fibrinolysis and thrombosis: clinical implications for accelerated atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 1998; 5: 76–81.
- McBane RD, Hardison RM, Sobel BE. Comparison of plasminogen activator inhibitor-1, tissue type plasminogen activator antigen, fibrinogen, and D-dimer levels in various age decades in patients with type 2 diabetes mellitus and stable coronary artery disease (from the BARI 2D trial). *Am J Cardiol* 2010; 105: 17–24.
- Kearney K, Tomlinson D, Smith K, Ajjan R. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 34.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю.Майорова. Вып. 8. М., 2017. / Algoritmy specializirovannoi medicinskoj pomoshchi bol'nym saharnym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoi, A.Yu.Maierova. Vyp. 8. M., 2017. [in Russian]
- Schrüor K. Aspirin and platelets: The antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis aspirin causes a bleeding tendency that involves inhibition of platelet function and prostaglandin biosynthesis. 1997; 23.
- Patrono C, Rocca B. Drug Insight: aspirin resistance – fact or fashion? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4 (1): 42–50.
- Russo I, Viretto M, Barale C et al. High glucose inhibits the aspirin-induced activation of the nitric oxide/cGMP/cGMP-dependent protein kinase pathway and does not affect the aspirin-induced inhibition of thromboxane synthesis in human platelets. *Diabetes* 2012; 61: 2913–21.
- Close SL. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of thienopyridines: clinically relevant? *Fundam Clin Pharmacol* 2012; 26: 19–26.
- Ajjan RA, Standeven KF, Khanbhai M et al. Effects of aspirin on clot structure and fibrinolysis using a novel in vitro cellular system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29 (5): 712–7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.183707
- Bailey MA, Aggarwal R, Bridge KI et al. Aspirin therapy is associated with less compact fibrin networks and enhanced fibrinolysis in patients with abdominal aortic aneurysm. *J Thromb Haemost* 2015; 13 (5): 795–801. DOI: 10.1111/jth.12872
- Tehrani S, Antovic A, Mobarrez F et al. High-dose aspirin is required to influence plasma fibrin network structure in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35 (2): 404–8. DOI: 10.2337/dc11-1302
- Alzahrani SH, Ajjan RA. Coagulation and fibrinolysis in diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2010; 7 (4): 260–73. DOI: 10.1177/1479164110383723
- Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Aspirin for primary prevention of cardiovascular and all-cause mortality events in diabetes: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med* 2016; 23: 579–93.
- Ryden L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the ESC and developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013; 34 (39): 3035–87.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296 (6618): 320–31.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Antiplatelet Trialists' Collaboration*. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–60.
- Tasdemir E, Toptas T, Demir C et al. Aspirin resistance in patients with type II diabetes mellitus. *Ups J Med Sci* 2014; 119 (1): 25–31.
- Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1593–9.
- Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 195–8.
- Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J et al. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation* 2007; 115: 3156–64.
- Frelinger AL 3rd, Furman MI, Linden MD et al. Residual arachidonic acid-induced platelet activation via an adenosine diphosphate-dependent but cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 independent pathway: a 700-patient study of aspirin resistance. *Circulation* 2006; 113: 2888–96.
- Angiolillo DJ. Variability in responsiveness to oral antiplatelet therapy. *Am J Cardiol* 2009; 103 (Suppl.): 27A–34A.
- Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW et al. Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis Haemostasis; Working Group on Aspirin Resistance. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1309–11.
- Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes* 2005; 54: 2430–5.
- Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E et al. Influence of aspirin resistance on platelet function profiles in patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97: 38–43.

54. DiChiara J, Bliden KP, Tantry US et al. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Diabetes* 2007; 56: 3014–9.
55. Watala C, Pluta J, Golanski J et al. Increased protein glycation in diabetes mellitus is associated with decreased aspirin-mediated protein acetylation and reduced sensitivity of blood platelets to aspirin. *J Mol Med* 2005; 83: 148–58.
56. Davm G, Catalano I, Averna M et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 322: 1769–74.
57. Watala C, Golanski J, Pluta J et al. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin): its relation to metabolic control. *Thromb Res* 2004; 113: 101–13.
58. DiMinno G, Silver MJ, Cerbone AM, Murphy S. Trial of repeated lowdose aspirin in diabetic angiopathy. *Blood* 1986; 68: 886–91.
59. Capodanno D, Patel A, Dharmashankar K et al. Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4 (2): 180–7.
60. Dillinger JG, Drissa A, Sideris G et al. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2012; 164 (4): 600.
61. Rocca B, Santilli F, Pitocco D et al. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. *J Thromb Haemost* 2012; 10 (7): 1220–30.
62. Fox CS, Golden SH, Anderson C et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38 (9): 1777–803.
63. Peto R, Gray R, Collins R et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 313–6.
64. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129–35.
65. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC et al. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 3264–72.
66. Ridker PM, Cook NR, Lee IM et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293–304.
67. The Medical Research Council's General Practice Research Framework Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351: 233–41.
68. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al; HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
69. ETDRS Investigators Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992; 268: 1292–300.
70. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T et al; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial (published corrections appear in *JAMA* 2009; 301: 1882 and *JAMA* 2012; 308: 1861). *JAMA* 2008; 300: 2134–41.
71. Belch J, MacCuish A, Campbell I et al; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: a1840.
72. Zhang C, Sun A, Zhang P et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 211–8.
73. Younis N, Williams S, Ammorio B, Soran H. Role of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1459–66.
74. Simpson SH, Gamble JM, Mereu L, Chambers T. Effect of aspirin dose on mortality and cardiovascular events in people with diabetes: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2011; 26: 1336–44.
75. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010; 121: 2694–701.
76. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b4531.
77. Calvin AD, Aggarwal NR, Murad MH et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 2300–6.
78. Butalia S, Leung AA, Ghali WA, Rabi DM. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 25.
79. Chew EY, Klein ML, Murphy RP et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Effects of aspirin on vitreous/preretinal hemorrhage in patients with diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 52–5.
80. Brotons C, Benamouzig R, Filipiak K et al. A Systematic Review of Aspirin in Primary Prevention: Is It Time for a New Approach? *Am J Cardiovasc Drugs* 2015; 15: 113–33.
81. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
82. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version, 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 2012 (33): 1635–701.
83. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes, 2013. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl. 1): S11–66.
84. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141: e637S–68S.
85. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 517–84.
86. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 150: 396–404.
87. Brown N, May JA, Wilcox RG et al. Comparison of antiplatelet activity of microencapsulated aspirin 162.5 mg (Caspac XL), with enteric coated aspirin 75 mg and 150 mg in patients with atherosclerosis. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48 (1): 57–62.
88. Dammann HG, Burkhardt F, Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastro-duodenal mucosal lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1109–14.
89. Takahashi S, Mizuno O, Sakaguchi T et al. Enteric-coated aspirin versus other antiplatelet drugs in acute non-cardioembolic ischemic stroke: post-marketing study in Japan. *Adv Ther* 2014; 31: 118–29.
90. Guo W, Lu W, Xu Y et al. Relationship between Adverse Gastric Reactions and the Timing of Enteric-Coated Aspirin Administration. *Clin Drug Investig* 2017; 37 (2): 187–93.
91. Hotiezer JW, Silviso GR, Burks M, Ivey KJ. Comparison of the effects of regular and enteric-coated aspirin on gastro-duodenal mucosa of man. *Lancet* 1980; 2: 609–12.
92. Lanza FL, Royer GL, Nelson RS. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. *N Engl J Med* 1980; 304: 136–7.
93. Hawthorne AB, Mahida YR, Cole AT, Hawkey CJ. Aspirin-induced gastric mucosal damage. Prevention by enteric coating and relation to prostaglandin synthesis. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 77–83.
94. Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin – what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 897–908.
95. Rodríguez L, Hernández-Díaz S, Abajo F. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: Systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52 (5): 563–71.
96. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA et al. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl. 2): 89S–119S.
97. Loll PJ, Picot D, Garavito RM. The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H2 synthase. *Nat Struct Biol* 1995; 2: 637–43.
98. Becattini C, Agnelli G, Schenone A et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1959–67.
99. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 31–41.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Новиков Владимир Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: endo@smolgtmu.ru

Новиков Кирилл Юрьевич – ассистент каф. эндокринологии ФГБОУ ВО СГМУ

Новые технологии в управлении сахарным диабетом: от теории – к практике

И.А.Барсуков[✉], А.А.Демина

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского». 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

[✉]palantirr@inbox.ru

На сегодняшний день сахарный диабет является одной из наиболее приоритетных медико-социальных проблем. Стремительно возросшая в течение последних 20 лет заболеваемость сахарным диабетом требует активной разработки не только новых способов лечения, но и диагностики данного заболевания. Арсенал врачей-эндокринологов постоянно пополняется методами контроля уровня гликемии: новыми, улучшенными глюкометрами, а также системами непрерывного мониторинга гликемии. Учитывая, что от точности измерения зависит подбор терапии и, следовательно, уровень компенсации углеводного обмена, крайне важно, чтобы используемый пациентом глюкометр соответствовал всем необходимым стандартам. Наиболее перспективным методом лечения является инсулинотерапия посредством инсулиновой помпы, эффективность которой неоднократно была подтверждена в клинических исследованиях.

Ключевые слова: глюкометр, инсулиновая помпа, самоконтроль гликемии, непрерывное мониторирование гликемии.

Для цитирования: Барсуков И.А., Демина А.А. Новые технологии в управлении сахарным диабетом: от теории – к практике. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 24–28. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.24-28

Review

New technologies in diabetes mellitus management: from theory to practice

I.A.Barsukov[✉], A.A.Demina

M.F.Vladimirskiy Moscow Regional Clinical Institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2

[✉]palantirr@inbox.ru

Abstract

At present time diabetes mellitus is one of the top-priority medical and social problems. The increased over the past 20 years diabetes mellitus incidence requires development not only of new treatment strategies but also of diagnostic methods. The number of endocrinologists' methods of glucose control constantly increases with new ones: new upgraded glucometers and continuous glucose monitoring systems. Considering that the measurement accuracy defines therapy choice and, therefore, degree of compensation of carbohydrate metabolism, it is quite important that patients' glucometers match the required standards. Insulin therapy with insulin pump is one of the most perspective treatment methods, its effectiveness has been repeatedly confirmed in clinical trials.

Key words: glucometer, insulin pump, self-monitoring of blood glucose, continuous glucose monitoring.

For citation: Barsukov I.A., Demina A.A. New technologies in diabetes mellitus management: from theory to practice. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 24–28. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.24-28

Эпидемиология сахарного диабета и ранних нарушений углеводного обмена

Сахарный диабет (СД) по праву можно назвать эпидемией XXI в. Это заболевание, которое в отсутствие должного контроля приводит к ранней инвалидизации,кратно увеличивая риск преждевременной гибели больного, является серьезной социально-экономической проблемой. Рост распространенности диабетом превышает прогнозы экспертов. Так, число больных, страдающих СД, возросло со 108 млн в 1980 г. до 422 млн в 2014 г., в то время как по прогнозам экспертов Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) такое число больных ожидалось не ранее 2030 г. Согласно последним расчетам в 2035 г. СД будут болеть 592 млн человек, т.е. каждый 10-й житель планеты. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения к 2030 г. СД будет занимать 7-е место среди причин смертности [1].

В России динамика распространенности СД совпадает с мировыми тенденциями. Так, согласно Государственному регистру больных СД на январь 2015 г. зарегистрированы 4,094 млн больных СД, что составляет 2,8% населения.

Известно, что в 46,3% случаев СД протекает скрыто. С учетом специфики заболевания, это касается в основном СД типа 2 (СД 2). Так, по данным Американской диабетологической ассоциации, регистрируемая распространенность СД 2 в несколько раз ниже, чем истинная [2]. Отметим также, что в среднем время от дебюта заболевания до

его выявления может составлять 7–12 лет [3], при этом примерно у 50% больных СД 2 к моменту установления диагноза уже выявляются осложнения заболевания [4]. Не менее значимым является и то, что с 1990-х годов отмечается неуклонный рост заболеваемости СД 2 среди детей и подростков разных стран, хотя раньше в этой группе населения преобладающим считался СД типа 1 (СД 1). Подобная тенденция связана, прежде всего, с катастрофическим ростом распространенности ожирения среди лиц до 18 лет.

Одновременно с ростом заболеваемости СД значительно увеличилось и число людей с ранними нарушениями углеводного обмена (РНУО), такими как нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенная гликемия натощак (НГН), а также их сочетание (НТГ+НГН) [5]. В некоторых работах подобные нарушения объединяются общим термином «предиабет», что отражает их неблагоприятную прогностическую направленность [3]. По прогнозам экспертов IDF, к 2030 г. число людей, страдающих РНУО, будет составлять 398 млн человек, при этом 1/3 из них будут составлять люди в возрасте от 20 до 39 лет. Согласно данным популяционного исследования, проведенного в Московской области, распространенность впервые выявленного СД 2 составила 7,2%, НТГ – 5,1%, НГН – 8,8%, а сочетания НТГ+НГН – 3,8% (рис. 1). Иными словами, суммарная распространенность впервые выявленных РНУО по данным скрининга составила 24,9% [6].

Изменения доз инсулина, уровня HbA _{1c} и количества гипогликемических реакций до и через 12 мес после установки помпы			
Показатель	Исходно	Через 12 мес после установки помпы	p
Суточная доза инсулина [SD]	51,5 [40,0–69,0]	39,0 [30,0–50,0]	0,002
Количество гипогликемий (в неделю) ± SD	2,2±1,8	1,4±2,1	0,024
HbA _{1c} , % [SD]	7,9 [6,9–8,9]	6,9 [6,3–8,2]	0,008

Примечание. SD – стандартное отклонение.

Значительное увеличение заболеваемости СД и РНУО привело к тому, что приоритетом первого порядка национальных систем здравоохранения всех без исключения стран мира стала разработка не только новых способов лечения и контроля СД, но и его профилактики.

Новое в лечении сахарного диабета

На сегодняшний день инсулиноterapia с помощью носимых дозаторов инсулина (инсулиновых помп) в сочетании с непрерывным мониторингом гликемии (НМГ) является наиболее прогрессивным методом ведения как пациентов с СД 1, так и нуждающихся в интенсифицированной инсулинотерапии пациентов с СД 2 [7]. За последние десятилетия этот способ подачи инсулина не только улучшился в техническом плане, но и стал более доступным [8]. Частота использования помповой инсулинотерапии неуклонно растет, и, по последним данным, в России в 2015 г. более 15 тыс. пациентов использовали этот метод лечения диабета. При этом относительно высокая цена подобных устройств компенсируется улучшением не только углеводного обмена [9, 10], но и качества жизни [11]. Экономические же преимущества лучшего контроля СД многократно доказаны и неоспоримы, так как лечение тяжелых осложнений диабета обходится в сотни раз дороже любых расходов, направленных на их профилактику [12].

Помповая инсулиноterapia является методом выбора как для групп пациентов с СД, нуждающихся в строгом контроле гликемии (беременных женщин и планирующих беременность, находящихся на программном гемодиализе, имеющих низкую чувствительность к гипогликемическим реакциям и пр.), так и для молодых пациентов, которые придерживаются активного образа жизни и корректируют инсулиноterapia соотносно своим потребностям. Очевидно, что помповая инсулиноterapia у пациентов, ведущих активный образ жизни, имеет существенные преимущества перед режимом множественных инъекций и позволяет точнее корректировать количество поступающего в организм инсулина, добиваясь тем самым лучшей компенсации углеводного обмена. Тем не менее до сих пор остро стоит вопрос о способах предотвращения гипогликемических реакций в ответ на физическую нагрузку, а рекомендации по коррекции инсулинотерапии носят лишь общий

характер [13]. Как правило, в случае инсулинотерапии посредством шприц-ручек специалисты рекомендуют либо прием дополнительного количества углеводов, либо снижение дозы инсулина перед приемом пищи [13, 14]. Особенностью инсулиновой помпы является то, что дозу циркулирующего в организме инсулина можно уменьшить сразу же путем снижения базальной скорости подачи инсулина, при условии, что физическая нагрузка возникает вне приема пищи, либо базального и болюсного режимов, когда физическая активность имеет место в течение 90–120 мин после еды. Тем не менее адекватные схемы коррекции поступающего в организм инсулина до сих пор являются предметом дискуссий.

На сегодняшний день на базе отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского» накоплен значительный практический опыт перевода пациентов с режима многократных инъекций на инсулиноterapia посредством инсулиновой помпы. В период с 2015 по 2017 г. 430 пациентам с СД 1 и СД 2, находящимся на интенсифицированной схеме инсулинотерапии, был установлен носимый дозатор инсулина совместно с устройством, обеспечивающим непрерывное мониторирование уровня глюкозы [15]. Всем пациентам исходно проводился расчет базальной скорости подачи инсулина согласно модифицированному протоколу Бодэ с учетом исходного уровня компенсации углеводного обмена и состояния глазного дна.

Несмотря на то что адекватно подобранная базальная скорость подачи инсулина является основой успешного достижения целевых показателей углеводного обмена на помповой инсулинотерапии, на сегодняшний день не существует ни единого общепризнанного способа подачи базального инсулина, ни метода расчета дозы инсулина на старте непрерывного подкожного введения у взрослых. Ряд авторов предлагают рассчитывать базальную скорость подачи инсулина, уменьшая суточную инъекционную дозу на 10–30% либо равномерно распределяя исходную дозу инсулина продленного действия на 24-часовой промежуток (так называемая фиксированная базальная скорость, или монорежим – flat basal rate).

Еще одним способом перевода пациентов на непрерывное подкожное введение инсулина является распределение базальной скорости с учетом циркадных ритмов секреции инсулина, что стало возможным с появлением так называемой Шкалы Реннера [13]. Несмотря на большое количество существующих вариантов распределения базальной скорости подачи инсулина в течение суток у взрослых на старте помповой инсулинотерапии, крайне мало исследований, которые бы изучали их эффективность и безопасность в сопоставительном аспекте, поэтому ряд авторов разрабатывают собственные модели расчета суточной дозы инсулина и схемы подачи инсулина при переводе пациентов на непрерывное подкожное введение [16].

На базе отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского» проводится сравнительный анализ 2 видов распределения базальной скорости подачи инсулина: монорежима и циркадного режима. Согласно предварительным данным количество гипогликемических реакций, зафиксированных при помощи глюкометра и в ходе НМГ, в первые 2 сут

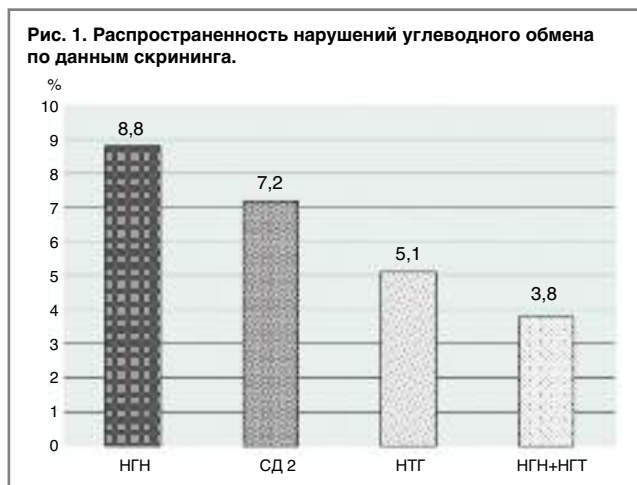


Рис. 2. Данные НМГ пациента П. до перевода на помповую инсулинотерапию и через 12 мес после.



помповой инсулинотерапии было сопоставимо в обоих видах, однако необходимы дальнейшие исследования.

Всем пациентам проводится клиническая оценка результата перевода на помповую инсулинотерапию, согласно которой через 12 мес отмечались следующие клинически значимые изменения (см. таблицу):

- снижение суточной дозы инсулина (в среднем на 24,3%, $p=0,002$);
- снижение уровня гликированного гемоглобина – HbA_{1c} (в среднем на 1,0%, $p=0,008$);
- тенденция к уменьшению количества зафиксированных глюкометром гипогликемических реакций ($2,2 \pm 1,8$ в неделю vs $1,4 \pm 2,1$ в неделю, $p=0,024$).

Кроме того, по данным НМГ, проводимого пациентам исходно и через 6–10 мес после установки инсулиновой помпы, отмечалась значимая тенденция к улучшению показателей углеводного обмена, что наглядно продемонстрировано на рис. 2.

Несмотря на очевидные преимущества помповой инсулинотерапии перед режимом множественных инъекций в плане как удобства использования, так и достижения целевых показателей углеводного обмена, носимый дозатор инсулина нуждается в тщательной калибровке базальной скорости подачи инсулина, а в некоторых случаях и коррекции углеводного коэффициента, что невозможно сделать без регулярного самоконтроля уровня глюкозы крови.

Регулярный контроль уровня глюкозы крови при сахарном диабете

Арсенал врачей-эндокринологов постоянно пополняется методами контроля уровня гликемии: новыми, улучшенными глюкометрами, а также системами НМГ. При этом крайне важным является обучение пациента правилам самостоятельного контроля уровня глюкозы крови и разъяснение ему необходимости ведения дневника самоконтроля. Согласно современным клиническим рекомендациям по лечению и ведению пациента с СД 1 и 2 для достижения целевых показателей углеводного обмена необходим обязательный контроль уровня глюкозы крови с заполнением дневника самоконтроля [13, 14].

Регулярный самоконтроль уровня глюкозы крови позволяет не только достичь целевых показателей гликемии, но и предотвратить и/или подтвердить развитие гипогликемических реакций, а также индивидуализировать сахароснижающую терапию, адаптировав ее к стилю жизни больного. Таким образом, каждый пациент с СД должен

иметь при себе индивидуальный прибор для самоконтроля уровня глюкозы крови. Беседа с пациентом о правилах самоконтроля уровня гликемии должна входить в план индивидуального обучения и проводиться сразу после установки диагноза. Согласно современным алгоритмам по лечению СД частота самоконтроля должна быть индивидуализирована с учетом вида сахароснижающей терапии [14].

Как правило, измерение уровня глюкозы крови необходимо проводить перед основными приемами пищи и перед сном. В некоторых случаях пациенту также может потребоваться оценка уровня глюкозы крови через 2 ч после приема пищи и при внезапном изменении самочувствия и/или появлении симптомов гипогликемии. Помимо этого рекомендуется дополнительный самоконтроль в следующих случаях:

- острые заболевания (или обострение хронических), стрессовая ситуация;
- изменения в терапии;
- эпизоды бессимптомной гипогликемии в анамнезе;
- повышение уровня HbA_{1c};
- физические нагрузки;
- беременность.

К примеру, согласно клиническим рекомендациям с целью минимизации риска осложнений беременным с СД рекомендовано проводить дополнительные измерения уровня гликемии в течение дня [14]. Кроме стандартных точек тестирования также проводится контроль глюкозы крови через 1 ч после приема пищи, а иногда в ночное время (в 3 ч ночи) и ранние утренние часы (в 6 ч утра).

Частоту самоконтроля для каждого конкретного пациента определяет врач, основываясь на возрасте пациента, сопутствующих поздних осложнениях СД, частоте гипогликемических реакций, в связи с чем частота самоконтроля может варьировать в довольно широких пределах. Однако существуют общие рекомендации IDF, классифицирующие частоту самоконтроля в зависимости от вида терапии, используемой пациентом.

Высокая частота тестирования необходима для достижения целевых показателей углеводного обмена у больных СД 1 и больных СД 2, получающих интенсифицированную схему инсулинотерапии. При этом самоконтроль гликемии проводится:

- ежедневно перед основными приемами пищи, через 2 ч после еды и перед сном;
- в некоторых случаях дополнительное измерение в 3 ч ночи.

Средняя частота тестирования необходима для достижения целевых показателей гликемии у больных СД 2, находящихся на пероральной сахароснижающей терапии и/или терапии инсулинами продленного действия. В данном случае самоконтроль гликемии рекомендовано проводить:

- 2 раза в день;
- 4–7 раз в неделю.

Низкая частота самоконтроля предполагает измерение уровня глюкозы крови 1–4 раза в неделю и показана больным СД 2 с целевыми показателями гликемии, лечение которых сопряжено с низким риском развития гипогликемий, а именно:

- диетотерапия + физическая нагрузка;
- пероральная сахароснижающая терапия (бигуаниды, глитазоны, аналоги глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа, ингибиторы SGLT2).

Для пациентов с СД существует еще один способ самоконтроля – при помощи системы НМГ (Continuous Glucose Monitoring System, CGMS). Особенности данного метода является высокое число измерений в сутки (до 288 раз), что позволяет выстраивать непрерывную гликемическую кривую на основе полученных данных. Возможность же получать информацию о гликемии «в реальном времени», в частности, о скорости и направлении ее изменения, имеет свои преимущества, так как позволяет информировать больного СД о тенденции к повышению или снижению уровня глюкозы крови [17]. Данный метод показан в первую очередь больным СД 1 с нестабильным уровнем гликемии (склонностью к гипо- или гипергликемии), а также в тех случаях, когда необходимо сравнить разные сахароснижающие препараты и кардинальное изменение схемы инсулинотерапии. Если же целью НМГ является только оценка среднего уровня гликемии в течение суток, то его вполне может заменить тщательный самоконтроль гликемии при помощи глюкометра [18].

Особенности современных глюкометров

Как уже было сказано, результаты самоконтроля уровня глюкозы крови играют важную роль в оценке компенсации углеводного обмена и принятии решения о коррекции терапии, что ведет к необходимости создания максимально точных приборов для измерения уровня глюкозы крови. На сегодняшний день существует большое количество глюкометров, различающихся рядом принципиально важных свойств.

При оценке приемлемого диапазона отклонений эксперты ориентируются на стандарты Международной организации по стандартизации (International Organization for Standardization, ISO). Считается, что 95% измеренных значений глюкозы должно находиться в пределах $\pm 0,83$ ммоль/л (± 15 мг/дл) при концентрации глюкозы $< 5,55$ ммоль/л (< 100 мг/дл) и в пределах $\pm 15\%$ при концентрации глюкозы $5,55$ ммоль/л (100 мг/дл) [4]. Так, в исследовании N.Dunne и соавт. был проведен сравнительный анализ точности глюкометра Контур Плюс и четырех других глюкометров разных производителей. Из всех исследуемых приборов отклонение от референсного значения показаний (оценка по MARD) у глюкометра Контур Плюс было статистически значимо меньше в сравнении с другими глюкометрами [19].

В глюкометрах последнего поколения принято обходиться без процесса кодирования в начале использования каждой новой упаковки тест-полосок. Особенность этой технологии, изначально разработанной компанией Bayer, заключается в автоматическом распознавании глюкометром каждой тест-полоски, что не требует дополнительного кодирования. Это крайне важно для пользователей не только удобством и экономией времени, но и снижением количества ошибок в подборе доз как пероральных саха-

роснижающих препаратов, так и инсулинов. Согласно проведенным исследованиям, в среднем количество ошибок в значениях гликемии, допускаемых при неверном кодировании, может составлять более 43%, что может привести к неверному расчету дозы вводимого инсулина (от 1 до 3 ЕД и более) [20]. Стоит отметить также и новый патентованный медиатор, который содержится в тест-полосках глюкометра Контур Плюс. Он позволяет получать точные результаты даже при низкой концентрации глюкозы. Используемый там фермент ФАД-ГДГ устойчив к воздействию многих распространенных веществ, влияющих на точность измерения, таких как витамин С, парацетамол, мочевая кислота, мальтоза и лактоза и прочие, что особенно важно для некоторых групп пациентов. Так, подавление взаимодействия с лактозой и мальтозой повышает надежность измерений гликемии у больных на заместительной почечной терапии и позволяет применять прибор для исследования уровня глюкозы крови у новорожденных детей после первого дня жизни. Также предусмотрена автоматическая коррекция результата с учетом уровня гематокрита в диапазоне от 0 до 70%.

С учетом полноценного и разнообразного образа жизни современного пациента с диабетом важна возможность точного и безопасного измерения уровня глюкозы в разных условиях. Например, глюкометр Контур Плюс может использоваться в разных климатических условиях и при температурном диапазоне от 5 до 45°C. Важно также и то, что ни влажность (приемлемый диапазон составляет от 10 до 93%), ни высота над уровнем моря (в пределах 6300 м) не влияют на результаты. Небольшие габариты и большой объем памяти данного глюкометра (до 480 измерений) имеют свои преимущества среди пожилых и слабовидящих пациентов. Для групп пациентов, нуждающихся в частом самоконтроле уровня глюкозы крови (беременные женщины, дети и пр.), крайне важна технология «капиллярного всасывания» крови, которая позволяет использовать небольшой объем крови (около 0,6 мкл) для получения результата. Отметим, что большинство современных приборов для самоконтроля гликемии калиброваны по плазме крови.

Факторы, влияющие на результат

При оценке уровня глюкозы крови по данным дневника самоконтроля пациента важно помнить о ряде факторов, которые могут повлиять на результат [2]. К ним относятся:

- прием алкоголя (может снизить уровень гликемии через несколько часов после приема);
- время, прошедшее после последнего приема пищи;
- стресс, физическая нагрузка, некоторые лекарственные препараты;
- место забора капиллярной крови.

Разница между уровнями глюкозы крови, взятой из пальца и из предплечья, может достигать 30%. Это объясняется тем, что скорость кровотока в пальце выше, чем в предплечье. Капиллярная кровь, взятая из пальца, лучше коррелирует с артериальной кровью, и, в случае быстрого изменения концентрации глюкозы, капиллярная кровь из предплечья будет иметь показатели с задержкой приблизительно в 30 мин [21].

Заключение

На сегодняшний день СД, бесспорно, является одной из наиболее приоритетных медико-социальных проблем. Стремительно возросшая в течение последних 20 лет заболеваемость СД требует активной разработки не только новых способов лечения, но и диагностики данного заболевания. Наиболее перспективным методом лечения является инсулинотерапия посредством инсулиновой помпы, эффективность которой неоднократно была подтверждена в клинических исследованиях.

Разработано также и большое количество способов контроля уровня гликемии. Тем не менее измерение гликемии при помощи глюкометра было и остается наиболее распространенным из них. Учитывая, что от точности измерения зависит подбор терапии и, следовательно, уровень компенсации углеводного обмена, крайне важно, чтобы используемый пациентом глюкометр соответствовал всем необходимым стандартам.

Литература/References

1. Глобальный доклад по диабету. ВОЗ, 2016. / Global'nyi doklad po diabetu. VOZ, 2016. [in Russian]
2. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 4th Edition. Editors Burtis and Ashwood. W.B. Saunders Company, 1996; p. 43–52.
3. Diabetes Association. Diabetes and classification of diabetes mellitus. Diabetes care 2004; 27 (Suppl. 1): S5–S10.
4. Тест-системы для диагностики in vitro. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета [Электронный ресурс]: ГОСТ Р ИСО 15197-2015. Введ. 2016-06-01. <http://docs.cntd.ru/document/1200120137>. (Дата обращения 17.10.2017) / Test-sistemy dlia diagnostiki in vitro. Trebovaniia k sistemam monitoringa gliukozy v krovi dlia samokontroliia pri lechenii sakharnogo diabeta [Elektronnyi resurs]: GOST R ISO 15197-2015. Vved. 2016-06-01. <http://docs.cntd.ru/document/1200120137>. (Data obrashcheniia 17.10.2017) [in Russian]
5. Wahl PW, Savage PJ, Psaty BM et al. Diabetes in older adults: comparison of 1997 American Diabetes Association classification of diabetes mellitus with 1985 WHO classification. Lancet 1998; 352: 1012–15.
6. Древал А.В., Мисникова И.В., Барсуков И.А. и др. Распространенность сахарного диабета 2 типа и ранних нарушений углеводного обмена среди взрослого населения Московской области. Ожирение и метаболизм. 2008; 2 (15): 11–6. / Dreval A.V., Misnikova I.V., Barsukov I.A. i dr. Rasprostranennost' sakharnogo diabeta 2 tipa i rannikh narushenii uglevodnogo obmena sredi vzoslogo naseleniia Moskovskoi oblasti. Ozhirenie i metabolism. 2008; 2 (15): 11–6. [in Russian]
7. Сахарный диабет 1 типа: реалии и перспективы. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. М.: Мед. информ. агентство, 2016; с. 380–93. / Sakharnyi diabet 1 tipa: realii i perspektivy. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoi. M.: Med. inform. agentstvo, 2016; s. 380–93. [in Russian]
8. Pickup JC, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years. Diabetes Care 2002; 25: 593–8.
9. Bode BW, Sabbah HT, Gross TM et al. Diabetes management in the new millennium using insulin pump therapy. Diabetes Metab Res Rev 2002; 18 (Suppl. 1): S14–20.
10. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes. BMJ 2002; 324: 705–8.
11. Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R et al. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life. Diabet Med 2006; 23: 141–7.
12. Rodrigues AS, Reid HA, Ismail K et al. Indications and efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy in Type 1 diabetes mellitus: a clinical audit in a specialist service. Diabet Med 2005; 22 (7): 842–9.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017. Diabetes Care 2017; 40 (Suppl. 1): S1–S2.
14. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю. Майорова. Вып. 8. М.: УП Принт, 2017. / Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoi, A.Yu. Maiorova. Vyp. 8. M.: UP Print, 2017. [in Russian]
15. Древал А.В., Барсуков И.А., Шестакова Т.П. и др. Помповая инсулинотерапия и непрерывное мониторирование гликемии: опыт клинической практики в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи. РМЖ. 2017; 1: 3–8. / Dreval A.V., Barsukov I.A., Shestakova T.P. i dr. Pompovaia insulinoterapiia i nepreryvnoe monitorirovanie glikemii: opyt klinicheskoi praktiki v ramkakh okazaniia vysokotekhnologichnoi meditsinskoi pomoshchi. RMZh. 2017; 1: 3–8. [in Russian]
16. Walsh J et al. Guidelines for insulin dosing in continuous subcutaneous insulin infusion using new formulas from a retrospective study of individuals with optimal glucose levels. J Diabetes Sci Technol 2010; 4: 1174–81.
17. Klonoff DC. Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. Diabetes Care 2005; 28: 1231–9.
18. Древал О.А. Непрерывное мониторирование гликемии в оценке эффективности лечения сахарного диабета. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. / Dreval O.A. Nepreryvnoe monitorirovanie glikemii v otsenke effektivnosti lecheniia sakharnogo diabeta. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2013. [in Russian]
19. Dunne N., Viggiani M.T. Accuracy Evaluation of CONTOUR_PLUS Compared With Four Blood Glucose Monitoring Systems. Diabetes Ther 2015; 6: 377–88.
20. Baum JM et al. Improving the Quality of Self-Monitoring Blood Glucose Measurement: A Study in Reducing Calibration Errors. Diab Tech Ther 2006; 8 (3): 347–57.
21. Koschinsky T et al. Glucose monitoring at the arm – Risky delays of hypoglycemia and hyperglycemia detection. Diabetes Care 2002; 25: 956–60.
22. Engelgau MM, Narayan V, Herman W. Screening for type 2 diabetes. Diabetes care 2000; 23 (10): 1563–80.
23. Lawrence J, Robinson A. Screening for diabetes in general practice. Prev Cardiol 2003; 6 (2): 78–84.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Барсуков Илья Алексеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: palantir@inbox.ru
Демина Анна Александровна – аспирант каф. эндокринологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: annagalitskova@gmail.com

Туберкулез легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных сахарным диабетом

О.Г.Комиссарова^{1,2}, Р.Ю.Абдуллаев^{✉1}, С.В.Алешина¹, В.В.Романов¹

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». 107564, Россия, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉rizvan0403@yandex.ru

Цель исследования. Изучение особенностей клинических проявлений и эффективности лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя (*Mycobacterium tuberculosis*) у больных с разными типами сахарного диабета (СД).

Материалы и методы. Обследованы 66 пациентов с туберкулезом легких в сочетании с СД типа 1 (СД 1) и 48 пациентов с туберкулезом легких и сопутствующим СД типа 2 (СД 2).

Результаты и выводы. Установлено, что у больных СД 1 туберкулез с МЛУ возбудителя чаще наблюдался у мужчин в возрасте до 40 лет в виде инфильтративного туберкулеза легких с наличием распада в легочной ткани размером до 2 см в диаметре, бактериовыделением и резко выраженной интоксикацией. У больных СД 2 туберкулез с МЛУ чаще наблюдался у мужчин в возрасте старше 40 лет в виде фиброзно-кавернозного туберкулеза с наличием распада в легочной ткани размером более 2 см в диаметре, бактериовыделением и умеренно выраженной интоксикацией. Эффективность комплексного лечения по прекращению бактериовыделения в сравниваемых группах достоверно не различалась и составила 71,2 и 64,7% соответственно. Однако по закрытию каверн в легком лечение было более эффективным у больных СД 1, что, вероятно, обусловлено особенностями туберкулезного процесса у данной категории больных.

Ключевые слова: туберкулез легких, множественная лекарственная устойчивость, сахарный диабет.

Для цитирования: Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Алешина С.В., Романов В.В. Туберкулез легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных сахарным диабетом. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 29–32. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.29-32

Original research

Pulmonary tuberculosis with multiple drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with diabetes mellitus

O.G. Komissarova^{1,2}, R.Yu. Abdullaev^{✉1}, S.V. Aleshina¹, V.V. Romanov¹

¹Central Research Institute of Tuberculosis. 107564, Russian Federation, Moscow, ul. Yauzskaya alleya, d. 2;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

✉rizvan0403@yandex.ru

Abstract

Aim. The aim of the study was to study the clinical manifestations and effectiveness of treatment of pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant (MDR) *Mycobacterium tuberculosis* in patients with different types of diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. 66 patients with pulmonary tuberculosis combined with type 1 diabetes mellitus and 48 patients with pulmonary tuberculosis combined with type 2 diabetes were examined.

Results and conclusions. It was found that in patients with type 1 DM, MDR tuberculosis was more often observed in men under 40 years of age, in the form of infiltrative pulmonary tuberculosis with the presence of destruction in lung tissue up to 2 cm in diameter with positive sputum and acute intoxication. In patients with type 2 DM, MDR tuberculosis was more often observed in men over the age of 40 in the form of fibrous-cavernous tuberculosis with the presence of destruction in lung tissue larger than 2 cm in diameter, with positive sputum and moderately severe intoxication. The effectiveness of treatment for negativation sputum in the compared groups did not differ significantly and amounted to 71.2% and 64.7% respectively. However, to close the caverns in the lung, the treatment was more effective in patients with type 1 diabetes, which is probably due to the peculiarities of the tuberculosis process in this category of patients.

Key words: pulmonary tuberculosis, multiple drug resistance, diabetes mellitus.

For citation: Komissarova O.G., Abdullaev R. Yu., Aleshina S.V., Romanov V.V. Pulmonary tuberculosis with multiple drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with diabetes mellitus. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 29–32. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.29-32

Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом (СД) является актуальной проблемой современной фтизиатрии. Объективными предпосылками этого являются как увеличение числа больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя (*Mycobacterium tuberculosis* – МБТ), так и неуклонный рост распространенности СД.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2017 г. в мире были зарегистрированы 600 тыс. больных с МЛУ МБТ (490 тыс. больных с устойчивостью к изониазиду

и рифампицину и 110 тыс. пациентов с устойчивостью МБТ к рифампицину) [1]. В Российской Федерации в 2016 г. зарегистрированы 37 925 больных туберкулезом с МЛУ МБТ [2].

Сложность эпидемической ситуации по туберкулезу обусловлена также значительным ростом числа больных с сопутствующим СД. По темпам распространения СД опережает все неинфекционные заболевания. По данным Международной диабетической федерации, в 2016 г. в мире насчитывалось 425 млн больных СД [3]. В настоящее время каждый 11-й человек на Земле болен СД [4]. РФ по числу больных СД занимает 5-е место в мире. По данным

Госрегистра, в РФ в 2016 г. были зарегистрированы 4,38 млн больных СД [3]. СД является фактором риска развития туберкулеза. У больных СД туберкулез выявляется в 3–14 раз чаще, чем у остального населения [5–8].

Особенно подвержены заболеванию туберкулезом лица с тяжелым декомпенсированным диабетом и с его осложнениями [5, 7]. Известно, что у больных СД наблюдаются различные осложнения: микроангиопатия (диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия), макроангиопатия (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, хронические облитерирующие заболевания периферических артерий), диабетическая нейропатия, диабетическая нейроостеоартропатия (артропатия Шарко), синдром диабетической стопы, которые ухудшают переносимость противотуберкулезных препаратов, что затрудняет лечение туберкулеза у этой категории больных [5, 9, 10]. Ситуация усугубляется еще и тем, что в условиях повсеместного распространения МЛУ МБТ у больных СД чаще диагностируют первичный туберкулез с МЛУ возбудителя [4, 5, 11, 12]. Данная объективная реальность объясняет актуальность проблемы туберкулеза легких с МЛУ возбудителя у больных СД.

Цель исследования – изучение особенностей клинических проявлений и эффективности лечения туберкулеза легких с МЛУ возбудителя у пациентов с разными типами СД.

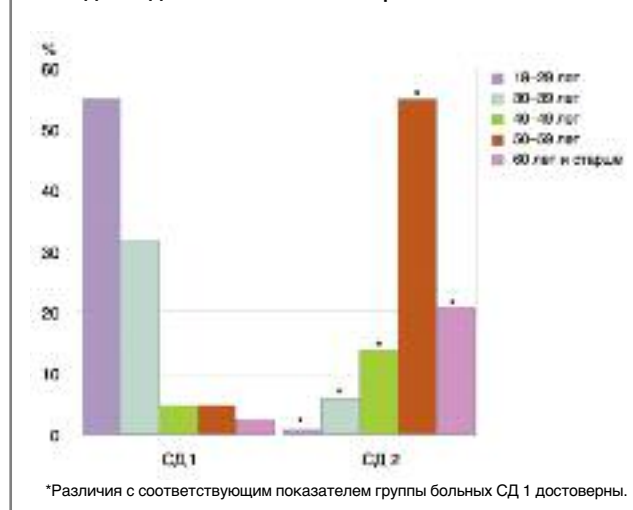
Материалы и методы

Были обследованы 114 больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ и сопутствующим СД. Среди обследованных пациентов преобладали мужчины – 72 (63,2%) человека, женщин было 42 (36,8%). Возраст больных варьировал от 18 до 65 лет. Туберкулез был выявлен впервые у 20 (17,6%) пациентов. После первого неэффективного курса лечения в стационар поступили 43 (37,7%), после двух и более курсов – 40 (35,1%) человек. Рецидив туберкулеза был диагностирован у 11 (9,6%) пациентов.

При распределении по формам заболевания наибольшую группу составили больные инфильтративным туберкулезом легких – 45 (39,5%) человек. Фиброзно-кавернозный туберкулез был диагностирован у 38 (33,3%), туберкулема – у 26 (22,8%), диссеминированный туберкулез легких – у 3 (2,6%) и казеозная пневмония – у 2 (1,7%) пациентов. Деструктивные изменения в легких были выявлены у всех больных (100%). Каверны размером до 2 см наблюдали у 43 (37,7%) больных, 2–4 см – у 61 (53,5%), более 4 см – у 10 (8,8%) пациентов. Туберкулезная интоксикация у 11 (9,6%) больных была выражена слабо, у 70 (61,4%) – умеренно и у 33 (28,9%) – резко. МБТ в мокроте были обнаружены у всех больных (100%).

В условиях стационара всем пациентам проводили детальное обследование с помощью клинико-рентгенологических и лабораторных методов. Применяли как обязательные, так и факультативные методы исследования. Нарушение углеводного обмена определяли по содержанию глюкозы крови, которое проводили еженедельно (при необходимости чаще), по гликемическому и глюкозурическому профилям. При поступлении также исследовали уровень гликированного гемоглобина. Всем больным, находившимся под нашим наблюдением, было проведено комплексное лечение. Применяли индивидуальные режимы химиотерапии с учетом спектра лекарственной устойчивости МБТ и переносимости противотуберкулезных препаратов. После получения последующих данных о лекарственной устойчивости МБТ проводили коррекцию режима химиотерапии. Кроме того, всем больным независимо от типа СД на стационарном этапе проводили инсулинотерапию. Помимо этого назначали различные виды патогенетической терапии (физиотерапия, витаминотерапия, гепатопротекторы, плазмаферез, ангиопротекторная

Рис. 1. Частота встречаемости туберкулеза легких среди больных СД 1 и СД 2 в зависимости от возраста.



*Различия с соответствующим показателем группы больных СД 1 достоверны.

терапия, лечение, направленное на улучшение нервной проводимости).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel. Определение достоверности различий между качественными показателями сравнимых групп проводили с помощью критерия χ^2 .

Результаты исследования и их обсуждение

Все обследованные больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 66 (57,9%) больных, у которых туберкулез легких сочетался с СД 1, во 2-ю – 48 (42,1%) пациентов с сочетанием туберкулеза легких и СД 2.

Сравнительный анализ клинических характеристик больных показал, что по половому составу группы не различались. В обеих группах преобладали мужчины (63,6 и 62,5% соответственно; $\chi^2=0,272$; $p=0,603$). Женщины составили 36,4 и 37,3% соответственно ($\chi^2=0,05$; $p=0,92$).

Значительные различия выявлены в возрастном составе групп. У большинства больных в возрасте от 18 до 39 лет отмечен туберкулез, сочетанный с СД 1 (87,8%). Среди пациентов с СД 2 таких больных было 22,9% ($\chi^2=9,52$; $p=0,002$). Больных в возрасте старше 40 лет чаще наблюдали среди пациентов с туберкулезом легких, сочетанным с СД 2 (77,1%). В группе больных с сопутствующим СД 1 доля таких пациентов составила 12,1% ($\chi^2=5,14$; $p=0,023$); рис. 1.

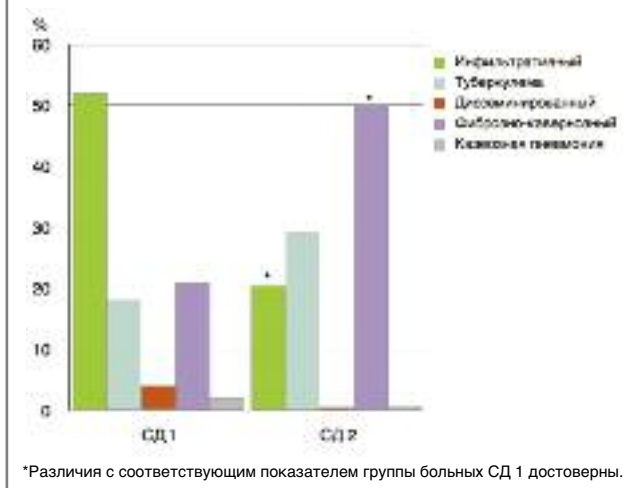
Туберкулез легких был выявлен впервые в сравниваемых группах больных соответственно в 15,1 и 20,8% случаев ($\chi^2=0,172$; $p=0,681$). Подавляющее большинство больных в обеих группах были ранее лечены (72,7 и 72,9% соответственно, $\chi^2=0,322$; $p=0,572$). Рецидив туберкулеза среди больных СД 1 наблюдали в 12,1%, а среди пациентов с СД 2 – в 6,2% случаев ($\chi^2=0,07$; $p=0,872$).

Инфильтративный туберкулез легких чаще диагностировали среди больных СД 1 (53,0 и 20,8% соответственно; $\chi^2=5,631$; $p=0,018$), а фиброзно-кавернозный туберкулез – у пациентов с СД 2 (при СД 1 – 21,2% и при СД 2 – 50,0%; $\chi^2=5,177$; $p=0,023$). Туберкулема по частоте встречаемости в группе больных СД 1 была на третьем месте, а в группе пациентов с СД 2 – на втором (рис. 2).

Сравнительный анализ показал, что резко выраженная туберкулезная интоксикация в 4 раза чаще отмечалась у пациентов с СД 1 (42,4 и 10,4% соответственно; $\chi^2=3,98$; $p=0,041$).

Деструктивные изменения наблюдали у всех обследованных пациентов. Вместе с тем полости распада в легком диаметром до 2 см достоверно чаще встречались у больных туберкулезом, сочетанным с СД 1 (56,1 и 22,9%; $\chi^2=6,788$; $p=0,009$).

Рис. 2. Частота встречаемости разных форм туберкулеза легких среди больных СД 1 и СД 2.



Результаты микробиологических исследований показали, что все больные в обеих группах были бактериовыделителями. Достоверных различий по массивности бактериовыделения между сравниваемыми группами не наблюдали. Все больные выделяли МЛУ МБТ.

При исследовании маркеров нарушения углеводного обмена при поступлении больных в клинику обнаружено, что СД был компенсированным лишь у 15,1% больных 1-й группы и у 16,7% пациентов 2-й группы ($\chi^2=0,049$; $p=0,802$). У большинства больных обеих групп компенсация СД была неудовлетворительной ($84,9 \pm 4,4$ и $83,3 \pm 5,3\%$ соответственно, $\chi^2=0,542$; $p=0,437$).

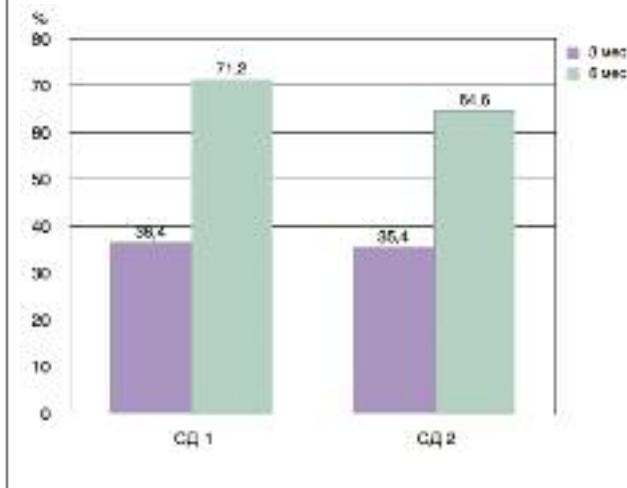
Достоверных различий при сравнении частоты встречаемости осложнений СД (нефропатия, ретинопатия, макроангиопатия, полинейропатия, энцефалопатия, диабетическая стопа) в изучаемых группах не выявлено.

Перед началом противотуберкулезного лечения всем обследованным больным была проведена коррекция нарушений углеводного обмена. Такая тактика лечения очень важна, поскольку известно, что развитие туберкулезного процесса или его обострение закономерно сопровождается декомпенсацией СД. Кроме того, нарушение углеводного обмена может снижать эффективность проводимого лечения. В результате коррекции у подавляющего большинства больных обеих групп (в течение 1–2 мес) СД был компенсирован. Лишь у 4 больных СД 1 и у 2 пациентов с СД 2 углеводный обмен остался субкомпенсированным.

Оценку эффективности химиотерапии проводили по данным клинического, бактериологического, рентгенологического и компьютерно-томографического исследований. Результаты лечения оценивали через 6 мес. Симптомы интоксикации к этому сроку исчезли у подавляющего большинства больных обеих групп. Особое внимание уделяли двум основным объективным критериям: частоте и срокам прекращения бактериовыделения по данным микроскопии и посева мокроты, а также по частоте и срокам закрытия полостей распада.

Анализ эффективности лечения обследованных больных показал, что прекращения бактериовыделения через 6 мес лечения удалось достигнуть у 71,2% пациентов с сочетанным СД 1, и у 64,6% пациентов с сочетанным СД 2 ($\chi^2=0,615$; $p=0,457$); рис. 3. Исследование динамики закрытия полостей распада выявило, что к 6 мес комплексного лечения закрытия полостей распада удалось достигнуть у 59,1% больных туберкулезом с МЛУ МБТ, сочетанным с СД 1, и у 35,4% больных туберкулезом с МЛУ МБТ, сочетанным с СД 2 ($\chi^2=2,816$, $p=0,093$). Достоверных различий в частоте встречаемости побочных ре-

Рис. 3. Частота прекращения бактериовыделения (по посеву мокроты) через 3 и 6 мес лечения у больных исследуемых групп.



акций на противотуберкулезные препараты в сравниваемых группах мы не наблюдали. Большинство из них были скорректированы без отмены препаратов и изменения режима химиотерапии. Лишь у 5 больных СД 1 и у 2 пациентов с СД 2 произвели вынужденную замену противотуберкулезных препаратов (из-за нефро- и ототоксичности).

Заключение

Результаты проведенных исследований показали, что туберкулез легких с МЛУ МБТ у больных СД 1 чаще наблюдался у пациентов в возрасте от 18 до 39 лет. Преобладающей формой туберкулеза у этой категории больных был инфильтративный туберкулез легких с наличием выраженной туберкулезной интоксикации, полостей распада небольшого размера (до 2 см). У больных СД 2 туберкулез легких с МЛУ МБТ чаще развивался в возрасте старше 40 лет. У этой категории пациентов чаще выявляли фиброзно-кавернозный туберкулез легких с наличием умеренно выраженной интоксикации. У подавляющего большинства пациентов с СД 1 и СД 2 при поступлении в стационар имела место декомпенсация углеводного обмена, что могло способствовать, с одной стороны, развитию туберкулезного процесса, а с другой – быть одной из причин неэффективности терапии на предыдущих этапах лечения. При комплексном подходе эффективность лечения по прекращению бактериовыделения у больных сравниваемых групп была достаточно высокой. Достоверных различий по этому показателю между группами не выявлено. Закрытие полостей распада в легком несколько чаще наблюдали у больных СД 1, что, вероятно, обусловлено более молодым возрастом пациентов и особенностями туберкулезного процесса у этой категории больных.

Литература/References

- World Health Organization, Global tuberculosis report 2017. Accessed 2 August 2017. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- Нечаева О.Б. Эпидемиологические показатели по туберкулезу за 2016 год. <http://www.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html> / Nechaeva O.B. Epidemiologicheskie pokazateli po tuberkulezu za 2016 god. <http://www.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.htm> [in Russian]
- IDF Diabetes Atlas Eighth Edition 2017. IDF [Official website]. <http://www.idf.org/diabetes-atlas>
- Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Коняева О.О., Михайловский А.М. Распространенность, клинические проявления и эффективность лечения туберкулеза у больных сахарным диабетом. Врач. 2017; 2: 24–8. / Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Konyayeva O.O., Mikhailovskii A.M. Rasprostranennost', klinicheskie proiavleniia i effektivnost' lecheniia tuberkuleza u bolnykh sakharnym diabetom. *Vrach.* 2017; 2: 24–8.

- tivnost' lecheniia tuberkuleza u bol'nykh sakharnym diabetom. Vrach. 2017; 2: 24–8. [in Russian]
5. Смурова Т.Ф., Ковалева С.И. Туберкулез и сахарный диабет. М.: Медкнига, 2007. / Smurova T.F., Kovaleva S.I. Tuberkulez i sakharnyi diabet. M.: Medkniga, 2007. [in Russian]
 6. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Михайловский А.М. Сахарный диабет как фактор риска развития туберкулеза: патофизиологические аспекты. Медицинский альманс. 2017; 3: 28–34. / Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Mikhailovskii A.M. Sakharnyi diabet kak faktor riska razvitiia tuberkuleza: patofiziologicheskie aspekty. Meditsinskiy al'ians. 2017; 3: 28–34. [in Russian]
 7. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. PLoS Med 2008; 5 (7): e152.
 8. Дедов И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений. Сахарный диабет. 2013; 3: 4–10. / Dedov I.I. Innovatsionnye tekhnologii v lechenii i profilaktike sakharnogo diabeta i ego oslozhenii. Sakharnyi diabet. 2013; 3: 4–10. [in Russian]
 9. Pablos-Méndez A, Blustein J, Knirsch CA. The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics. Am J Public Health 1997; 87 (4): 574–9.
 10. Bashir M, Alcázar P, Rom WN, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. Chest 2001; 120 (5): 1514–9.
 11. Fisher-Hoch SP, Whitney E, McCormick JB et al. Type 2 diabetes and multidrug-resistant tuberculosis. Scand J Infect Dis 2008; 40 (11–12): 888–93.
 12. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Патофизиологические предпосылки неблагоприятного влияния сахарного диабета на течение туберкулеза легких. Туберкулез и болезни легких. 2014; 3: 5–10. / Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu. Patofiziologicheskie predposylki neblagopriatnogo vliianiia sakharnogo diabeta na techenie tuberkuleza legkikh. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2014; 3: 5–10. [in Russian].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Комиссарова Оксана Геннадьевна – д-р мед. наук, зам. дир. по научной и лечебной работе ФГБНУ ЦНИИТ; проф. каф. фтизиатрии ЛФ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»
Абдуллаев Ризван Юсиф оглы – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. патанатомии, электронной микроскопии и биохимии, зав. лаб. биохимии ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: rizvan0403@yandex.ru
Алешина Светлана Васильевна – врач-фтизиатр, 3-е терапевтическое отделение ФГБНУ ЦНИИТ
Романов Владимир Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. фтизиатрии ФГБНУ ЦНИИТ

Дотация витамина D больным сахарным диабетом: коммерческий подход или рекомендации на основе доказательной медицины

Т.Л.Каронова✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

✉karonova@mail.ru

Настоящая статья посвящена современным представлениям о роли дефицита витамина D в формировании нарушений метаболизма глюкозы и развитии сахарного диабета. Обсуждены эффекты терапии препаратами витамина D на параметры метаболизма глюкозы и их место в комплексном лечении больных сахарным диабетом. Данные, представленные в работе, будут интересны не только эндокринологам, но и врачам смежных специальностей.

Ключевые слова: дефицит витамина D, 25(OH)D, сахарный диабет.

Для цитирования: Каронова Т.Л. Дотация витамина D больным сахарным диабетом: коммерческий подход или рекомендации на основе доказательной медицины. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 33–35. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.33-35

Review

Vitamin D supplementation in diabetes mellitus patients: commercialism or evidence-based guidance

T.L.Karonova✉

V.A.Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2;

I.P.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, 6/8

✉karonova@mail.ru

Abstract

The article focuses on contemporary view on vitamin D deficiency role in impaired glucose metabolism and diabetes mellitus development. Effects of vitamin D therapy on glucose metabolism parameters and their place in complex treatment of diabetes mellitus patients are discussed. Presented data would be of interest not only for endocrinologists but also for other health specialists.

Key words: vitamin D deficiency, 25(OH)D, diabetes mellitus.

For citation: Karonova T.L. Vitamin D supplementation in diabetes mellitus patients: commercialism or evidence-based guidance. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 33–35. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.33-35

Известно, что плейотропные эффекты витамина D распространяются далеко за пределы костно-мышечной системы [1–3]. Высокая распространенность дефицита витамина D и сахарного диабета типа 2 (СД 2) [4–7] делает актуальным поиск возможных взаимосвязей между этими нарушениями. Данные о встречаемости СД 2 у 5,4% населения Российской Федерации [8] и распространенности дефицита витамина D, достигающей в некоторых регионах до 85% [7], делают предположение о часто встречаемом дефиците витамина D среди больных СД весьма вероятным. Однако ответ на вопрос, насколько необходим нормальный уровень обеспеченности витамином D для больных СД и может ли нормализация уровня 25(OH)D крови положительно сказываться на параметрах метаболизма глюкозы, остается неоднозначным. Постараемся разобраться, является ли призыв о необходимости коррекции дефицита витамина D, в том числе у больных СД, чисто коммерческим подходом или он основан на научной доказательной базе.

С 2015 г. в РФ существуют отечественные рекомендации двух ассоциаций, а именно Российской ассоциации эндокринологов и Российской ассоциации по остеопорозу, регламентирующих действия практического врача по диагностике, профилактике и лечению дефицита витамина D у

взрослых [6, 9]. Однако только больные ожирением и беременные с гестационным диабетом выделены в отдельные группы риска дефицита витамина D, которым рекомендованы определение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови и своевременное проведение профилактических и лечебных мероприятий, в то время как по отношению к больным СД 1 и СД 2 применимы общие рекомендации, характерные для популяции.

Результаты многочисленных исследований показали, что витамин D и кальций могут быть вовлечены в процессы контроля гомеостаза глюкозы, а изменение их концентрации может играть важную роль в развитии СД. Предпосылкой к изучению такого влияния на метаболизм глюкозы послужило открытие рецепторов витамина D в β -клетках поджелудочной железы [10]. Считается, что влияние витамина D на клетки поджелудочной железы может быть опосредовано взаимодействием со специфическими рецепторами и контролем над экспрессией ряда факторов или вызвано прямой регуляцией концентрации внутриклеточного кальция и, соответственно, регуляцией синтеза и секреции инсулина [11]. Кроме того, известно, что нормальный уровень внутриклеточного ионизированного кальция (Ca^{2+}) подавляет образование свободных радикалов и защищает β -клетки от цитокинопосредованного

апоптоза и некроза [12]. В связи с этим изменение активности рецептора витамина D или изменение концентрации вне- и внутриклеточного кальция в условиях дефицита витамина D могут оказывать неблагоприятное воздействие на функциональное состояние β -клеток поджелудочной железы и приводить к уменьшению синтеза и секреции инсулина [13]. Дополнительно к этому существуют доказательства, свидетельствующие о возможной роли витамина D в развитии инсулинорезистентности [14–16]. Так, установлено, что витамин D стимулирует экспрессию гена рецептора инсулина и таким образом участвует в трансмембранном транспорте глюкозы [17]. Также было обнаружено, что нормальный уровень витамина D обеспечивает поддержание концентрации внутриклеточного Ca^{2+} в узком диапазоне, и изменение его уровня, наблюдающееся в условиях дефицита витамина D, негативно сказывается на активности внутриклеточных транспортеров глюкозы-4 и приводит к развитию инсулинорезистентности в периферических тканях [13, 18]. Нельзя забывать и о доказанной связи между низким уровнем 25(OH)D и ожирением [19].

Начиная с 2001 г. исследователями были показаны сезонные колебания гликемии плазмы натощак и концентрации гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у больных СД 2 с наибольшими изменениями показателей в зимний период времени года [20, 21]. Такие находки позволили высказать предположение о наличии связи между параметрами метаболизма глюкозы и сезонными изменениями концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Данное предположение подтвердили результаты популяционного исследования NHANES III, продемонстрировавшие существование обратной корреляции между уровнем обеспеченности витамином D и риском развития СД 2 [22]. Схожие данные были получены при обследовании жителей Европы и Китая [23, 24]. Так, анализируя результаты обследования более 600 женщин с впервые диагностированным СД 2 по сравнению с группой контроля (Nurses' Health Study), было установлено, что только при нормальном исходном уровне 25(OH)D (выше 30–35 нг/мл) риск развития СД достоверно ниже, чем при значениях 25(OH)D, соответствующих недостатку и дефициту [25].

Однако может показаться, что наличие связи между параметрами метаболизма глюкозы и уровнем 25(OH)D не является причиной для назначения препаратов витамина D у больных СД. Несмотря на противоречивость данных, сегодня большинство экспертов склоняются к мнению о том, что нормальный уровень 25(OH)D в крови необходим для профилактики развития метаболических нарушений [26, 27]. Исследования, проведенные в Финляндии, где самый высокий риск заболеваемости СД 1, показали, что добавление больших доз витамина D в пищу детям приводит к 7-кратному уменьшению развития СД 1 [28].

Обследование женщин с СД 2 при добавлении к терапии колекальциферола в дозе чуть более 1000 МЕ/сут показало усиление первой фазы секреции инсулина при проведении внутривенного глюкозотолерантного теста и снижение индекса инсулинорезистентности через 1 мес терапии [29].

Результаты проспективного исследования Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study (CARDYAS) продемонстрировали, что на фоне терапии витамином D показатели чувствительности тканей к инсулину были даже лучше, чем на фоне приема препаратов из группы глитазонов и бигуанидов [30]. В то же время результаты многоцентрового исследования Rosiglitazone for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD) не выявили зависимости между показателями углеводного обмена у больных СД 2, получавших витамин D в дозе 800 МЕ/сут или его комбинацию с препаратами кальция карбоната в дозе 1000 мг/сут. Однако следует отметить, что оценка связи параметров метаболизма глю-

козы с приемом витамина D не входила в основные задачи данного исследования и дозы препарата витамина D (800 МЕ/сут) были выбраны с целью профилактики переломов у больных СД 2, а не лечения дефицита витамина D [31]. Несмотря на это, было отмечено, что у 8% пациентов с СД 2 за все время наблюдения терапия препаратами витамина D позволяла в этой группе обходиться без увеличения дозы основных сахароснижающих препаратов.

Следует отметить тот факт, что эффект терапии препаратами витамина D может отличаться у лиц с различным исходным уровнем гликемии. Так, терапия витамином D в дозе 700 МЕ в сочетании с препаратами кальция в дозе 500 мг/сут у лиц с исходно повышенным уровнем глюкозы плазмы натощак на протяжении 3 лет показала уменьшение показателей гликемии и индекса инсулинорезистентности через 3 года лечения, в то время как у лиц с исходно нормальным уровнем глюкозы таких изменений выявлено не было [25]. Возвращаясь к обсуждению результатов исследования по изучению здоровья медсестер (Nurses' Health Study), следует отметить, что дополнительный прием к пище препаратов кальция (более чем 1200 мг/сут) и витамина D (более чем 800 МЕ/сут) ассоциирован с уменьшением риска развития СД 2 на 33%. Необходимо также отметить, что, по мнению исследователей, именно комбинация препаратов витамина D и кальция является более эффективной для профилактики развития СД 2, чем отдельный прием этих препаратов [32].

Таким образом, становится очевидным, что витамин D может участвовать в регуляции синтеза и секреции инсулина в поджелудочной железе, а также контролировать чувствительность тканей к инсулину. Все это позволяет рассматривать дефицит витамина D как дополнительный фактор риска развития СД 2. В связи с этим можно предположить, что улучшение уровня обеспеченности витамином D, возможно, положительно скажется на параметрах метаболизма глюкозы и риске развития СД в целом. Данные по гликемическому контролю у больных СД на фоне приема витамина D до настоящего времени остаются весьма неоднозначными. Однако, учитывая плейотропные эффекты витамина D, безопасность и экономичность терапии, необходимо относить больных СД 2 к группе риска дефицита витамина D, которым показана не только стандартная терапия, но и, возможно, использование супрафизиологических доз.

Литература/References

- Lai YH, Fang TC. The pleiotropic effect of vitamin D. *ISRN nephrology* 2013; Article ID 898125. DOI: 10.5402/2013/898125
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev* 2016; 96: 365–408. DOI: 10.1152/physrev.00014.2015
- Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS ONE* 2017; 12 (7): e0180512. DOI: org/10.1371/journal.pone.0180512
- Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 144 PA: 138–45. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.003
- Edwards MH, Cole ZA, Harvey NC, Cooper C. The global epidemiology of vitamin D status. *J Aging Res Clin Pract* 2014. <http://dx.doi.org/10.14283/jarcp.2014.26>
- Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016; 62 (4): 60–84. DOI: 10.14341/probl201662460-84 / Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E. et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy endokrinologii*. 2016; 62 (4): 60–84. DOI: 10.14341/probl201662460-84 [in Russian]
- Karonova T, Andreeva A, Nikitina I et al. Prevalence of Vitamin D deficiency in the North-West region of Russia: A cross-sectional study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 164: 230–4. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.026
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 1911–30. DOI: 10.1210/jc.2011-0385

9. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бордакова Е.В. и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. Рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. М., 2016. / Belaia Zh.E., Belova K.Yu., Bordakova E.V. i dr. Profilaktika, diagnostika i lechenie defitsita vitamina D i kal'tsiia sredi vzroslogo naseleniia i u patsientov s osteoporozom. Rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii po osteoporozu. M., 2016. [in Russian]
10. Johnson JA, Grande JP, Roche PC et al. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)₂D₃ receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am J Physiol* 1994; 267: 356–60.
11. Lee S, Clark SA, Gill RK et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. *Endocrinology* 1994; 134 (4): 1602–10. DOI: 10.1210/endo.134.4.8137721
12. Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL, Sooy K et al. Expression of calbindin-D28k in a pancreatic Isletb-Cell line protects against cytokine-induced apoptosis and necrosis. *Endocrinology* 2001; 142 (8): 3649–55. DOI: 10.1210/endo.142.8.8334
13. Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of Vitamin D in Insulin Resistance. *J Biomed Biotech* 2012; ID634195. DOI: 10.1155/2012/634195
14. Song Y, Wang L, Pittas AG et al. Blood 25-Hydroxy Vitamin D Levels and Incident Type 2 Diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2013; 36 (5): 14221428. DOI: 10.2337/dc12-0962
15. Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of Vitamin D in Insulin Resistance. *J Biomed Biotech* 2012; ID634195. DOI: 10.1155/2012/634195
16. Bachali S, Dasu K, Ramalingam K, Naidu JN. Vitamin D deficiency and insulin resistance in normal and type 2 diabetes subjects. *Indian J Clin Bioch* 2013; 28 (1): 74–8. DOI: 10.1007/s12291-012-0239-2
17. Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocrine J* 2000; 47 (4): 383–91.
18. Begum N, Leitner W, Reusch JE et al. GLUT-4 phosphorylation and its intrinsic activity. Mechanism of Ca (2+)-induced inhibition of insulin-stimulated glucose transport. *J Biol Chem* 1993; 268 (5): 3352–6.
19. Каронова Т.Л., Шмонина И.А., Андреева А.Т. и др. Дефицит витамина D: причина или следствие ожирения? *Consilium Medicum*. 2016; 18 (4): 49–52. / Karonova T.L., Shmonina I.A., Andreeva A.T. et al. Vitamin D: the cause or the result of obesity? *Consilium Medicum*. 2016; 18 (4): 49–52. [in Russian]
20. Ishii H, Suzuki H, Baba T et al. Seasonal variation of glycemic control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24 (8): 1503.
21. Liang WW. Seasonal changes in preprandial glucose, A_{1c}, and blood pressure in diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30 (10): 2501–2.
22. 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.
23. Hyppönen E. 25-hydroxyvitamin D, IGF-I, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British cohort. *Diabetes* 2008; 57: 298–305.
24. Lu L, Yu Z, Pan A et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese. *Diabetes Care* 2009; 32 (7): 1278–83.
25. Pittas AG, Chung M, Tricalinos T et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152: 307–14.
26. Randhawa FA, Mustafa S, Khan DM, Hamid S. Effect of Vitamin D supplementation on reduction in levels of HbA_{1c} in patients recently diagnosed with type 2 Diabetes Mellitus having asymptomatic Vitamin D deficiency. *Pakistan J Med Sci* 2017; 33 (4): 881–5. DOI: 10.12669/pjms.334.12288
27. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. The effect of improved serum 25-Hydroxyvitamin D status on glycemic control in diabetic patients: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102 (9): 3097–10. DOI: 10.1210/jc.2017-01024
28. Hyppönen E. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500–3.
29. Borissova AM, Tankova T, Kirillov G et al. The effect of vitamin D₃ on insulin secretion and peripheral sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int. J Clin Pract* 2003; 57 (4): 258–61.
30. Chiu KC, Chu A, Go VLW et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79 (5): 820–5.
31. Avenell AA, Cook JA, MacLennan GS et al. Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomized placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN 5167438). *Age Ageing* 2009; 38: 606–9.
32. Pittas AG. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29 (3): 650–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Каронова Татьяна Леонидовна – д-р мед. наук, зав. НИЛ клин. эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НИИЦ им. В.А.Алмазова»; проф. каф. факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова». E-mail: karonova@mail.ru

Основные формы диабетических нейропатий

Н.В.Пизова[✉]

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5
[✉]pizova@yandex.ru

В статье рассмотрены основные осложнения при сахарном диабете типа 1 и 2. Углубленное внимание отведено диабетическим нейропатиям как одним из наиболее распространенных хронических осложнений, встречающимся примерно у 50% людей с диабетом. Показаны патогенетические механизмы их возникновения. Представлены диагностические критерии диабетических нейропатий. Рассмотрены классификация, основные клинические и параклинические критерии, а также стадии тяжести наиболее распространенного типа нейропатий – диабетической дистальной симметричной полиневропатии. Описаны дифференциально-диагностические особенности диабетических нейропатий. Представлены основные клинические проявления поражения автономной нервной системы у пациентов с сахарным диабетом. Представлены основные подходы и основные лекарственные средства, используемые в терапии диабетических нейропатий. Рассмотрено место тиоктовой кислоты в терапии диабетических нейропатий.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетические нейропатии, тиоктовая кислота.

Для цитирования: Пизова Н.В. Основные формы диабетических нейропатий. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 36–42. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.36-42

Review

Main types of diabetic neuropathies

N.V.Pizova[✉]

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 150000, Russian Federation, Yaroslavl, ul. Revoliutsionnaya, d. 5
[✉]pizova@yandex.ru

Abstract

The article describes the main diabetes mellitus type 1 and 2 complications. In-depth attention is given to diabetic neuropathy as it is one of the most widespread chronic complications and occurs approximately in 50% of diabetes patients. Pathogenic mechanisms of their development are discussed. Diagnostic criteria for diabetic neuropathies are presented. Classification, main clinical and paraclinical criteria and severity stages of the most common neuropathy type – diabetic distal symmetric polyneuropathy are reviewed. Differential-diagnostic characteristics of diabetic neuropathies are described. Main clinical manifestations of autonomic nervous system damage in diabetes mellitus patients are presented. Basic principles and medications used in diabetic neuropathies treatment are described. The question of thioctic acid use in diabetic neuropathies treatment is addressed.

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, thioctic acid.

For citation: Pizova N.V. Main types of diabetic neuropathies. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 36–42. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.36-42

Сахарный диабет (СД) является хроническим неинфекционным заболеванием, и в настоящее время наблюдается неуклонный рост его распространенности [1–3]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2014 г. 422 млн человек во всем мире живут с диабетом [4].

В Российской Федерации общая численность пациентов с СД (85 регионов с учетом 6 регионов, по данным Росстата) на 31.12.2016 составила 4,348 млн человек (3% населения РФ), из них: СД типа 2 – 4 001 860 (92%) человек, СД типа 1 – 255 385 (6%), другие типы СД – 75 123 (2%), при формировании общей численности учтены 16 054 пациента, у которых тип СД в базе данных не указан [5].

В основе патогенеза СД лежит токсическое действие гипергликемии, развивающейся вследствие дефицита секреции инсулина или дефекта его действия, либо их сочетания. Это нашло отражение в классификации СД, согласно которой выделяют несколько клинических типов (табл. 1) [6].

На долю СД типа 2 приходится большинство (от 90 до 95%) людей, страдающих этим заболеванием. СД типа 1 встречается у 5–10% людей с СД [7].

Был проведен анализ распределения частоты диабетических осложнений при СД типа 1 и 2 по данным 78 регионов РФ (регион Санкт-Петербург не включен в анализ осложнений в связи с неполной базой данных в онлайн); табл. 2 [5].

Нейропатия является наиболее распространенным микрососудистым осложнением у пациентов с СД и может включать поражение периферической, центральной и/или вегетативной нервной системы [8–10]. Нейропатия также может развиваться на более ранних стадиях дисгликемии, в преддиабетической фазе [8, 10].

Диабетические нейропатии (ДН) являются одними из наиболее распространенных хронических осложнений, встречающихся примерно у 50% людей с диабетом [11]. Пусковым механизмом в развитии патогенеза ДН считается поражение нервных волокон, возникающее вследствие токсического действия гипергликемии на метаболические процессы в них. Поражение миелиновой оболочки является причиной нарушения проведения возбуждения по нервному волокну [12]. Все это приводит к снижению чувствительности дистальных отделов нижних конечностей, а также является одной из главных причин возникновения язвы стопы и последующей ампутации конечности [12, 13]. Считается, что окислительный стресс является ключевым патологическим процессом, вызывающим повреждение нервов при диабете [14–16]. Окислительный стресс, возможно, вызванный сосудистыми аномалиями и связанной с ним микроангиопатией в нерве, является ключевым патологическим процессом, вызывающим повреждение нервов при диабете у людей и экспериментальных моделей [14, 17, 18]. Показано, что индуцированный диабетом окислительный стресс у животных моделей с СД типа 1, 2 и преддиабетом в сенсорных нейронах и периферических нервах проявляется в увеличении продуцирования активных форм кислорода, перекисного окисления липидов, нитрозилирования белков и снижении уровня восстановленного глутатиона и аскорбата [14, 17, 18]. Патоморфологически при ДН выявляется широкий спектр изменений, включающий аксональную дегенерацию, сегментарную демиелинизацию, ремиелинизацию, атрофию шванновских клеток, регенерацию нервных волокон с явлениями спрутинга. Наряду со вторичной демиелинизацией при СД воз-

СД типа 1 • Иммуноопосредованный • Идиопатический	Деструкция β-клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
СД типа 2	• С преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или • С преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее
Другие специфические типы СД	• Генетические дефекты функции β-клеток • Генетические дефекты действия инсулина • Заболевания экзокринной части поджелудочной железы • Эндокринопатии • СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами • Инфекции • Необычные формы иммунологически опосредованного СД • Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД
Гестационный СД	Возникает во время беременности*
*Кроме манифестного СД.	

СД типа 1, %	СД типа 2, %
ДН – 33,6 Диабетическая ретинопатия – 27,2 Нефропатия – 20,1 Гипертония – 17,1 Диабетическая макроангиопатия – 12,1 Синдром диабетической стопы – 4,3 Ишемическая болезнь сердца – у 3,5 Цереброваскулярные нарушения – 1,5 Инфаркт миокарда – 1,1	Гипертония – 40,6 ДН – 18,6 Диабетическая ретинопатия – 13,0 Ишемическая болезнь сердца – 11,0 Диабетическая нефропатия – 6,3 Диабетическая макроангиопатия – 6,0 Цереброваскулярные нарушения – 4,0 Инфаркт миокарда – 3,3 Синдром диабетической стопы – 2,0

Дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия Нейропатия с преимущественным поражением малых волокон Острая болевая дистальная сенсорная полинейропатия Автономная нейропатия Диабетическая нейропатическая кахексия Гипогликемическая нейропатия Лекарственно индуцированная нейропатия (инсулиновый неврит) Полирадикулоневрит Диабетическая радикулоневрит Мононейропатии Краниальные нейропатии
--

тывают такие симптомы, как спонтанная боль, парестезии и аллодиния, часто называемая болевой диабетической невропатией [26].

ДН проявляются в нескольких различных формах, включая сенсорные, моторные, фокальные/мультифокальные и вегетативные нейропатии [23, 25, 27, 28]. Наиболее распространенным типом является диабетическая дистальная симметричная полинейропатия (ДПН), на которую приходится около 75% ДН [24, 29–32].

С учетом стадии ДПН достаточно часто используется классификация, предложенная P.Dуск и соавт. [11, 33, 34], в которой выделено 4 стадии ДПН в зависимости от сочетания имеющихся клинических критериев и параклинических критериев последней:

- бессимптомная (N1a);
- легкая (N1b и N2a);
- умеренная (N2b);
- тяжелая инвалидизирующая (N3).

К клиническим критериям ДПН относятся: снижение ахиллова рефлекса и/или порога восприятия вибрации в области большого пальца стопы (снижение должно быть выражено в той степени, которую нельзя объяснить особенностями возраста, пола, роста, массы тела. Необходимо учитывать, что отсутствие ахиллова рефлекса у лиц 65 лет и старше не считается патологией. Параклинические критерии ДПН включают: при исследовании скорости проведения по

можно и первичная демиелинизация, связанная с нарушением метаболизма шванновских клеток, однако она, по видимому, не играет решающей роли в развитии и прогрессировании клинической симптоматики [19, 20].

СД может вызывать несколько разных типов нейропатии (табл. 3).

Совсем недавно группа экспертов Торонто по ДН в 2009 г. [21, 22] предоставила критерии для диагностики ДН (табл. 4).

ДН проявляются разнообразными клиническими симптомами, такими как нарушения чувствительности, боль, и именно развитие ДН является высоким риском развития язв стопы и ампутации [23–25]; 1/3 пациентов с ДН испыты-

	Возможная ДСПН	Вероятная ДСПН	Клинически подтвержденная ДСПН	Субклиническая ДСПН
Признаки и симптомы*	+		+	
Признаки и симптомы (любые 2 из следующих: нейропатические симптомы, снижение дистальной чувствительности или снижение/отсутствие ахиллова рефлекса)		+		
Выявление нарушений нервной проводимости			+	+
Примечание. ДСПН – диабетическая сенсорная полинейропатия; *симптомы могут включать снижение чувствительности, положительные нейропатические чувствительные симптомы (онемение конечностей во время сна, покалывание, жжение, ноющие боли и др.) преимущественно в пальцах, стопах или ногах. Симптомы могут включать симметричное снижение чувствительности в дистальных отделах или снижение/отсутствие ахилловых рефлексов.				

Стадии	Критерии
Стадия N0, ДПН нет	Отсутствуют клинические и параклинические признаки ДПН
Стадия N1, субклиническая	1А. Отсутствуют клинические проявления ДПН. При ЭНМГ и ССВП сочетание 2 любых проявлений поражения сенсорных и/или моторных нервов на одной стороне либо сочетание с нарушениями, выявляемыми при проведении автономных тестов
	1Б. Субъективных проявлений ДПН нет. При объективном обследовании выявляют не менее 2 объективных неврологических признаков полинейропатии на одной стороне
Стадия N2, клиническая	2А. Присутствуют субъективные проявления ДПН. Присутствуют сенсорные, моторные, вегетативные симптомы ДПН без признаков слабости сгибателей стопы (пациент может стоять на пятках)
	2Б. Присутствуют субъективные проявления ДПН. Присутствуют сенсорные, моторные, вегетативные симптомы ДПН и признаки слабости сгибателей стопы с 2 сторон
Стадия N3, тяжелая (инвалидизирующая)	Дефект, существенно ограничивающий функциональные возможности и трудоспособность: выраженный сенсомоторный дефект; интенсивный болевой синдром; тяжелая ВН; трофические язвы, диабетическая стопа, остеоартропатия, ампутация
Примечание. ЭНМГ – электронейромиография, ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы.	

Дистальные аксональные нейропатии	Дефицит витамина В ₁₂ Моноклональная гаммапатия Васкулиты Инфекционные заболевания Лимфопролиферативные заболевания Парапротеинемические болезни
Невропатия мелких волокон	Алкогольная болезнь ВИЧ Моноклональная гаммапатия Лекарственно индуцированные и токсические Синдром Шегрена Амилоидоз Саркоидоз Наследственные чувствительные нейропатии Другие неизвестные нейропатии
Демиелинизирующие нейропатии	Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия и другие демиелинизирующие нейропатии
Мультифокальные нейропатии	Другие причины множественных мононейропатий
Радикулопатии и плексопатии	Саркоидоз Амилоидоз Васкулиты Неопластические и паранеопластические нейропатии

Форма ДАН	Проявления
Кардиоваскулярная	Тахикардия покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром денервации сердца), аритмии, ортостатическая гипотензия, безболевого ишемия и инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам, снижение толерантности к физической нагрузке, изменения электрокардиографии (дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца T, псевдокоронарный подъем сегмента ST), кардиореспираторная остановка, дисфункция левого желудочка, отечный синдром, внезапная смерть
Гастроинтестинальная	Вкусовая гиперсаливация, гипо- и атония желудка (гастропарез), атония пищевода, гипомоторика кишечника, функциональный гипоацидоз, рефлюкс-эзофагит, дисфагия, присоединение дисбактериоза («диабетическая энтеропатия»), диарея, атония желчного пузыря и дискинезия желчных путей со склонностью к холелитиазу, реактивный панкреатит, абдоминальный болевой синдром
Урогенитальная	Атония мочеоточников и мочевого пузыря, рефлюкс и стаз мочи, склонность к развитию мочевой инфекции, эректильная дисфункция (около 50% больных СД), ретроградная эякуляция и нарушение болевой иннервации яичек, нарушение увлажнения влагалища
Судомоторная	Ангидроз
	Гипергидроз лица, связанный с приемом пищи

нервам – изменение хотя бы одного показателя при исследовании двух и более удаленных друг от друга нервов; изменение вариабельности пульса при глубоком дыхании; при количественном исследовании чувствительности – повышение порога восприятия вибрации, холода или тепловой боли.

Стадии тяжести ДПН представлены в табл. 5 [33].

Несмотря на то что СД часто приводит к развитию нейропатии, нельзя считать, что последняя у пациентов

с СД может быть только следствием диабета. Приблизительно 1 из 100 пациентов с нейропатией недиабетического характера будет иметь еще и СД. Признаки, которые указывают на другую этиологию нейропатии, включают [35]:

- развитие нейропатии до или на ранней стадии СД;
- формирование нейропатии на фоне хорошо контролируемого СД;

- асимметричный характер поражения;
- значительное поражение проксимальных отделов, значительное поражение рук.

Дифференциальный диагноз ДН является широким. Некоторые заболевания, имитирующие ДН, перечислены в табл. 6.

Поражение автономной нервной системы у пациентов с СД приводит к вариабельной клинической картине и включает множество отличных друг от друга симптомов и признаков. Наличие у больных СД признаков вегетативной недостаточности (ВН) увеличивает риск развития диабетической стопы и связанных с ней осложнений [36]. В настоящее время выявлена существенная связь между состоянием вегетативной нервной системы и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, включая внезапную смерть [37–40]. Показано, что факторами риска развития ВН являются длительное течение СД, плохой контроль уровня гликемии и мужской пол [41–44]. В табл. 7 представлены основные клинические проявления диабетических автономных нейропатий (ДАН).

ДПН диагностируется на основании наличия дистальных симметричных сенсорных симптомов и целевого неврологического исследования, подтверждающего наличие сенсорных, моторных и рефлекторных изменений по дистальному симметричному типу. Американская диабетическая ассоциация (ADA) рекомендует, чтобы все пациенты с СД ежегодно проходили неврологическое и тщательное клиническое обследование стопы [46]. Последнее включает оценку сосудистого статуса, структуры и биомеханики стопы, целостности кожных покровов. Кроме того, необходимо провести полное неврологическое обследование, ЭНМГ-исследование нервной проводимости, лабораторные исследования, чтобы исключить другие поддающиеся лечению причины нейропатии, такие как почечная недостаточность, дефицит витамина В₁₂ и недостаточная функция щитовидной железы [47]. Лабораторный скрининг на наличие дистальной симметричной сенсомоторной нейропатии у пациентов без СД включает определение тощакового уровня глюкозы в плазме крови, гликозилированного гемоглобина, азота мочевины крови, креатинина, подсчет форменных элементов в крови, оценку скорости седиментации эритроцитов, выполнение анализа мочи, определение содержания витамина В₁₂ и уровня тиротропинстимулирующего гормона [47]. Пациенты с ДПН также должны проходить скрининг на диабетиче-

скую ретинопатию и нефропатию.

На сегодняшний день нет методов, позволяющих излечить ДПН. Однако ряд подходов позволяет корректировать течение данного заболевания. Важно осуществлять профилактические мероприятия, направленные на предупреждение язвообразований на диабетической стопе. Единственным подтвержденным методом лечения, способным замедлять и даже в некоторой степени обращать прогрессирование ДН, является хороший контроль над гликемией [48–50].

Основные лекарственные средства, используемые в терапии ДН, в 2017 г. были представлены Международной диабетической федерацией (2017 г.) [51], хотя с пометкой, что эти препараты были исследованы и нет текущих данных, которые ясно демонстрируют эффективность их исполь-

зования при ДН, и что ни один из этих препаратов не был одобрен для лечения ДН Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA). Потенциально возможные лекарственные формы указаны в табл. 8 [51]. В то же время клиническое применение многих из перечисленных средств ограничено из-за серьезных побочных эффектов или недостаточности данных, подтверждающих их клиническую эффективность.

α-Липоевая кислота (АЛК), известная также как тиоктовая кислота, впервые была выделена из печени быка L.Reed и соавт. в 1950 г. [52]. По своему химическому строению это жирная кислота, содержащая серу. Ее можно обнаружить внутри каждой клетки нашего тела, где она помогает вырабатывать энергию. АЛК является

Механизм	Препараты	Цель лечения
Хроническая гипергликемия	Сахароснижающая терапия	Хороший контроль над гликемией
Увеличение активности полиолового пути обмена глюкозы	Ингибиторы альдозоредуктазы	Уменьшение содержания сорбита
Увеличение оксидативного стресса	АЛК, глутатион	Уменьшение содержания свободных радикалов
Повышение явления гипоксии нерва	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты	Повышение интраневрального кровотока
Нервная дегенерация	Фактор роста нерва	Восстановление аксонального транспорта, регенерация
Увеличение конечных продуктов гликирования	Аминогуанидин	Уменьшение накопления конечных продуктов гликирования в нервах и сосудистой стенке

Исследование	n	Введение/дозировка, мг	Длительность	Результаты	Безопасность
ALADIN I	382	Внутривенно, 100/600/1200/плацебо	3 нед	TSS+, NDS+, HPAL+	Хорошая
ALADIN II	65	600/1200/плацебо	2 года	NCV suralis+, NCV tibialis+, SNAP+, DML-, NDS-	Хорошая
ALADIN III	508	Внутривенно 600, перорально 1200/плацебо	3 нед внутривенно, 6 мес перорально	TSS+, Y Aladin I HPAL+, NDS+, NDSLL+	Хорошая
DEKAN	73	Перорально 800/плацебо	4 мес	HRV+, QT-	Хорошая
ORPIL	24	Перорально 1800/плацебо	3 нед	TSS+, HPAL+, NDS+	Хорошая

Примечание. Оценочные критерии: TSS – Total Symptom Score; NDS – Neuropathy Disability Score; HPAL – Hamburg Pain Adjective List; SNAP – Sensory Nerve Action Potential; NCV – Nerve Conduction Velocity; DML – Distal Motor Latency; (+) – улучшение, (-) – нет эффекта.

ключевой частью процесса обмена веществ, который превращает глюкозу в энергию для потребностей организма. АЛК является коэнзимом, который выступает биокатализатором, активизирующим митохондриальные ферменты, тормозящим глюконеогенез и кетогенез, вызывающим антиоксидантный эффект, блокирующим образование свободных радикалов, снижающим синтез холестерина, замедляющим гликирование протеинов и формирование конечных продуктов гликирования, предотвращающим потерю миоинозитола, улучшающим чувствительность к инсулину и способствующим утилизации глюкозы тканями. В результате улучшаются эндоневральный кровоток, различные виды чувствительности, возрастает скорость проведения нервного импульса и уменьшаются моторные расстройства [53–60].

В настоящее время завершены многочисленные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования эффективности АЛК. Результаты приведены в табл. 9.

В исследовании ALADIN I (Alpha-lipoic acid in Diabetic Neuropathy I) определена оптимальная терапевтическая доза АЛК – 600 мг внутривенно (эффект меньшей дозы – 100 мг – сравним с эффектом плацебо) и установлено снижение болевых ощущений, чувства жжения, онемения. В другом исследовании (ALADIN II) доказано, что оральный прием АЛК в дозе 600 или 1200 мг в течение 2 лет (после 5-дневного периода насыщения внутривенным введением) улучшает функцию нерва, увеличивая скорость проведения нервного импульса. При этом 89% пациентов в группе, получавшей 600 мг, и 94% в группе, получавшей 1200 мг АЛК в течение 2 лет, оценили переносимость препарата как хорошую и очень хорошую. Авторы сделали вывод о том, что переносимость препарата при длительном приеме сравнима с плацебо [61–63]. Аналогичные результаты имели место в исследовании SYDNEY, в котором по шкалам TSS, NDS и при нейромиографии отмечено уменьшение характерных нейропатических симптомов с высокой степенью достоверности [64].

Базисная терапия ВН при СД кардинально не отличается от терапии сенсомоторной диабетической полиневропатии. Так, по данным российского исследования, в котором пациенты с выявленной выраженной кардиоваскулярной ДАН в течение 3 нед получили курс лечения либо АЛК 600 мг/сут, либо плацебо внутривенно капельно, было отмечено улучшение параметров variability сердечного ритма на фоне инфузионной терапии АЛК, что объективно свидетельствует об уменьшении выраженности кардиоваскулярной ДАН [65].

Препараты АЛК выпускаются как в инфузионной, так и в таблетированной форме. Одним из первых препаратов АЛК, зарегистрированных в России, является Берлитион. Его высокая эффективность и безопасность доказаны многочисленными клиническими исследованиями зарубежных и отечественных авторов. Несомненное удобство нескольких форм выпуска Берлитиона позволяет подбирать индивидуальные схемы лечения пациентам в зависимости от тяжести состояния, терапевтических и профилактических целей. Стандартный курс терапии начинают с инфузионного введения препарата в дозе 600 мг/сут внутривенно капельно на 150,0 мл 0,9% раствора NaCl в течение 3 нед (с перерывами в выходные дни) с последующим пероральным приемом препарата в течение 2–3 мес по 600 мг/сут. Учитывая фармакокинетические особенности всасывания таблетированных форм АЛК в кишечнике, прием таблеток рекомендуется осуществлять не менее чем за 30 мин до приема пищи [66].

Фармакологическая терапия нейропатии с болевым синдромом включает антидепрессанты, противосудорожные средства, анальгетики, опиаты, противоаритмические и средства местного действия. Сравнительная оценка этих лекарственных средств изучена в малом количестве исследований [67, 68]. С учетом доказательной базы могут использоваться антиконвульсанты (прегабалин – уровень доказательности А, габапентин и вальпроаты – уровень доказательности В), антидепрессанты (амитриптилин, венлафаксин и дулоксетин – уровень доказательности В),

опиоиды (трамадол – уровень доказательности В) и крем с капсаицином – уровень доказательности В. Для лечения ВН при ДН в зависимости от клинического синдрома применяются разные средства [69–71].

Немедикаментозные методы включают использование гимнастики для ног, массажа и различных физиотерапевтических методов (магнитотерапия, чрескожная электронейростимуляция, акупунктура и др.), но их эффективность не доказана в многоцентровых рандомизированных исследованиях. При развитии осложнений ДН, в том числе синдрома диабетической стопы, в комплекс лечебных мероприятий включают использование препаратов различных групп, что определяется симптоматикой (местной или общей). Препаратами выбора являются те, которые способствуют восстановлению магистрального кровотока, снижению выраженности остеопороза, заживлению трофических язв и др. [72].

Литература/References

- International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 7th Edition. 2015. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2017; 40 (Suppl. 1): S4–S5.
- Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. / *Sakharnyj diabet tipa 1: realii i perspektivy*. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoj. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2016. [in Russian]
- Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. / *Sakharnyj diabet tipa 2: ot teorii k praktike*. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoj. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2016. [in Russian]
- World Health Organization. Global Report on Diabetes. WHO, Geneva, 2016.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Вилулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017; 20 (1): 13–41. / *Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiologiya sakharnogo diabeta v Rossijskoj Federatsii: kliniko-statisticheskij analiz po dannym Federal'nogo registra sakharnogo diabeta*. *Sakharnyj diabet*. 2017; 20 (1): 13–41. [in Russian]
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю.Майорова. 8-й вып. М.: УП ПРИНТ, 2017. / *Algoritmy spetsializirovannoj meditsinskoj pomoshhi bol'nym sakharnym diabetom*. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoj, A.YU.Majorova. 8-j vyp. M.: UP PRINT, 2017. [in Russian]
- Russell JW, Zilliox LA. Diabetic neuropathies. *Continuum (Minneapolis)* 2014; 20 (5 Peripheral Nervous System Disorders): 1226–40.
- Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28 (Suppl. 1): 8–14.
- Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 2012; 11: 521–34.
- Papanas N, Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? *Curr Diabetes Rep* 2012; 12: 376–83.
- 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: 817–24.
- Jack M, Wright D. Role of advanced glycation endproducts and glyoxalase I in diabetic peripheral sensory neuropathy. *Transl Res* 2012; 159 (5): 355–65.
- Bokan V. Muscle weakness and other late complications of diabetic polyneuropathy. *Acta Clin. Croat* 2011; 50 (3): 351–5.
- Fernyhough P, Roy Chowdhury SK, Schmidt RE. Mitochondrial stress and the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2010; 5: 39–49.
- Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev* 2004; 25: 612–28.
- Obrosova IG. How does glucose generate oxidative stress in peripheral nerve? *Int Rev Neurobiol* 2002; 50: 3–35.
- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 2008; 120: 1–34.
- Yasuda H, Terada M, Maeda K et al. Diabetic neuropathy and nerve regeneration. *Prog Neurobiol* 2003; 69: 229–85.
- Левин О.С. Диабетическая полиневропатия: современные подходы к диагностике и патогенетической терапии. *Клиницист*. 2013; 2: 54–62. / *Levin O.S. Diabeticheskaya polinevropatiya: sovremennye podkhody k diagnostike i patogeneticheskoy terapii*. *Klinitsist*. 2013; 2: 54–62. [in Russian]
- polinevropatiya: sovremennye podkhody k diagnostike i patogeneticheskoy terapii. *Klinitsist*. 2013; 2: 54–62. [in Russian]
- Kramer HH, Rolke R, Hecht M et al. Follow-up of advanced diabetic neuropathy. *J Neuro* 2005; 252 (3): 315–20.
- Dyck PJ, Albers JW, Andersen H et al. Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev* 2011.
- Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33 (10): 2285–93.
- Brown MJ, Asbury AK. Diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1984; 15: 2–12.
- Zochodne DW. Diabetic neuropathies: features and mechanisms. *Brain Pathol* 1999; 9: 369–91.
- Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC et al. Diabetic neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956–62.
- Abbott CA, Malik RA, Van Ross ERE et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care* 2011; 34: 2220–4.
- Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care* 2017; 40: 136–54.
- Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clin Diabetes* 2011; 29: 116–22.
- Zochodne DW. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: Manifestations and mechanisms. *Muscle Nerve* 2007; 36: 144–66.
- Zochodne DW. Diabetic polyneuropathy: an update. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 527–33.
- Bansal V. Diabetic neuropathy. *Postgrad Med J* 2006; 82: 95–100.
- Dyck PJ, Albers JW, Andersen H et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 620–8.
- Dyck PJ, Dyck PJB. Diabetic polyneuropathy: section III. In: *Diabetic Neuropathy*. 2nd ed. P.J.Dyck, P.K.Thomas (eds). Philadelphia: W.B. Saunders, 1999; p. 255–78.
- Dyck PJ. Severity and staging of diabetic polyneuropathy. In: *Textbook of Diabetic Neuropathy*. F.A.Gries, N.E.Cameron, P.A.Low, D.Ziegler (eds). Stuttgart: Thieme, 2003; 170–5.
- Poncelet AN. Диабетическая полинейропатия: факторы риска, клиническая картина, диагностика и лечение. *Международ. неврологический журн*. 2010; 5 (35): 81–6. / *Poncelet AN. Diabeticheskaja polinevropatija: faktory riska, klinicheskaja kartina, diagnostika i lechenie*. *Mezhdunar. neurologicheskii zhurn*. 2010; 5 (35): 81–6. [in Russian]
- Elliott J. Large-fiber dysfunction in diabetic peripheral neuropathy is predicted by cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 2009; 32 (10): 1896–900.
- Lacigova S. Influence of cardiovascular autonomic neuropathy on atherogenesis and heart function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83 (1): 26–31.
- Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26 (6): 1895–901.
- O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 1991; 79: 495–502.
- Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1993; 10 (9): 820–4.
- Прихожан В.М. Особенности развития диабетической невропатии в зависимости от пола больных сахарным диабетом. *Проблемы эндокринологии*. 1977; 23 (5): 11–6. / *Prikhozhan V.M. Osobennosti razvitiya diabeticheskoy nevropatii v zavisimosti ot pola bol'nykh sakharnym diabetom*. *Problemy ehndokrinologii*. 1977; 23 (5): 11–6. [in Russian]
- Factors in development of diabetic neuropathy. Baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of Diabetic Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetes* 1988; 37: 476–81.
- Lacigova S. Could we predict asymptomatic cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetic patients attending out-patients clinics? *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119 (9–10): 303–8.
- Ninkovic AV. Cardiovascular autonomic dysfunction in diabetics: the influence of disease duration, glycoregulation degree and diabetes type. *Srp Arh Celok Lek* 2008; 136 (9–10): 488–93.
- Левин О.С. Диагностика и лечение диабетической полиневропатии. *Consilium Medicum*. 2009; 9: 75–81. / *Levin O.S. Diagnostika i lechenie diabeticheskoy polinevropatii*. *Consilium Medicum*. 2009; 9: 75–81. [in Russian]
- American Diabetes Association. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (Suppl. 1): S69–70.
- Poncelet A. An algorithm for the evaluation of peripheral neuropathy. *Am Family Physician* 1998; 57 (4): 755–64.

48. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329 (14): 977–86.
49. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol* 1995; 38 (6): 869–80.
50. 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 Group. *Lancet* 1998; 352 (9131): 837–53.
51. International Diabetes Federation. Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for health care professionals: International Diabetes Federation, 2017.
52. Reed LJ, De Busk BG, Gunsalus IC, Hornberger CS. Crystalline alpha-lipoic acid: a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science* 1951; 114: 93–4.
53. Suzuki Y et al. Lipoate prevents glucose-induced protein modifications. *Free Radic Res Common* 1992; 17: 211–7.
54. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15 (18): 2721–31.
55. Guo Y, Jones D, Palmer JL et al. Oral alpha-lipoic acid to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer* 2014; 22 (5): 1223–31.
56. Battisti E, Albanese A, Guerra L et al. Alpha lipoic acid and superoxide dismutase in the treatment of chronic low back pain. *Eur J Phys Rehabil Med* 2013; 49 (5): 659–64.
57. Rochette L, Ghibu S, Richard C et al. Direct and indirect antioxidant properties of α -lipoic acid and therapeutic potential. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57 (1): 114–25.
58. Stevens MJ, Obrosova I, Cao X et al. Effects of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 2000; 49 (6): 1006–15.
59. Ford I, Cotter MA, Cameron NE, Greaves M. The effects of treatment with alpha-lipoic acid or evening primrose oil on vascular hemostatic and lipid risk factors, blood flow, and peripheral nerve conduction in the streptozotocin-diabetic rat. *Metabolism* 2001; 50 (8): 868–75.
60. Heitzer T, Finckh B, Albers S. Beneficial effects of alpha-lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 53–61.
61. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALA-DIN Study). *Diabetologia* 1995; 38: 1425–33.
62. Reljanovic M, Reichel G, Rett K et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic Res* 1999; 31 (3): 171–9.
63. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau RJ et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care* 1999; 22 (8): 1296–301.
64. Ametov A, Barinov A, O'Brien P et al, the SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: The SYDNEY Trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 770–6.
65. Баринов А.Н., Новосадова М.В. Вегетативная невропатия при сахарном диабете: клинические проявления, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011; 3 (2): 25–33. / Barinov A.N., Novosadova M.V. Vegetativnaya nevropatiya pri sakharnom diabete: klinicheskie proyavleniya, diagnostika i lechenie. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2011; 3 (2): 25–33. [in Russian]
66. <http://medside.ru/berlition>
67. Benbow SJ, MacFarlane IA. Painful diabetic neuropathy. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999; 13 (2): 295–308.
68. Backonja M. Anticonvulsants (antineuropathics) for neuropathic pain syndromes. *Clin J Pain* 2000; 16 (Suppl. 2): 67–72.
69. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33 (10): 2285–93.
70. Chou R, Carson S, Chan BK. Gabapentin versus tricyclic antidepressants for diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia: discrepancies between direct and indirect meta-analyses of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2009; 24: 178–88.
71. Kempler P, Amarengo G, Freeman R et al. Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy: Gastrointestinal autonomic neuropathy, erectile, bladder- and sudomotor dysfunction in patients with diabetes mellitus: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011.
72. Williams G, Pickup C. *Handbook of diabetes*. London, 1996.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Пизова Наталья Вячеславовна – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО ЯГМУ. E-mail: pizova@yandex.ru

Терапевтические возможности коррекции дефицита витамина D у взрослых

Е.А.Пигарова[✉], А.А.Петрушкина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11
✉kpigarova@gmail.com

Дефицит витамина D является патологическим состоянием, которое вносит нарушения не только в метаболизм костной ткани, но и во многие другие физиологические процессы ввиду наличия у витамина D множества внекостных эффектов. В то же время распространенность этого состояния очень высока. Поддержание адекватного уровня витамина D является важным для функционирования большинства тканей и систем организма и поддержания оптимального состояния здоровья у людей всех возрастов. Данная статья посвящена терапевтическим возможностям коррекции дефицита витамина D у взрослых.

Ключевые слова: дефицит витамина D, колекальциферол.

Для цитирования: Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Терапевтические возможности коррекции дефицита витамина D у взрослых. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 43–46. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.43-46

Review

Treatment options of vitamin D deficiency in adults

Е.А.Pigarova[✉], А.А.Petrushkina

Endocrinology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitriia Ul'ianova, d. 11
✉kpigarova@gmail.com

Abstract

Due to various extraskelatal effects of vitamin D, vitamin D deficiency is a pathologic condition which affects not only bone health, but disturbs a lot of physiologic processes. It is a pandemic condition at the same time. Maintaining adequate vitamin D status is essential for people of all ages. In this article we discuss treatment options of vitamin D deficiency in adults.

Key words: vitamin D deficiency, cholecalciferol.

For citation: Pigarova E.A., Petrushkina A.A. Treatment options of vitamin D deficiency in adults. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 43–46. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.43-46

Широкая экспрессия рецептора витамина D в тканях организма и экстраклеточная конверсия витамина D 25-гидроксикальциферола – 25(OH)D в активную форму – 1,25(OH)2D обеспечивают влияние витамина D на транскрипцию генов, имеющих витамин D-чувствительные элементы и составляющих до 10% общего количества генов [1]. В связи с этим адекватные уровни витамина D жизненно важны для правильной работы эндокринной системы не только в костной ткани, но и во всем организме.

Традиционные эффекты витамина D связаны с предупреждением развития вторичного гиперпаратиреоза и включают прежде всего регуляцию всасывания кальция в кишечнике путем активации синтеза в кишечном эпителии белков, участвующих в транспорте кальция. При воздействии витамина D на остециты повышается продукция фосфатурического гормона FGF23. Таким образом, витамин D обеспечивает поддержание оптимальных для минерализации костной ткани концентраций кальция и фосфора в крови.

Кроме того, витамин D оказывает прямое действие на паращитовидные железы, которое заключается в снижении синтеза паратиреоидного гормона (ПТГ) и повышении экспрессии кальций-чувствительных рецепторов, что в свою очередь способствует снижению пролиферации клеток желез [2].

В костной ткани витамин D регулирует синтез важнейших белков матрикса: так, например, он подавляет синтез коллагена I типа и увеличивает синтез остеокальцина.

При дефиците витамина D развивается вторичный гиперпаратиреоз, который в условиях сниженной абсорбции поступающих с пищей кальция и фосфора в кишечнике поддерживает нормальную концентрацию кальция сыворотки крови за счет мобилизации его из костной ткани и

повышенного выведения фосфора почками [3]. Повышенный уровень ПТГ способствует активации остеокластов и генерализованному снижению минеральной плотности костной ткани, а на фоне повышения фосфатурии нарушается кальций-фосфорное производство сыворотки крови. Таким образом, дефицит витамина D вызывает дефекты минерализации скелета, может приводить к развитию рахита у детей и остеопении у взрослых.

Как уже упоминалось, витамин D обладает регуляторной активностью в отношении колоссального количества генов, в том числе влияющих на клеточный цикл, иммунитет и метаболизм, в связи с чем контролирует работу иммунной системы, обладает антипролиферативными свойствами в отношении эпителиальных клеток, участвует в работе репродуктивной системы. Данные экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований предполагают ассоциацию метаболизма витамина D с состоянием сердечно-сосудистой системы, включая развитие и прогрессирование атеросклероза [2].

В пользу иммуномодулирующей активности витамина D свидетельствуют данные крупных клинических исследований, в которых показаны высокая эффективность и безопасность топических препаратов витамина D в терапии псориаза. Также в данных литературы отмечены ассоциация низких уровней витамина D с атопическим дерматитом, бронхиальной астмой тяжелого течения, ревматоидным артритом, аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, рассеянным склерозом, сахарным диабетом типа 1, а также улучшение течения некоторых из заболеваний при приеме препаратов витамина D [6–12]. По данным метаанализов проведенных рандомизированных клинических исследований, при приеме препаратов витамина D взрослыми, особенно при ежедневных режимах

Интерпретация концентраций 25(OH)D, принимаемая Российской ассоциацией эндокринологов [5]		
Классификация	Уровни 25(OH)D в крови, нг/мл (нмоль/л)	Клинические проявления
Выраженный дефицит витамина D	<10 нг/мл (<25 нмоль/л)	Повышенный риск рахита, остеомалации, вторичного гиперпаратиреоза, миопатии, падений и переломов
Дефицит витамина D	<20 нг/мл (<50 нмоль/л)	Повышенный риск потери костной ткани, вторичного гиперпаратиреоза, падений и переломов
Недостаточность витамина D	≥20 и <30 нг/мл (≥50 и <75 нмоль/л)	Низкий риск потери костной ткани, вторичного гиперпаратиреоза, нейтральный эффект на падения и переломы
Адекватные уровни витамина D	≥30 нг/мл (≥75 нмоль/л)	Оптимальное подавление ПТГ и потери костной ткани, снижение падений и переломов на 20%
Уровни с возможным проявлением токсичности витамина D	≥150 нг/мл (≥375 нмоль/л)	Гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, кальцифилаксия

приема и среди лиц с низкими уровнями 25(OH)D, наблюдается снижение заболеваемости туберкулезом и острыми респираторными вирусными инфекциями [13, 14].

Противоопухолевое свойство витамина D заключается в подавлении роста пролиферирующих эпителиальных клеток и наиболее исследовано в опухолевых клетках кожи, ободочной кишки, молочной железы и простаты. Наибольшую связь со сниженным уровнем витамина D данные наблюдательных исследований показывают в отношении развития колоректального рака, данные относительно раков других локализаций, в том числе молочной железы, простаты, и общей заболеваемости раком имеют несколько меньшую доказательную силу [15]. Тем не менее в крупном рандомизированном клиническом исследовании показано значимое снижение на 60% общего онкологического риска среди здоровых женщин в постменопаузе, получавших лечение витамином D и кальцием в сравнении с плацебо, в течение 4-летнего периода наблюдения [5].

У лиц с манифестным диабетом типа 2 некоторые исследования показывают положительное влияние дополнительного приема витамина D, особенно совместно с кальцием, на контроль гликемии и уровень инсулинорезистентности [16].

На настоящий момент точная роль локально синтезированного в репродуктивных тканях 1,25(OH)2D не вполне определена, однако в литературе имеются данные, свидетельствующие о связи витамина D с мужской и женской репродуктивной функцией на различных уровнях. Данные метаанализов указывают на связь низких уровней 25(OH)D во время беременности с повышенным риском преждевременных родов, который снижается при приеме препаратов витамина D [17], гестационного сахарного диабета [18], бактериального вагиноза, а также с низкой массой плода для данного гестационного возраста и более низкой массой ребенка при рождении [19, 20].

У пожилых людей при применении комбинированных препаратов витамина D и кальция наблюдались увеличение мышечной силы, предотвращение падений и снижение частоты переломов [21].

Витамин D вырабатывается в организме в результате воздействия солнечного света (под действием ультрафиолетового излучения), а также поступает с пищей и пищевыми добавками. По ряду причин солнечное излучение не обеспечивает достаточного поступления витамина D в организм. Во многих регионах мира [22], в том числе и на большей части территории Российской Федерации [5], интенсивность солнечного излучения в зимние месяцы является недостаточной. Загрязнение атмосферы и плотные слои облаков, а также такие факторы, как избегающее поведение, ношение закрытой одежды или применение солнцезащитных кремов, снижают доступность ультрафиолетового излучения и препятствуют синтезу адекватного количества витамина D [23]. Из пищевых источников наибольшее количество витамина D содержат жирные сорта

рыбы, такие как лосось, макрель и сардины (в среднем около 400 МЕ на 100 г); рыбий жир (400–1000 МЕ на 1 чайную ложку), желтки (около 20 МЕ/шт). Поскольку в остальных продуктах содержится незначительное количество витамина D, его пищевые источники, таким образом, весьма ограничены. Даже в странах с государственной программой по фортификации продуктов витамином D, по данным крупных эпидемиологических исследований, его поступление с пищей значительно ниже рекомендованной нормы [24, 25], при этом в РФ витамином D фортифицируются только используемые для детского питания продукты.

В связи с этим в РФ, как и во многих регионах мира, дефицит витамина D очень широко распространен в общей популяции – по данным ряда исследователей, до 80–90% [26].

Статус витамина D оценивается путем определения уровня 25(OH)D – основной циркулирующей формы витамина D, отражающей суммарное количество эндогенного и получаемого с пищей или добавками витамина D [3, 5, 25]. При этом на сегодняшний день в международном сообществе не сложилось единой позиции относительно достаточного уровня витамина D, особенно в отношении обеспечения реализации внекостных эффектов. В настоящее время рабочая группа Российской ассоциации эндокринологов рекомендует придерживаться уровней выше 30 нг/мл (см. таблицу) [5].

Поскольку назначение витамина D в профилактических дозах возможно без предварительного исследования его уровня в сыворотке крови [5, 27], лабораторный скрининг для выявления дефицита витамина D в общей популяции не рекомендуется.

Рекомендованные Российской ассоциацией эндокринологов и Российской ассоциацией по остеопорозу профилактические дозы дополнительного приема витамина D составляют [5, 27, 28]:

- для лиц в возрасте 18–50 лет – не менее 600–800 МЕ/сут;
- старше 50 лет – не менее 800–1000 МЕ/сут;
- для беременных и кормящих женщин – не менее 800–1200 МЕ/сут (по мнению ряда экспертов – 2000 МЕ в течение всей беременности);
- для лиц с высоким риском наличия дефицита витамина D (см. ниже) – дозы, в 2–3 раза превышающие суточную потребность возрастной группы, – до 3000–6000 МЕ/сут.

Отмечается, что для поддержания рекомендованного уровня 25(OH)D > 30 нг/мл может потребоваться потребление не менее 1500–2000 МЕ/сут [5]. Описанные случаи токсичности препаратов витамина D, сопровождающиеся развитием гиперкальциемии, гиперкальциурии и нарушением функции почек, в подавляющем большинстве связаны с непреднамеренным приемом очень высоких доз, как, например, при ошибочной избыточной фортификации молока. Поскольку пороговый уровень токсичности для ежедневного приема, по мнению большинства исследова-

телей, лежит в диапазоне 10 000–40 000 МЕ витамина D в день, назначение доз витамина D более 10 000 МЕ/сут на длительный период без медицинского наблюдения и контроля уровня 25(OH)D в крови не рекомендуется [5].

С учетом наличия ряда факторов, которые влияют на уровень витамина D и могут также влиять на эффективность терапии его препаратами, в настоящее время определены группы риска наличия дефицита данного витамина, в которых показан биохимический скрининг уровня витамина D [5]:

- люди с заболеваниями костей (рахит, остеопороз, остеопороз), гиперпаратиреозом;
- пожилые люди (>60 лет) с низкоэнергетическими переломами в анамнезе, частыми падениями, при наличии мышечной слабости;
- люди с темным цветом кожи, проживающие в регионах с низким уровнем инсоляции;
- лица с ожирением (индекс массы тела более 30 кг/м²);
- беременные и кормящие женщины, имеющие факторы риска (темная кожа, избыточная масса тела, гестационный диабет, очень низкая инсоляция) или не желающие принимать профилактически препараты витамина D;
- хроническая болезнь почек;
- печеночная недостаточность;
- синдром мальабсорбции (в частности, при хронических воспалительных заболеваниях кишечника, болезни Крона, радиационном энтерите, после бариатрической хирургии);
- прием ряда лекарственных препаратов (противосудорожных, противогрибковых средств, глюкокортикоидов, холестирамина, при лечении ВИЧ-инфекции);
- гранулематозные заболевания (саркоидоз, туберкулез, гистоплазмоз, кокцидиомикоз, бериллиоз).

В случаях диагностированного дефицита витамина D рекомендовано проводить терапию более высокими лечебными дозами до достижения целевых показателей уровня витамина D, после чего переходить на профилактические дозы. В настоящее время разработаны схемы лечения, предусматривающие разную частоту приема препарата (ежедневный, еженедельный, ежемесячный), что позволяет учесть индивидуальные особенности пациента при назначении терапии и увеличить приверженность лечению. Рекомендованные лечебные дозы для коррекции уровня 25(OH)D < 20 нг/мл составляют 50 000 МЕ/нед, 200 000 МЕ/мес или 7000 МЕ в день и назначаются на 8 нед. При исходном уровне 25(OH)D в диапазоне 20–29 нг/мл указанные дозы назначаются на 4 нед.

Чаще всего для профилактики и лечения дефицита витамина D используют пероральные препараты витамина D₃ (колекальциферола); также можно применять препараты витамина D₂ (эргокальциферола). Обе эти формы не обладают исходной активностью и обретают ее только после процесса биотрансформации, в связи с чем объединены названием «нативные» и характеризуются низкой токсичностью; кроме того, они обладают липофильными свойствами, способны кумулироваться в жировой ткани и формировать депо, что обеспечивает долговременное поддержание уровня витамина D. Некоторое предпочтение при этом отдается форме D₃ (колекальциферол), которая обладает сравнительно большей эффективностью в достижении и сохранении целевых значений 25(OH)D в сыворотке крови [5].

В РФ доступно ограниченное количество препаратов нативного витамина D, отсутствуют широко применяемые за рубежом капсулы с высоким содержанием витамина D (50 000 МЕ) [5], что существенно затрудняет проведение коррекции низких уровней витамина D. Тем не менее доступные в РФ лекарственные формы колекальциферола – масляный раствор (Вигантол, Merck KGaA, Германия) и водный раствор (Аквадетрим, Medana Pharma TERPOL

Group J.S., Co., Польша), могут быть использованы с равным успехом как для лечения дефицита витамина D в различных схемах, так и для профилактического приема. Нативный витамин D может применяться с едой или натощак, не требует дополнительного содержания в пище жиров для абсорбции [5].

Применение препаратов активных метаболитов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) и их аналогов (парикальцитол и др.) проводится по показаниям, абсолютным (терминальная хроническая почечная недостаточность, гипопаратиреоз, псевдогипопаратиреоз, выраженная гипокальциемия) и относительным (хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин, возраст старше 65 лет, высокий риск падений у пожилых пациентов) ввиду их значительно более высокой стоимости, а также необходимости контроля содержания кальция в сыворотке крови и моче и коррекции дозы препарата в случае гиперкальциемии/гиперкальциурии [5].

Важно учитывать, что эффективность препаратов витамина D зависит от адекватности поступления кальция в организм. Наибольшая эффективность лечения дефицита витамина D, а также оптимизация кальций-фосфорного обмена достигаются при потреблении рекомендованной для данной возрастной группы суточной нормы, которая составляет 1000 мг/сут для лиц от 16 до 50 лет, 1000–1200 мг/сут – для женщин в менопаузе или старше 50 лет, 1000–1300 мг/сут – для беременных и кормящих женщин [5]. Поскольку среднее потребление кальция с продуктами питания в России немногим более 600 мг [29], недостающая суточная потребность в этом элементе, которая может составлять 500–1000 мг в день, должна быть определена с помощью специальных опросников [30] и обеспечена с помощью добавок кальция. Препараты кальция следует принимать во время или после еды. В составе комплексного лечения остеопороза применяются комбинированные препараты нативного витамина D и кальция, которые содержат разные дозы колекальциферола и кальция, а также различаются по содержащейся в них соли кальция. Дополнительное назначение препаратов кальция должно проводиться строго дозированно, учитывая имеющиеся данные о возможном негативном воздействии добавок солей кальция на сердечно-сосудистую систему [29].

Литература/References

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D. Смена парадигмы. Под ред. Е.И.Гусева, И.Н.Захаровой. М., 2015. / Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D. Smena paradigmy. Pod red. E.I.Guseva, I.N.Zakharovoi. M., 2015. [in Russian]
2. Meir T, Levi R, Lieben L et al. Deletion of the vitamin D receptor specifically in the parathyroid demonstrates a limited role for the receptor in parathyroid physiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297 (5): F1192–8.
3. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 1911–30.
4. Holick MF. Vitamin D: Extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39 (2): 381–400.
5. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016; 62 (4): 60–84. / Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaia Zh.E. et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi Assotsiatsii Endokrinologov po diagnostike, lechenii i profilaktike defitsita vitamina D u vzroslykh. *Problemy endokrinologii*. 2016; 62 (4): 60–84. [in Russian]
6. Soleymani T, Hung T, Soung J. The role of vitamin D in psoriasis: A review. *Int J Dermatol* 2015; 54 (4): 383–92.
7. Kim MJ, Kim S-N, Lee YW et al. Vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2016; 8 (12): E789.
8. Wöbke TK, Sorg BL, Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. *Front Physiol* 2014; 5: 244.

9. Lee YH, Bae S-C. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34: 827–33.
10. Simsek Y, Cakir I, Yetmis M et al. Effects of vitamin D treatment on thyroid autoimmunity. *J Res Med Sci* 2016; 21: 85.
11. Munger KL, Levin LI, Hollis BW et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296 (23): 2832–8.
12. Chakhtoura M, Azar ST. The role of vitamin D deficiency in the incidence, progression and complications of type 1 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 148673.
13. Martineau A, Jolliffe D, Hooper R et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Br Med J* 2017; 356: i6583.
14. Zittermann A, Pilz S, Hoffmann H, März W. Vitamin D and airway infections: a European perspective. *Eur J Med Res* 2016; 21: 14.
15. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD et al. The nonskeletal effects of vitamin D: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev* 2012; 33 (3): 456–92.
16. Pilz S, Kienreich K, Rutters F et al. Role of vitamin D in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2013; 13 (2): 261–70.
17. Zhou S-S, Tao Y-H, Huang K et al. Vitamin D and risk of preterm birth: Up-to-date meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43 (2): 247–56.
18. Lu M, Xu Y, Lv L, Zhang M. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293 (5): 959–66.
19. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br Med J* 2013; 346: f1169.
20. Wei S-Q, Qi H-P, Luo Z-C, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26 (9): 889–99.
21. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (10): 2997–3006.
22. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67 (2): 373–8.
23. Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* 2005; 81 (6): 1287–90.
24. Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. Ожирение и метаболизм. 2012; 9 (2): 33–42. / Pleshcheva A.V., Pigarova E.A., Dzeranova L.K. Vitamin D i metabolizm: fakty, mify i predubezhdeniia. Ozhirenie i metabolizm. 2012; 9 (2): 33–42. [in Russian]
25. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
26. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л. и др. Уровень обеспеченности витамином D жителей Северо-Западного региона РФ (г. Санкт-Петербург и г. Петро-заводск). Остеопороз и остеопатии. 2013; 3: 3–7. / Karonova T.L., Grineva E.N., Nikitina I.L. i dr. Uroven' obespechennosti vitaminom D zhitelei Severo-Zapadnogo regiona RF (g. Sankt-Peterburg i g. Petrozavodsk). Osteoporoz i osteopatii. 2013; 3: 3–7. [in Russian]
27. 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., Nikitinskaia O.A., Toroptsova N.V. i dr. Profilaktika, diagnostika i lechenie defitsita vitamina D i kal'tsia u vzroslogo naseleniia Rossii i patsientov s osteoporozom (po materialam podgotovlennykh klinicheskikh rekomendatsii). Nauchno-prakticheskaiia revmatologiya. 2015; 53 (4): 403–8. [in Russian]
28. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (проект). М., 2017. / Natsional'naia programma "Nedostatochnost' vitamina D u detei i podrostkov Rossiiskoi Federatsii: sovremennye podkhody k korrektsii" (proekt). M., 2017. [in Russian]
29. Луценко А.С., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Белая Ж.Е. Роль и место препаратов кальция и витамина D для профилактики и лечения остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2017; 20 (2): 69–75. / Lutsenko A.S., Rozhinskaia L.Ya., Toroptsova N.V., Belaia Zh.E. Rol' i mesto preparatov kal'tsia i vitamina D dlia profilaktiki i lecheniia osteoporoz. Osteoporoz i osteopatii. 2017; 20 (2): 69–75. [in Russian]
30. International Osteoporosis Foundation. Calcium calculator [Internet]. <http://www.iofbone-health.org/calcium-calculator>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пигарова Екатерина Александровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: kpigarova@gmail.com
Петрушкина Александра Александровна – клин. ординатор, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Новости менопаузальной гормональной терапии

Т.Ю.Демидова^{✉1}, С.Г.Зенина², П.А.Гасанзаде²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

✉t.y.demidova@gmail.com

Около 1/3 жизни современной женщины приходится на менопаузу. Менопаузальный переход – это критический период, и крайне важно дать пациенткам полную информацию о возможностях современной гормонотерапии, которая позволяет не только устранить неприятные менопаузальные симптомы и последствия эстрогенного дефицита, но и сохранить социальную активность женщины, улучшить качество ее жизни в целом. В данной статье описан современный взгляд на менопаузальную гормональную терапию с учетом последних актуальных рекомендаций.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, менопауза, эстрогенный дефицит.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Зенина С.Г., Гасанзаде П.А. Новости менопаузальной гормональной терапии. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 47–51. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.47-51

Review

News on menopausal hormone therapy

T.Yu.Demidova^{✉1}, S.G.Zenina², P.A.Gasanzade²

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 123995, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

✉t.y.demidova@gmail.com

Abstract

About 1/3 of a modern woman's life falls on menopause. Perimenopausal transition period is a critical period and it is essential to inform patients on possibilities of modern hormone therapy that allows not only to manage unfavorable menopausal symptoms and estrogen deficiency consequences but also to maintain woman's social activity and improve her quality of life. The article presents contemporary view on menopausal hormone therapy based on most recent relevant guidelines.

Key words: menopausal hormone therapy, menopause, estrogen deficiency.

For citation: Demidova T.Yu., Zenina S.G., Gasanzade P.A. News on menopausal hormone therapy. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 47–51. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.47-51

В 2001 г. Рабочей группой по изучению этапов старения репродуктивной системы женщин (Stages of Reproductive Aging Workshop – STRAW) была разработана система критериев, с помощью которой практикующие врачи и исследователи смогли выделять разные этапы функционирования репродуктивной системы здоровых женщин, начиная с подросткового возраста вплоть до наступления менопаузы и далее постменопаузы (табл. 1).

За прошедшие годы была продемонстрирована ценность этой классификации как для клинической практики, так и для научных исследований.

Климактерический период – это физиологический переходный период в жизни женщины, обусловленный возрастной инволюцией в репродуктивной системе и характеризующийся прекращением генеративной и менструальной функций.

Выделяют несколько фаз климактерического периода:

1. Перименопауза – период от момента появления первых климактерических симптомов до 1 года от момента последней самостоятельной менструации.
2. Менопауза – последняя самостоятельная менструация, ее дата определяется ретроспективно после 12 мес отсутствия менструаций. У большинства женщин менопауза наступает между 45 и 55 годами. Средний возраст – 51,4 года. Менопауза бывает ранней, если она наступает между 40 и 45 годами, поздней – при наступлении после 55 лет и преждевременной – при наступлении до 40 лет (преждевременная недостаточность яичников).

3. Постменопауза – это период после наступления менопаузы. Выделяют раннюю постменопаузу (до 5 лет отсутствия менструаций) и позднюю (более 5 лет).

Существует еще индуцированная менопауза – это прекращение менструаций вследствие хирургического удаления обоих яичников, а также «выключение» работы яичников после проведения лучевой или химиотерапии.

Для установления диагноза климактерического синдрома достаточно двух критериев:

- вторичная аменорея, длящаяся по меньшей мере 12 мес;
- уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) > 40 МЕ/л при трехкратном лабораторном определении с интервалами в несколько недель.

Кроме того, отмечают и другие гормональные нарушения: снижение уровня эстрадиола, индекс лютеинизирующий гормон/ФСГ менее 1, индекс эстрадиол/эстрон менее 1, относительная гиперандрогения, увеличение уровня лютеинизирующего гормона, увеличение соотношения андроген/эстроген менее 1, снижение уровня ингибина В.

Клинически климактерий проявляется климактерическим синдромом, ранние симптомы которого возникают часто еще до окончания менструальной функции. Это приливы жара, ознобы, повышенная потливость, головные боли, изменение артериального давления, учащенное сердцебиение; ощущение нехватки воздуха, «кома в горле»; а также снижение настроения, угасание интереса к окружающему, тревога, беспокойство, плаксивость, раздражительность, отсутствие взаимопонимания с близкими; снижение полового влечения, чувство страха, незащи-

Таблица 1. Стадии старения репродуктивной системы женщин согласно STRAW+10 [1]											
	Менархе				Последняя менструация (0)						
Стадия	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2	
Терминология	Репродуктивный период				Менопаузальный переход		Постменопауза				
	Ранний	Расцвет	Поздний		Ранний	Поздний	Ранний		Поздний		
Продолжительность	Различная				Различная	1–3 года	2 года (1+1)		3–6 лет		Остальной период жизни
	<i>Основные критерии</i>										
Менструальный цикл	Различный или регулярный	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения обильности/продолжительности	Различная продолжительность, стабильные колебания длительности последовательных циклов ≥ 7 дней	Период аменореи ≥ 60 дней					
<i>Подтверждающие критерии</i>											
<i>Эндокринные</i>											
ФСГ			Низкий	Различный*	\uparrow Различный*	$\uparrow >25$ МЕ/л**	\uparrow Различный*	Стабильный			
Антимюллеров гормон			Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий			
Ингибин В				Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий			
Количество антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое			
<i>Описательные характеристики</i>											
Симптомы						Вазомоторные симптомы Вероятно	Вазомоторные симптомы Весьма вероятно			Усугубление симптомов урогенитальной атрофии	

*Кровь исследуют на 2–5-й день менструального цикла, \uparrow – повышенный. **Приблизительный ожидаемый уровень основывается на современном международном стандарте оценки гормонов гипофиза.

ценности; бессонница; снижение памяти, внимания; быстрая утомляемость, невозможность сосредоточиться, слабость.

Через 2–5 лет начинаются средневременные нарушения:

- со стороны влагалища и мочевого пузыря – сухость, зуд, жжение во влагалище, болезненность при половой жизни, частые позывы на мочеиспускание, особенно ночью; потеря мочи при кашле, смехе, чиханье; боли в мочевом пузыре, а также при мочеиспускании; упорные циститы, воспалительные процессы во влагалище;
- со стороны кожи и ее придатков – появление морщин, сухость кожи; ломкость ногтей, поредение волос, ухудшение состояния десен, их рыхлость, кровоточивость;
- сексуальная дисфункция – ощущение утраты сексуальной привлекательности, женственности; снижение полового влечения, ухудшение качества половой жизни, отсутствие сексуального удовлетворения, часто невозможность реализовать свою сексуальную активность в прежнем объеме из-за появившихся возрастных проблем со здоровьем или вследствие утраты партнера (его сексуальная несостоятельность, развод, смерть).

Намного позднее проявляются поздневременные обменные нарушения: ожирение, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), остеоартриты, постменопаузальный остеопороз, болезнь Альцгеймера (старческое слабоумие).

Для лечения ранних и средневременных симптомов климактерия, а также профилактики поздних осложнений применяют менопаузальную гормональную терапию (МГТ).

Что такое МГТ

Цель МГТ – фармакологически заменить гормональную функцию яичников у женщин, испытывающих дефицит половых гормонов. Важно достичь таких минимально оптимальных уровней гормонов в крови, при которых реально обеспечивался бы лечебный и профилактический эффект при климактерических расстройствах с минимальными побочными эффектами эстрогенов, особенно в эндометрии и молочных железах.

К сожалению, отношение пациенток и ряда врачей к МГТ зачастую бывает негативным, что связано, вероятно, с малой информированностью о достоинствах и преимуществах ее применения.

Сопrotивление применению МГТ, возможно, связано с опубликованием первых результатов исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (WHI) в 2002 г., продемонстрировавших неблагоприятный профиль пользы/риска в основном комбинированного режима терапии (конъюгированные эстрогены и медроксипрогестерона ацетат) у женщин в постменопаузе достаточного широкого возрастного диапазона [2]. Средний возраст участниц в WHI

составлял 63 года, в то время как средний возраст наступления менопаузы в США и Европе близок к 51 году.

Однако последующий углубленный анализ результатов WHI показал, что МГТ характеризуется благоприятным профилем пользы/риска у более молодых женщин, которые начинают терапию в близкие к менопаузе сроки [3]. Многие исследования, включая WHI и метаанализы рандомизированных контролируемых исследований, подтверждают, что оптимальными кандидатами для МГТ являются женщины в возрасте моложе 60 лет с недавней менопаузой (в течение 10 лет), нормальными показателями липидного обмена, отсутствием метаболического синдрома и отсутствием генотипа Лейдена (мутация гена V фактора свертывания крови) [4].

Выбор терапии основан на имеющихся данных о безопасности и эффективности и, как правило, является совместным решением пациентки и врача. Выбранное лечение должно быть индивидуализировано и будет варьироваться в зависимости от тяжести, возраста, состояния здоровья, индивидуальных предпочтений каждой женщины и предполагаемого соотношения пользы/риска. Таким образом, при назначении МГТ пациенткам в раннем постменопаузальном возрасте должны учитываться все факторы риска развития ССЗ, возраст и время от начала менопаузы [4].

Обязательными обследованиями перед назначением МГТ являются: измерение артериального давления, определение уровня глюкозы, липопротеидов, аспартат-, аланинаминотрансферазы, ФСГ, тиреотропного гормона, гинекологическое исследование с онкоцитологией, ультразвуковое исследование эндометрия с обязательной оценкой его толщины, маммография.

Противопоказаниями являются наличие рака эндометрия и молочной железы (РМЖ) или других онкологических заболеваний, маточные кровотечения неясного генеза, коагулопатии и тромбоэмболический анамнез, почечная и печеночная недостаточность, тяжелое течение сахарного диабета (СД).

Преимущества МГТ

Вазомоторные симптомы

МГТ – это наиболее эффективный вариант лечения вазомоторных симптомов. В зависимости от дозы снижаются частота приливов примерно на 75% и степень тяжести – на 87% по сравнению с 50% при приеме плацебо [5, 6]. Кроме того, МГТ улучшает сон и настроение и тем самым повышает качество жизни пациенток.

Урогенитальные симптомы

В менопаузе у многих женщин выявлены мочеполовые симптомы (су-

хость слизистой оболочки влагалища, зуд, жжение, бели, боль и диспареуния), так как эстрогены играют важную роль в функционировании нижних мочевыводящих путей, а рецепторы эстрогенов и прогестерона были выявлены во влагалище, уретре, мочевом пузыре и мышцах тазового дна. Назначение терапии вагинальными эстрогенами в низких дозах уменьшает субъективные и объективные симптомы атрофии влагалища, что улучшает качество жизни не только для женщины, но и для ее партнера. Кроме того, на фоне терапии уменьшается частота рецидивов инфекций мочевых путей [7].

Когнитивная функция

Исследование 1768 женщин показало, что использование гормонотерапии в течение 5 лет от начала менопаузы дает 30% снижение рисков раз-

вития болезни Альцгеймера в дальнейшем, особенно если продолжительность лечения составила 10 лет и более. Однако это не относится к женщинам, начавшим заместительную терапию в более старшем возрасте [8].

До сих пор продолжающееся исследование KEEPS ставит перед собой задачи выяснить влияние заместительной гормональной терапии на когнитивные функции у женщин в «критическом периоде»; эффект на когнитивные функции разных форм эстрогенов (конъюгированный эстроген и эстрадиол) и предпочтительный путь их введения, а также наиболее чувствительные психометрические параметры, позволяющие определить эффект эстрогенов на когнитивные функции и настроение; выясняется, связано ли циклическое применение микронизированного прогестерона с лучшим эффектом на когнитивную функцию.

Данные этого исследования позволят определить потенциальное влияние МГТ на когнитивную функцию и подобрать время начала терапии, форму препарата, способ доставки, рассчитать влияние на сердечно-сосудистую систему.

Постменопаузальный остеопороз

Прочность костей определяется сочетанием плотности костной ткани и микроархитектурной целостности. Возникновение постменопаузального остеопороза связано с отсутствием достижения пиковой плотности костной ткани, ускоренной потерей костной массы после наступления менопаузы, возрастной потерей костной массы или комбинацией факторов. Для оценки минеральной плотности костей женщин в постменопаузе рекомендовано проведение денситометрии. Так как ускоренное снижение костной массы в постменопаузе связано с дефицитом эстрогенов, то для профилактики переломов в ранней постменопаузе наиболее подходящим видом терапии является МГТ.

Результаты многих исследований сообщают об уменьшении потери костной массы, значительном сокращении переломов при применении МГТ [5, 9].

Вместе с тем адекватное потребление кальция (1000–1500 мг) и витамина D (800–1000 МЕ), а также ограничение потребления алкоголя минимизируют потерю костной массы и уменьшают риск падения и переломов [10].

Для лечения диагностированного остеопороза рекомендованы бисфосфонаты, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, деносумаб.

Нарушения углеводного обмена

Несмотря на то, что наступление менопаузы само по себе не увеличивает риск развития СД, однако известно, что с возрастом частота развития метаболического синдрома и резистентности к инсулину повышается. Некоторые данные говорят о том, что преждевременное наступление менопаузы или овариоэктомиа в периоде пременопаузы увеличивают риск развития СД типа 2.

У пациентов, страдающих СД, применение МГТ приводило к понижению уровня глюкозы в крови. И пероральный, и трансдермальный пути введения эстрогенов дают подобный результат, хотя некоторые исследования указывают на более положительный эффект на уровень глюкозы трансдермальных эстрогенов. У женщин, не страдающих СД и принимающих препараты эстрогена, также отмечались улучшения показателей метаболизма глюкозы. По данным рандомизированных контролируемых клинических исследований, включая исследование HERS (изучающее женщин с ССЗ), уровень глюкозы крови не увеличивался с течением времени у женщин на эстрогенотерапии, а у женщин с нарушением глюкозы натошак данное состояние не переходило в манифестный СД. В исследовании WHI частота заболеваемости СД у женщин на терапии эстрогеном/прогестероном снизилась на 21%. Улучшение показателей глюкозы у пациенток на МГТ ограничивается возрастом от 50 до 69 лет. У женщин на монотерапии эстрогеном заболеваемость диабетом была на 12% меньше, чем у контрольных групп всех возрастов. Результаты исследования KEEPS показали, что у молодых женщин, не страдающих диабетом, показатели глюкозы в крови немного улучшаются от применения трансдермальных эстрогенов, в отличие от нулевого результата на конъюгированных эстрогенах. Поскольку женщины, страдающие метаболическим синдромом, подвержены большему риску развития ССЗ, следует соблюдать осторожность при назначении МГТ этой группе пациенток с или без явного диабета.

Таким образом, МГТ не рекомендуется с целью профилактики СД. А у пациенток с СД в анамнезе использование МГТ должно быть подобрано индивидуально с учетом возраста и факторов риска развития метаболического синдрома и ССЗ [4].

Летальность

В недавно проведенном Кокрановском обзоре сообщалось о 30% относительном снижении риска (отношение рисков 0,70; 95% доверительный интервал 0,52–0,95) смертности от всех причин у женщин при МГТ, начатой ранее 10 лет с момента менопаузы или у женщин моложе 60 лет [11].

Индивидуализация МГТ с учетом рисков

МГТ должна быть назначена индивидуально с учетом симптомов и необходимости профилактики, а также личного и семейного анамнеза, результатов обследования, предпочтений и ожиданий женщины. Риски и преимущества гормональной терапии различаются у женщин в период менопаузального перехода и более старшего возраста. МГТ не должна рекомендоваться без четких показаний, т.е. выраженных симптомов или соматических эффектов дефицита эстрогенов.

Женщинам моложе 60 лет в перименопаузе или в течение 10 лет после менопаузы, имеющим вазомоторные симптомы, которые не имеют противопоказаний и повышенного риска развития ССЗ или РМЖ и готовы начать МГТ, нужно назначать терапию только эстрогенами (если матка удалена) или терапию эстрогенами в сочетании с прогестероном (женщинам с сохраненной маткой).

Перед назначением МГТ необходимо оценить базовый риск РМЖ, исключить гиперплазию или рак эндометрия, оценить сердечно-сосудистый риск. Для женщин с высоким риском этих заболеваний допускается только гормональная терапия для облегчения вазомоторных симптомов.

Стоит обратить внимание, что при наличии умеренного сердечно-сосудистого риска или риска венозной тромбоэмболии стоит применять трансдермальный эстрадиол как лечение первой линии (только для женщин без матки) или в сочетании с микронизированным прогестероном у женщин с маткой, поскольку эти препараты оказывают менее неблагоприятное влияние на кровяное давление, триглицериды и углеводный обмен.

Использование трансдермальных препаратов эстрогена приводит к меньшему риску тромбообразования и, возможно, меньшему риску инсультов и инфарктов [7].

По сравнению с трансдермальными препаратами эстрогенов пероральные препараты больше повышают уровень печеночных прокоагулянтов, так как метаболизируются в печени. Использование пероральных эстрогенов приводит к нефизиологичному соотношению уровней эстрогена и эстрадиола в крови (от 5:1 до 7:1) по сравнению с трансдермальным эстрогеном, где соотношение равняется 1:1, что аналогично пременопаузальному уровню гормонов. Также при трансдермальном пути введения эстрогенов в печени продуцируется меньше половых гормонов, связывающих глобулин, что приводит к более высокой концентрации эстрадиола в крови.

Трансдермальный путь доставки является предпочтительным у женщин, имеющих нарушения углеводного обмена, артериальную гипертензию и другие факторы риска ССЗ, а также у женщин пожилого возраста [4].

Женщинам с сохраненной маткой для профилактики гиперплазии и карциномы эндометрия эстрогенную терапию необходимо дополнять назначением гестагенов в циклическом или непрерывном режиме.

В перименопаузе применяют циклический режим МГТ: прогестерон назначают на 10–14 дней во II фазе цикла, а терапию эстрогенами – непрерывно. При циклическом режиме необходимо тщательное наблюдение за изменениями эндометрия, так как небольшой канцерогенный риск сохраняется [4].

В постменопаузе переходят на непрерывный комбинированный режим МГТ.

Таблица 2. Состав биоидентичных гормонов [12]

Три-эстрогены: эстриол, эстрон, эстрадиол (соотношение 8:1:1), 1,25–2,5 мг в день
Би-эстрогены: эстриол, эстрадиол (соотношение 4:1 или 9:1), 1,25–2,5 мг в день
Эстриол/прогестерон (2–8 мг в день + 100–200 мг в день)
Тестостерон
Дегидроэпиандростерон

Согласно данным последних исследований, предпочтительнее вагинальные формы микронизированного прогестерона, они уменьшают системное влияние на молочные железы и оказывают большее протективное действие на эндометрий [7].

Рекомендуется информировать женщин о возможном повышенном риске развития РМЖ во время и после прекращения МГТ и подчеркивать важность соблюдения скрининга на РМЖ.

Клинические рекомендации Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской коллегии эндокринологов предостерегают от использования биоидентичных гормональных препаратов, отмечая, что у данной категории препаратов нет очевидных преимуществ по безопасности из-за нестабильной структуры их состава, что приводит то к большей, то к меньшей концентрации биологически активных веществ в крови (табл. 2). Контролируемые исследования, подтверждающие данные о лучшей эффективности и, что более важно, безопасности этих препаратов, не проводились.

Женщинам без анамнеза гормональнозависимых онкологических заболеваний, которые хотят облегчить симптомы мочевого синдрома менопаузы, рекомендуется использовать малые дозы вагинальных эстрогенов. В этом случае нет необходимости назначать прогестерон для предотвращения гиперплазии эндометрия.

При кровотечениях в постменопаузе необходима оперативная оценка состояния эндометрия.

Решение о продолжении МГТ необходимо пересматривать не реже 1 раза в год, ориентируясь на кратчайшую общую продолжительность заместительной гормональной терапии в соответствии с целями лечения и оценкой риска для каждой отдельной женщины.

Негормональная терапия в менопаузе

При наличии противопоказаний к назначению МГТ женщинам с вазомоторными симптомами в первую очередь рекомендуется изменение привычек – исключение курения, алкоголя, острой и пряной пищи, снижение массы тела, минимизация стресса.

Также может быть назначена негормональная терапия. Рекомендованы селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, габапентин или прегабалин (при отсутствии противопоказаний). Возможно применение клонидина [7].

Для лечения приливов негормональными препаратами особое значение следует придавать лекарственному взаимодействию. Рекомендации Comité de l'Évolution des Pratiques en Oncologie по данному вопросу следующие:

1. Для пациенток с РМЖ, принимающих тамоксифен:
 - а) считать эффективным использование для лечения приливов венлафаксина, циталопрама, клонидина, габапентина и прегабалина;

- б) следует избегать использование пароксетина и флуоксетина, так как они способны снижать эффект от тамоксифена.

2. Для пациенток с РМЖ, не принимающих тамоксифен:
 - а) считать эффективным использование для лечения приливов венлафаксина, пароксетина, циталопрама, клонидина, габапентина и прегабалина;

- б) не использовать флуоксетин для лечения приливов за неимением достаточных доказательств его терапевтической пользы.

3. Для пациенток, перенесших РМЖ, не показано использование для лечения приливов сертралина, фитоэстрогенов, цимицифуги и зверобоя обыкновенного.

Стоит также обратить внимание, что отсутствуют последовательные доказательства пользы настоек трав, омега-3-жирных кислот, красного клевера, витамина Е, а также альтернативной психологии, включая иглоукалывание, учащенное дыхание и гипноз. А также на сегодняшний день не до конца изучены вопросы эффективности фитоэстрогенов и их отдаленное действие на молочную железу, матку, головной мозг и функцию щитовидной железы [4].

Заключение

Конечной целью МГТ являются сохранение здоровья женщины в старшем возрасте, продление жизни и улучшение ее качества в старости.

Обязанностью врача является информирование женщины не только о рисках, но и о пользе МГТ, что поможет им принять правильное индивидуальное решение относительно дозы и пути использования гормонов, а также продолжительности терапии.

Литература/References

1. Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012; 15 (2): 105–14.
2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
3. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–77.
4. Cobin RH, Goodman NF et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on menopause-2017 Update. *Endocrine Practice* 2017; 23 (7): 869–79.
5. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: s1–s66.
6. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD002978.
7. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (11): 3975–4011.
8. Shao H, Breitner JC, Whitmer RA et al. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: new findings from the Cache County Study. *Neurology* 2012; 79: 1846–52.
9. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310: 1353–68.
10. National Osteoporosis Foundation. 2014 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. <http://nof.org/files/nof/public/content/file/2791/upload/919.pdf>
11. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3: CD002229.
12. Files JA, Ko MG, Pruthi S. Bioidentical hormone therapy. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 673–80.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: t.y.demidova@gmail.com

Зенина Светлана Геннадьевна – врач-ординатор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Гасанзаде Пери Адилевна – врач-ординатор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Синдром тиреотоксикоза аутоиммунного генеза (клинический случай и обзор литературы)

М.В.Алташина¹, Е.А.Панфилова¹, М.А.Терехова², Е.А.Трошина^{1✉}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ troshina@inbox.ru

Синдром тиреотоксикоза может иметь разную этиопатогенетическую основу. Проведение дифференциальной диагностики иммунных и неиммунных форм тиреотоксикоза имеет принципиально важное значение для планирования тактики лечения. В статье приводится описание клинического наблюдения пациентки с болезнью Грейвса, течение которой сопровождается вариабельностью антител к рецептору тиреотропного гормона, достигшей стойкой ремиссии на фоне консервативной терапии тиреостатиками. Клиническое наблюдение дополнено обзором литературы, обобщающим данные о механизмах, лежащих в основе развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы или их потенцирующих.

Ключевые слова: щитовидная железа, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, болезнь Грейвса, тиреотоксикоз, хронический аутоиммунный тиреоидит, тиреотропный гормон гипофиза, антитела к рецептору тиреотропного гормона.

Для цитирования: Алташина М.В., Панфилова Е.А., Терехова М.А., Трошина Е.А. Синдром тиреотоксикоза аутоиммунного генеза (клинический случай и обзор литературы). Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 52–58. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.52-58

Clinical case

Autoimmune thyrotoxicosis syndrome (clinical case and literature review)

M.V.Altashina¹, E.A.Panfilova¹, M.A.Terekhova², E.A.Troshina^{1✉}

¹National Medical Research Center of the Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitriia Ul'ianova, d. 11;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia d. 8, str. 1

✉ troshina@inbox.ru

Abstract

Thyrotoxicosis syndrome may have different ethiopathogenesis. Differential diagnosis of immune and non-immune thyrotoxicosis forms is crucial for treatment tactics development. The article describes a clinical case of female patient with Graves disease characterized with thyrotropic hormone receptor antibodies variability, who went into sustained remission against the background of conservative therapy with thyrostatics. The clinical impression is complemented with literature review that summarizes data on mechanisms that underlie thyroid gland autoimmune disease development or activate it.

Key words: thyroid gland, thyroid gland autoimmune disease, Graves disease, thyrotoxicosis, chronic autoimmune thyroiditis, pituitary gland thyrotropic hormone, thyrotropic hormone receptor antibodies.

For citation: Altashina M.V., Panfilova E.A., Terekhova M.A., Troshina E.A. Autoimmune thyrotoxicosis syndrome (clinical case and literature review). Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 52–58. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.52-58

Тиреотоксикоз – клинический синдром, обусловленный негативным влиянием стойкого избытка тиреоидных гормонов на организм. Основной причиной тиреотоксикоза (80–85% случаев) среди лиц молодого и среднего возраста является болезнь Грейвса (БГ). Это аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител (АТ) к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ), которые стимулируют синтез гормонов щитовидной железы (ЩЖ) и развитие синдрома тиреотоксикоза. Женщины заболевают в 10–20 раз чаще [1]. Помимо клинической картины тиреотоксикоза характерными симптомами БГ являются: лабораторное подтверждение тиреотоксикоза (подавленный ТТГ, высокие уровни свободных тироксина – Т₄ и/или трийодтиронина – Т₃), высокий уровень АТ к рТТГ и классических АТ к ткани ЩЖ (АТ к тиреопероксидазе – ТПО, АТ к тиреоглобулину – ТГ), как правило, диффузное увеличение ЩЖ, диффузное усиление захвата радиофармпрепарата по данным скинтиграфии ЩЖ, наличие экстрагиреидных аутоиммунных заболеваний (эндокринная офтальмопатия – ЭОП, претибиальная микседема, акропатия) [1–3].

В России в качестве первого метода лечения БГ наиболее часто используют терапию тиреостатическими препаратами, при этом опыт отечественной эндокринологии и дан-

ные зарубежных авторов показывают, что примерно в 70% случаев лечение БГ должно быть радикальным (оперативное лечение или радиоактивный йод) [1, 2]. Так, в США порядка 60% эндокринологов выбирают радиоiodтерапию для лечения пациентов с впервые выявленным тиреотоксикозом [4]. Консервативная терапия приводит к стойкой ремиссии заболевания лишь у 30–40% пациентов. Высокий титр АТ к рТТГ и большой объем ЩЖ на момент окончания приема тиреостатических препаратов являются неблагоприятными прогностическими факторами в плане развития рецидива, обычно в течение первых 2 лет [1, 5, 6].

Причиной тиреотоксикоза может быть и другое распространенное заболевание ЩЖ – хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ). Заболевание также в 4–5 раз чаще поражает женщин, чем мужчин. Существует два механизма развития тиреотоксикоза при ХАИТ: деструктивный и связанный с транзиторной выработкой АТ к рТТГ. Как правило, тиреотоксикоз при ХАИТ не выходит за рамки субклинического – сниженный уровень ТТГ на фоне нормальной цифр свободных Т₄ и/или Т₃ – и не имеет развернутой клинической картины [1].

На основании сказанного можно предположить, что дифференциальная диагностика БГ и ХАИТ не должна вызывать сложностей. Однако в некоторых случаях поста-



новка диагноза может быть затруднительна. Ниже представлен случай клинического наблюдения пациентки, обратившейся в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с клинической картиной тиреотоксикоза, описано ее лечение на протяжении 1,5 года, прослежена динамика заболевания.

Клинический случай

Пациентка Н., 34 года, считает себя больной с ноября 2013 г., когда впервые появились слабость, потливость, тремор рук, сердцебиение до 100 уд/мин, повышение артериального давления до 145/90 мм рт. ст., произошло снижение массы тела на 5 кг, без изменения образа жизни и питания. При обследовании по месту жительства в январе 2014 г. показатели в общем анализе крови и мочи, биохимическом анализе крови, коагулограмме были в пределах нормы; в гормональном анализе крови – ТТГ < 0,002 мМЕ/л (0,25–3,5), свободный T_4 – 44,1 пмоль/л (9,0–20,0), свободный T_3 – 18,2 пмоль/л (2,5–5,5), АТ к ТПО – 95,0 МЕ/мл (1,6–19), АТ к рТТГ – 20,2 МЕ/мл (<1,0), витамин 25(ОН)D – 8,0 нг/мл (>30,0 нг/мл); на электрокардиограмме – ритм синусовый, частота сердечных сокращений – 102 уд/мин.

При осмотре и обследовании в стационаре: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы физиологической окраски, рост – 164 см, масса тела – 61 кг, индекс массы тела – 22,7 кг/м², артериальное давление – 137/90 мм рт. ст., пульс – 92 уд/мин. Клинических данных, подтверждающих наличие ЭОП, не получено. Наследственность по аутоиммунным заболеваниям ЩЖ (АЗЩЖ) не отягощена, случаев других аутоиммунных патологий в семье нет. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ: объем 26,5 мл, структура неоднородная, эхогенность снижена, васкуляризация усилена.

На основании результатов обследования поставлен диагноз: основное заболевание – БГ, тиреотоксикоз средней степени тяжести в фазе декомпенсации; сопутствующее заболевание – дефицит витамина D.

Учитывая небольшой объем ЩЖ, пациентке было предложено лечение радиоактивным йодом. Однако пациентка отказалась от радикального лечения в пользу консервативной терапии. Были назначены тиамазол (30 мг/сут) и

бисопролол (2,5–5 мг/сут). Кроме того, учитывая выраженный дефицит витамина D, рекомендован прием холекальциферола по 7000 МЕ в день [7]. На фоне лечения самочувствие пациентки улучшилось, частота пульса и артериальное давление пришли в норму. При динамическом контроле общего и биохимического анализов крови показатели оставались в пределах референсных значений.

В дальнейшем с февраля 2014 г. доза тиамазола постепенно снижалась, и с марта назначена терапия по схеме «блокируй и замещай»: тиамазол 15 мг/сут, L-тироксин 25 мкг/сут; в апреле доза тиамазола уменьшена до 10, затем до 5 мг/сут. Прием препаратов продолжался до февраля 2015 г.

На протяжении всего времени лечения пациентка регулярно контролировала концентрации ТТГ, свободных T_4 и T_3 в крови. Результаты представлены на рис. 1.

Данные многих авторов свидетельствуют о том, что у пациентов с АЗЩЖ часто выявляется дефицит витамина D, не исключено, что этот феномен лежит в основе ряда патогенетических механизмов развития АЗЩЖ, о чем будет сказано ниже. Наблюдаемая нами пациентка регулярно контролировала уровень витамина 25(ОН)D в крови (рис. 2).

Учитывая недостаточный прирост уровня 25(ОН)D в крови за 8 нед приема корректирующей дозы холекальциферола (с 8,0 до 17,7 нг/мл), пациентка продолжила принимать 7000 МЕ/сут препарата до мая 2014 г. с последующим переходом на 1000 МЕ/сут [7].

В феврале 2015 г. по данным анализа крови: ТТГ – 2,8 мМЕ/л (0,25–3,5), свободный T_4 – 13,7 пмоль/л (9,0–20,0), свободный T_3 – 4,2 пмоль/л (2,5–5,5), АТ к ТПО – 187,0 МЕ/мл (1,6–19), АТ к рТТГ < 1,0 МЕ/мл (<1,0), 25(ОН)D – 52,0 нг/мл. При повторном УЗИ ЩЖ (у того же специалиста): объем 21,7 мл, структура неоднородная, эхогенность снижена, васкуляризация усилена. Учитывая лабораторно и клинически подтвержденную стойкую компенсацию тиреотоксикоза, длительность терапии, нормальные показатели тиреоидных гормонов и АТ к рТТГ в крови, терапия, проводимая по схеме «блокируй и замещай», была отменена.

В мае 2015 г. при повторном осмотре состояние пациентки было удовлетворительным, жалобы отсутствовали. В анализе крови: ТТГ – 1,8 мМЕ/л (0,25–3,5), свободный T_4 – 14,5 пмоль/л (9,0–20,0), свободный T_3 – 4,4 пмоль/л (2,5–5,5), АТ к рТТГ < 1,0 МЕ/мл (<1,0), 25(ОН)D – 49,0 нг/мл.

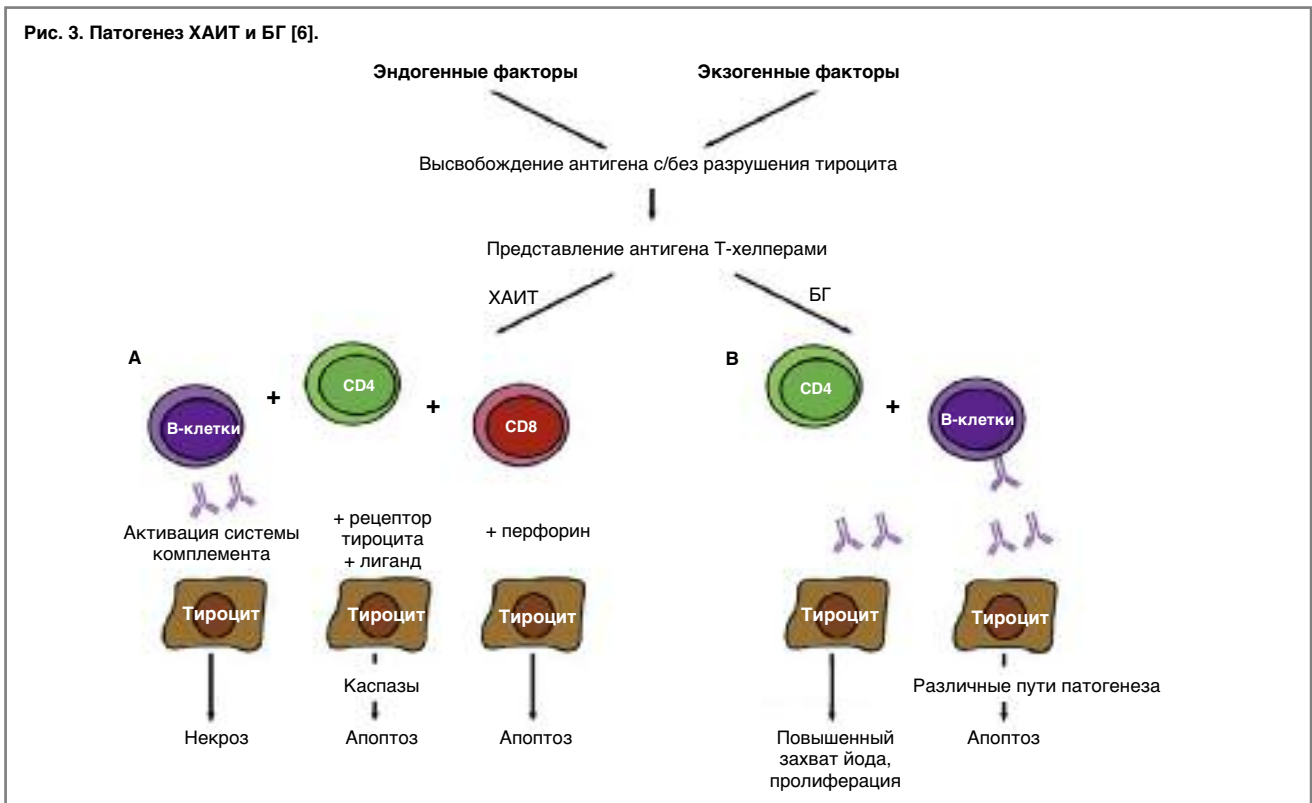
Пациентка продолжает регулярно контролировать уровни ТТГ, тиреоидных гормонов и АТ к рТТГ в крови, показатели остаются в норме. По данным УЗИ ЩЖ сохраняются признаки аутоиммунного заболевания, объем ЩЖ постепенно уменьшается – в ноябре 2017 г. составил 16,8 мл.

Обсуждение

Особенностью данного клинического наблюдения является полная нормализация уровня АТ к рТТГ в крови у пациентки с тиреотоксикозом на фоне роста АТ к ТПО. В связи с этим возникают трудности в постановке диагноза. Возможно, изначально имели место два АЗЩЖ – БГ и ХАИТ, и причиной тиреотоксикоза была БГ. За время тиреостатической терапии по каким-то причинам произошло прекращение выработки АТ к рТТГ, вследствие чего тиреотоксикоз купировался. Или у пациентки был и остается ХАИТ с транзиторной выработкой АТ к рТТГ в начале заболевания. Наличие АТ к ТПО менее специфично, чем АТ к рТТГ. По данным E.Fröhlich и соавт., АТ к рТТГ выявляют в 90% случаев у пациентов с БГ и у лишь у 10% – с ХАИТ, в то время как АТ к ТПО встречаются более чем у 80% лиц с ХАИТ и БГ [6]. Кроме того, нельзя исключить и тиреотоксикоз в результате деструкции ткани ЩЖ. Обычно в подобных ситуациях наблюдается субклинический тиреотоксикоз без развернутой картины, однако у нашей пациентки отмечались выраженные симптомы.

Несмотря на многочисленные исследования, точный механизм развития АЗЩЖ до конца не ясен. Снижение им-

Рис. 3. Патогенез ХАИТ и БГ [6].



мунной толерантности является фактором, способствующим развитию ХАИТ и БГ, при этом характер запускаемой аутоиммунной реакции различный у двух заболеваний. Предполагают, что в основе патогенеза ХАИТ лежат снижение функции регуляторных Т-клеток, повышенная активность фолликулярных Т-хелперов (CD4), изменение профиля образующихся в тироцитах микроРНК и разрушение тироцитов с выделением фрагментов ДНК [8]. Двухцепочечная ДНК, высвобождаемая из ядер поврежденных тироцитов, может переходить в соседние клетки или поглощаться Т-хелперами, что индуцирует высвобождение провоспалительных цитокинов (интерлейкин – ИЛ-12, фактор некроза опухоли α , ИЛ-1 β , ИЛ-2 и CD40L) и активацию В-клеток. АТ, секретируемые В-клетками, осаждаются на базальной мембране фолликула ЩЖ, активируют систему комплемента и тем самым индуцируют апоптоз и некроз тироцитов. Кроме того, CD4 Т-клетки рекрутируют цитотоксические Т-клетки (CD8), которые вызывают гибель тироцитов [9].

Выделяют несколько вариантов ХАИТ: фиброзный, фиброзный атрофический (болезнь Орда), а также иммуноглобулин (Ig)G₄-тиреоидит [10]. Тиреоидит Риделя в настоящее время считают одним из признаков системного фибросклероза, а не самостоятельным заболеванием ЩЖ. И наоборот, тиреоидит, связанный с IgG₄, признан новой разновидностью АЗЩЖ. IgG₄-тиреоидит характеризуется более частым развитием у мужчин, наличием субклинического гипотиреоза и более высокими уровнями АТ к ЩЖ по сравнению с остальными тиреоидитами [11]. Атрофическая форма чаще встречается при ХАИТ с увеличением ЩЖ. Хотя обе формы приводят к гипотиреозу, они отличаются типами участвующих аутоантител и иммунного ответа (гуморальный и клеточный). При тиреоидите Орда преобладают ингибирующие АТ к ЩЖ. Эти АТ блокируют образование циклического аденозинмонофосфата, а также синтез ДНК, индуцированный ТТГ, и поглощение йодида [12].

В отличие от ХАИТ, основную роль в патогенезе БГ, как предполагают, играют Т-хелперы и В-лимфоциты. CD4 Т-клетки вырабатывают цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13) и активируют В-лимфоциты, расположенные в ЩЖ, которые начинают продуцировать АТ к рТТГ.

Происходят пролиферация тироцитов, ускорение метаболизма ЩЖ, повышение активности ТПО, усиленный захват йодида из плазмы и уменьшение удержания йодида в ЩЖ [13]. После удаления ЩЖ выработка АТ прекращается (рис. 3).

Кроме того, существуют смешанные механизмы развития как у БГ, так и у ХАИТ, и, хотя заболевания имеют разные фенотипы, БГ и ХАИТ могут сосуществовать в одной и той же ЩЖ, а у ряда пациентов наблюдается переход от одного заболевания к другому [14].

Этиология АЗЩЖ до конца неизвестна. Причины, способствующие развитию АЗЩЖ, подразделяют на экзогенные и эндогенные. Кроме того, выделяют факторы, оказывающие противоположные эффекты на развитие БГ и ХАИТ или имеющие протективный эффект в отношении АЗЩЖ. Умеренное потребление алкоголя, например, снижает вероятность заболевания БГ и ХАИТ; лица, полностью отказавшиеся от алкоголя, имеют в 2,7 раза выше риск заболеть АЗЩЖ. Механизмы защитного эффекта не ясны [15]. Курение, по данным A.Ueno и соавт., снижает риск развития ХАИТ путем подавления выработки АТ к ТПО и ТГ, в то же время способствуя развитию БГ. Возможным механизмом является изменение фенотипа дендритных клеток, которые участвуют в активации и дифференцировке Т-лимфоцитов [16]. Стресс, наоборот, является провоцирующим фактором развития БГ, но не ХАИТ [15].

Основными экзогенными причинами возникновения АЗЩЖ являются инфекции, воздействие определенных веществ и радиоактивного излучения; среди эндогенных причин определяющее значение имеют пол и генетические особенности.

Экзогенные факторы

Йод необходим для нормального функционирования ЩЖ, однако хронический избыток йода (1000 мкг и более в день) увеличивает иммуногенность ТГ. Йод может поступать в организм в виде молекулярного йода (I₂), йодида натрия и калия (NaI и KI), йодата натрия (NaIO₃); кроме того, он входит в состав липидов и белков, содержащих йодидные фрагменты (йодтирозин, йодолактон). В состав йодсодержащих препаратов входит либо йодид, либо

смесь I₂ и йодида. Продукты, такие как рыба и морские водоросли, содержат в основном I₂ в количестве от 1,6 мкг/г до 2,9 мг/г. В человеческом организме в среднем присутствует 25–50 мг йода, 50–70% которого хранится в экстрацеллюлярных тканях, преимущественно в слюнных железах и желудочно-кишечном тракте. В крови I₂ транспортируется как йодид и может входить в клетки, которые экспрессируют натрий-йодный симпортер. Только определенные клетки, например клетки рака молочной железы (РМЖ), могут принимать I₂ за счет облегченной диффузии. I₂ и йодид отличаются между собой антиоксидантными свойствами; I₂ обладает в 10 раз большим антиоксидантным потенциалом, чем аскорбиновая кислота и в 50 раз больше, чем йодид. Несмотря на их различные физиологические эффекты, повышенные концентрации всех форм йода могут индуцировать или усугублять образование АТ к ЩЖ. Кроме того, избыточное потребление I₂ также может вызывать оксидативный стресс благодаря усиленной активации ТПО [6]. Как результат – повреждение мембраны и высвобождение внутриклеточных антигенов, что может привести к экспрессии молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) тироцитами и запустить воспаление. Другие эффекты включают увеличение созревания дендритных клеток, числа Т-клеток, продуцирования АТ В-клетками и повышение секреции цитокинов [17]. Все это способствует развитию АЗЩЖ.

Инфекционные агенты, в первую очередь вирусы, такие как гепатиты С (НСV) и Е, парвовирус, краснуха, герпес 1-го типа, Эпштейн–Барр, могут быть вовлечены в патогенез АЗЩЖ. Выделение ИЛ-8 клетками ЩЖ, инфицированными НСV, было продемонстрировано в культуре клеток [18]. Энтеровирусы идентифицированы в тканях ЩЖ. Предполагается, что перекрестные реакции АТ к *Yersinia enterocolitica* с рТТГ индуцируют симптомы БГ [19]. Этот эффект объясняют молекулярной мимикрией, в основе которой лежит активация аутореактивных Т- и В-клеток перекрестно реагирующими эпитопами инфекционного возбудителя [20]. Энтеропатия (синдром негерметичной кишки) с повышенной кишечной проницаемостью и инфильтрацией интраэпителиальными лимфоцитами, предположительно, увеличивает риск развития АЗЩЖ [21]. Хотя контакт с патогенными и комменсальными вирусами и бактериями может спровоцировать проявление БГ и ХАИТ, отсутствие инфекций (называемое «гипотеза гигиены») также увеличивает риск развития аллергических и аутоиммунных заболеваний [22].

Эпидемиологические исследования показали, что у людей, подвергшихся воздействию токсинов, таких как полиароматические углеводороды, повышаются уровни циркулирующих АТ к ТПО и ТГ. Кроме того, лекарственные препараты, например лития, провоцируют развитие АЗЩЖ (амиодарон-, литий-, интерферон- α -, цитокининдуцированные тиреоидиты). Радиация (применяемая для лечебных целей или в результате техногенных катастроф) может вызвать повреждение тироцитов и стимулировать развитие АЗЩЖ путем выделения антигенов ЩЖ (радиационно-индуцированный тиреоидит) [6].

Эндогенные факторы

Генетическая предрасположенность обуславливает до 79% случаев развития БГ; наличие антигипотиреоидных АТ выявлено у 73% близнецов. Считается, что антигены II комплекса гистосовместимости (HLA II) могут содержать до 20% генетических факторов риска. Полиморфизм в HLA II DR3 предрасполагает к БГ, тогда как для ХАИТ были зарегистрированы различные аллели HLA, такие как DR3, DR5, DQ7, DQB1, DQw7 и др. [23].

Не менее важный эндогенный фактор – половая принадлежность. Частота встречаемости любых аутоиммунных заболеваний у женщин значительно выше, чем у мужчин,

и АЗЩЖ – один из характерных примеров. Лежащие в основе механизмы до конца не изучены. Женщины имеют такое же количество лимфоцитов, что и мужчины, при этом уровень вырабатываемых В-клетками АТ гораздо выше. Кроме того, у женщин гуморальный и клеточный иммунные ответы выражены сильнее, более высокие уровни CD4 Т-клеток после иммунизации и более низкая восприимчивость к различным бактериальным инфекциям [24]. Одной из причин наблюдаемых различий может быть иммуномодулирующее действие эстрогенов. Известно, что лимфоциты имеют рецепторы к эстрогенам, тестостерону и прогестерону. Эстрогены снижают соотношение CD4/CD8 Т-клеток и цитотоксичность натуральных киллеров (НК-клетки), активируют и увеличивают выживаемость В-клеток, секрецию IgM и IgG. Прогестерон оказывает противовоспалительное действие за счет ингибирования макрофагов, производства оксида азота и образования интерферона- γ НК-клетками [25].

Кроме того, более высокая распространенность аутоиммунных заболеваний у пациенток со структурными дефектами X-хромосомы и кариотипом XO предполагает решающую роль X-хромосомы в аутоиммунных реакциях. У женщин одна из двух X-хромосом инактивирована в каждой клетке; как правило, в соотношении 50:50 для отцовской и материнской. Однако у некоторых женщин наблюдается искаженная инактивация, которая может привести к недостаточно высоким уровням специфических антигенов, чтобы вызвать аутоагрессивность. Нарушение инактивации X-хромосомы было обнаружено у женщин с БГ и ХАИТ [26].

Потеря участков Y-хромосомы, вероятно, несет те же последствия, что и X-хромосомы. Структурные нарушения в Y-хромосоме выявлены у пациентов с БГ и ХАИТ и сопровождаются снижением уровня тестостерона. Несколько генов Y-хромосомы являются гомологами X-хромосомы с соответствующими иммунными функциями, поэтому их потеря может приводить к срыву иммунотолерантности [6].

Изменения иммунного фона при беременности – еще один фактор, предрасполагающий к развитию аутоиммунных заболеваний. Известно, что у пациенток с АЗЩЖ при беременности происходят увеличение количества регуляторных Т-клеток и снижение уровня АТ против ЩЖ. Это снижение обычно является кратковременным; повышение наблюдается уже через 6 нед после родов [27]. В послеродовом периоде возрастает риск возникновения БГ, а послеродовой тиреоидит (ПРТ) у ряда пациенток переходит в АЗЩЖ [28]. Одной из предполагаемых причин провоцирующего влияния беременности на развитие аутоиммунных заболеваний может быть эмбриональный микрохимеризм – явление, когда клетки плода передаются матери. Фетальные клетки были обнаружены, в частности, у пациентов с АЗЩЖ [29]. Чем больше сходство эмбриональных клеток с материнскими, тем более вероятно, что они могут опосредовать такие реакции.

Результаты недавних исследований позволяют также предполагать наличие взаимосвязи между уровнем витамина 25(ОН)D в крови и аутоиммунными заболеваниями, такими как рассеянный склероз, болезнь Крона, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, сахарный диабет типа 1 (СД 1) и, возможно, АЗЩЖ [5]. Метаанализ 20 исследований случай-контроль, проведенный J.Wang и соавт., показал, что у пациентов с АЗЩЖ дефицит витамина 25(ОН)D встречается чаще, чем у лиц без патологии ЩЖ [30].

Согласно D.Kim, у лиц с недостаточностью витамина D частота встречаемости ХАИТ и БГ значимо выше. В ходе исследования у 776 пациенток были определены уровни витамина 25(ОН)D, ТТГ, свободных Т₄ и Т₃, АТ к ТПО, АТ к рТТГ в крови, проведено УЗИ ЩЖ. Сниженным считали показатель 25(ОН)D < 75 нмоль/л. Было выявлено, что у

369 пациентов с АЗЩЖ уровень 25(ОН)D был значимо ниже, чем у 407 лиц без АЗЩЖ. У пациентов с ХАИТ показатель 25(ОН)D < 75 нмоль/л встречался значимо чаще, чем при БГ или у лиц без АЗЩЖ (48,9% против 41,9%, 37,1% соответственно, $p=0,017$). Кроме того, средний уровень витамина D в крови у лиц с манифестным гипотиреозом был значимо ниже, чем в группах пациентов с эутиреозом и субклиническим гипотиреозом (80,1±47,7 против 99,34±61,2 и 110,3±69,9 соответственно, $p=0,009$). Показатель 25(ОН)D также значимо отрицательно коррелировал с уровнями ТТГ ($r=-0,127$, $p=0,013$) [31].

Ж.Ма и соавт. в своей работе изучали связь между уровнями витамина 25(ОН)D в крови и тремя типами АЗЩЖ: БГ, ХАИТ и ПРТ. Было выявлено, что у пациентов с БГ, ХАИТ и ПРТ уровни витамина 25(ОН)D в крови были значимо ниже, чем в группе контроля. Взаимосвязи между показателем витамина D и уровнями АТ к ТПО, АТ к рТТГ и ТТГ не отмечено. Увеличение уровня витамина 25(ОН)D на 5 нмоль/л сопровождалось 1,55-, 1,62- и 1,51-кратным снижением риска развития БГ, ХАИТ и ПРТ соответственно [32].

J.Yasmeh и соавт., напротив, не выявили взаимосвязи между уровнем 25(ОН)D в крови и распространенностью ХАИТ. При сравнении показателей у лиц с ХАИТ и контрольной группой значимых различий не отмечено [33].

V.Kirsten и соавт. исследовали влияние приема препаратов витамина D на уровень АТ к ТПО, ТТГ и свободного T_4 у лиц с АЗЩЖ. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я получала 1000 МЕ витамина 25(ОН)D, 2-я – 400 МЕ и 3-я – плацебо в течение 16 нед. Не было отмечено значимой динамики в уровнях АТ к ТПО, ТТГ и свободного T_4 в зависимости от терапии [34].

У.Нва и соавт. изучали частоту рецидивов тиреостатической терапии в зависимости от уровня витамина 25(ОН)D. У 95 (66,4%) пациентов, у которых рецидив развился в течение первого года отмены приема препаратов, уровень 25(ОН)D был значимо ниже, чем в группе лиц с длительной ремиссией БГ (14,5±2,9 нг/мл против 18,2±5,1 нг/мл; $p<0,005$) [5]. Т.Yasuda и соавт. получили аналогичные результаты [35].

На основании сказанного можно предположить, что одной из причин нормализации уровня АТ к рТТГ и восстановления эутиреоза у нашей пациентки, вероятно, является купирование дефицита витамина 25(ОН)D.

Антитиреоидные антитела и экстратиреоидные заболевания

Антитиреоидные АТ не являются строго специфичными для АЗЩЖ, в ряде случаев они обнаруживаются при других аутоиммунных заболеваниях. АТ к ТПО были выявлены у 37% пациентов с ревматоидным артритом и у 7–40% – с СД 1; для АТ к ТГ эти цифры составляют 22,9 и 15–30% соответственно [6]. АТ к ТПО имеют 15–27,3% пациентов с бронхиальной астмой [36]. АТ к рТТГ, напротив, редко обнаруживают при экстратиреоидных аутоиммунных заболеваниях. А.Unnikrishnan и соавт. сообщили о наличии АТ к рТТГ у 18% пациентов с СД 1 [6]. Экстратиреоидные АТ при АЗЩЖ выявляют относительно редко – в 10–15% случаях, хотя у ряда лиц отмечают и другие аутоиммунные заболевания, такие как витилиго [37].

Роль антитиреоидных АТ в развитии экстратиреоидной патологии наиболее хорошо изучена и доказана для АТ к рТТГ; сюда включают ЭОП, претибиальную микседему (дермопатию Грейвса) и акропатию. ЭОП поражает около 25% пациентов с БГ и приводит к дисфункции экстраокулярных мышц и компрессии зрительного нерва. В основе патогенеза лежат взаимодействие и взаимная стимуляция посредством выработки цитокинов аутореактивных Т-клеток и фибробластов, находящихся между глазными

мышцами. Оба типа клеток экспрессируют рецепторы к ТТГ и инсулиноподобному ростовому фактору 1, которые образуют функциональный комплекс на орбитальных фибробластах. Активированные фибробласты либо дифференцируются в миофиобласты и адипоциты, либо вырабатывают гиалуроновую кислоту и простагландин E_2 . Основные цитокины, секретируемые Т-клетками, включают ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, лейкорегулин и инсулиноподобный ростовой фактор 1, тогда как орбитальные фибробласты высвобождают ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12 и фактор некроза опухоли α [38]. Воспаление и повышение содержания гиалуроновой кислоты вызывают отек и, как следствие, экзофтальм. Уровень АТ к рТТГ коррелирует с тяжестью ЭОП и является прогнозируемым фактором для дальнейшего развития заболевания. Взаимосвязи между степенью тяжести ЭОП и уровнями гормонов, напротив, не выявлено [39].

Претибиальная микседема встречается у 15% пациентов, как правило, с высоким уровнем АТ к рТТГ [40]. Основной локализацией является претибиальная область. АТ к рТТГ воздействуют на фибробласты кожи и вызывают повышенную выработку муцина, что вместе с механическими факторами и венозным застоем вызывает отек. Травма может привести к дополнительной активации Т-лимфоцитов и фибробластов и продуцированию глюкозаминогликанов, что также усиливает выраженность отека. При акропатии обычно отмечают отек пальцев и стоп и периостальную реакцию костей [41].

Участие АТ к ТПО предполагается в различных сопутствующих АЗЩЖ заболеваниях, однако патогенез до конца не изучен. Энцефалопатию, которую наблюдают у некоторых пациентов с ХАИТ (энцефалопатия Хашимото), с дезориентацией, ажитацией, судорогами, когнитивным торможением и психическими симптомами, считают иммуноопосредованным расстройством [42]. В основе, как предполагают, лежит аутоиммунный васкулит, что приводит к нарушению мозговой микроциркуляции. Характерной особенностью является наличие АТ к ТПО, однако их роль в патогенезе признается не всеми авторами. Было показано, что АТ к ТПО способны связываться с мозжечковыми астроцитами, но играет ли это роль в развитии энцефалопатии Хашимото, не ясно [43]. Кроме того, ХАИТ может сопровождаться дисфункцией вестибулярной системы, однако механизм ее также не определен [44]. АТ к ТГ часто выявляют вместе с АТ к ТПО, но их экстратиреоидные эффекты до сих пор не изучены.

Вероятно, существует взаимосвязь между наличием антитиреоидных АТ и нарушением фертильности у женщин. Предполагается, что АТ к ТПО могут участвовать в микроциркуляторных нарушениях при беременности, таких как гипертония, преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты, послеродовое кровотечение и послеродовый тиреоидит [45]. Для женщин с высоким титром АТ к ТПО характерно нарушение ответа ЩЖ на хорионический гонадотропин человека, и это может быть причиной выкидышей и преждевременных родов [46]. Поскольку антитиреоидные АТ могут преодолевать плацентарный барьер, они способны индуцировать гипотиреоз у новорожденных.

Интересны результаты исследования, проведенного G.Wang и соавт. Согласно полученным данным, наличие АТ к ТПО у пожилых женщин сопровождается меньшим снижением минеральной плотности костной ткани по сравнению с серонегативным контролем. Авторы выдвинули концепцию «полезного аутоиммунитета», которая предполагает, что естественные аутоантитела играют определенную роль в стимуляции функции В-клеток [47]. Хотя эта идея и привлекательна, антитиреоидные АТ вряд ли оказывают подобное влияние, поскольку они не взаимодействуют с какими-либо провоспалительными цитокинами.

АЗЩЖ и рак

Согласно последним исследованиям, вероятно, существует взаимосвязь между АЗЩЖ и раком различных локализаций. Сочетание высоких уровней ТТГ, АТ к ТПО и ТГ является фактором риска развития высокодифференцированного рака ЩЖ (РЩЖ) [48]. Согласно N.Prinzi и соавт., АЗЩЖ сопровождаются повышенным риском развития РМЖ, рака толстой кишки, матки, почек, яичников, меланомы, гематологических злокачественных заболеваний [49]. Однако наличие связи между АЗЩЖ и РМЖ признают не все авторы. N.Sarlis и соавт. проанализировали 13 работ, посвященных данной проблеме, и только в 6 корреляция была положительной [50]. Основным недостатком исследований, в которых изучается взаимосвязь АЗЩЖ и РМЖ, является включение пациенток с уже имеющимся РМЖ, когда нельзя исключить влияние онкологического процесса на физиологию ЩЖ. Наиболее информативны проспективные исследования, в которых анализируются параметры ЩЖ и заболеваемость РМЖ. Согласно полученным данным, высокие уровни свободного T_4 и общего T_3 положительно коррелировали с заболеваемостью РМЖ. В отношении уровня свободного T_3 результаты неоднозначны, возможно, из-за его короткого периода полувыведения [51, 52]. Патогенез взаимосвязи между АЗЩЖ и РМЖ до конца не изучен. Известно, что в молочных железах присутствуют рецепторы к гормонам ЩЖ, которые, в свою очередь, могут активировать рецепторы эстрогенов и таким образом повышать риск развития рака [49]. Согласно L.Amiri-Kordestani и соавт., РМЖ у пациенток с БГ встречается в 1,54 раза чаще [53]. По данным N.Ditsch и соавт., уровни АТ к рТТГ выше у пациенток с РМЖ, чем у женщин с доброкачественными опухолями или здоровым контролем [54]. Однако роль самих АТ к рТТГ в развитии РМЖ не ясна, поскольку ткань молочной железы не имеет рецепторов к ТТГ. Предположительно, воспаление, инициируемое анти тиреоидными АТ, играет роль в развитии опухоли. Тот факт, что рак толстой кишки чаще встречается у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, подтверждает наличие взаимосвязи между хроническим воспалением и опухолевой трансформацией [55]. Взаимосвязи между наличием анти тиреоидных АТ и рецепторного статуса опухоли – эстроген- и прогестерон-позитивного не выявлено [56].

Данные о роли АТ к ТПО и ТГ в развитии РМЖ противоречивы. АТ к ТПО имеют 28% пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией, а 80% имеют гипертрофию ЩЖ [57]. Согласно I.Muller и соавт., у пациенток с АТ к ТПО и ТГ риск развития РМЖ значимо выше, чем у серонегативной группы [58]. Метаанализ 8 исследований показал, что для пациенток с РМЖ характерно наличие более высоких титров АТ к ТПО и ТГ, а также уровней T_3 и T_4 , чем в контроле [59]. Однако P.Hardefeldt и соавт. подобной корреляции не обнаружили [60]. J.Kuijrens и соавт. также не отметили связи между высокими уровнями ТТГ и АТ к ТПО и риском развития РМЖ [61]. Участие АТ к ТПО в развитии РМЖ может быть обусловлено их способностью инициировать воспалительный процесс путем реагирования с лактопероксидазой и миелопероксидазой и ингибировать активность пероксидазы [62].

Другие авторы, напротив, сообщают о протективном действии АТ к ТПО при РМЖ. Было отмечено, что у пациенток с РМЖ, имеющих АТ к ТПО, более высокая выживаемость и более длительные безрецидивные интервалы. Примечательно, что защитное действие АТ к ТПО на РМЖ было ограничено женщинами с объемом ЩЖ в нормальном диапазоне от 10,7 до 17,5 мл [63]. E.Fiore и соавт. также выявили благоприятный эффект наличия АТ к ТПО и АТ к ТГ на выживаемость у пациенток с поздними стадиями РМЖ [58]. Исследования с участием пациенток с недавно диагностированным РМЖ показали, что АТ к ТПО связа-

ны с более низкой частотой метастазов как в лимфатические узлы, так и отдаленных [64, 65]. Возможно, это связано с иммунным ответом на опухолевую ткань. J.Jiskra и соавт., напротив, не отметили подобного эффекта [66]. В настоящее время нет точных данных о том, как анти тиреоидные АТ могут препятствовать прогрессированию РМЖ. Несмотря на корреляции с более низкими показателями пролиферации и меньшим количеством пораженных лимфатических узлов, до сих пор не показано, что АТ к ТПО взаимодействуют с рецепторами клеток РМЖ [65]. Предполагается, что они являются индикаторами более активной иммунной системы и это может ограничивать прогрессирование РМЖ.

Данные о влиянии йода на развитие РМЖ противоречивы. Оксидативный стресс при йодировании белков может способствовать неопластической трансформации железистых клеток и приводить к развитию РМЖ. С другой стороны, I_2 может оказывать и протективное действие: есть данные об образовании антипролиферативных липидов, йодолактонов. Потребление умеренно высоких концентраций I_2 уменьшало фиброз молочной железы путем подавления натрий-йодного симпортера, ТПО и дейодиназы 1-го типа [67]. Молекула I_2 вызывала апоптоз в клетках РМЖ человека и замедляла темпы деления раковых клеток у крыс [68].

Заключение

Несмотря на большое число исследований, посвященных изучению АЗЩЖ, их этиология и патогенез в настоящее время до конца не определены. Согласно последним данным, дефицит витамина D, весьма распространенный в северных странах, вероятно, играет роль в развитии АЗЩЖ, однако необходимо дальнейшее изучение путей патогенеза. Роль анти тиреоидных АТ в развитии экстратиреоидных заболеваний также весьма интересна и до конца не определена. Лишь механизм действия АТ к рТТГ относительно изучен и ограничен конкретными мишенями (глаза, кожа), тогда как эффекты других анти тиреоидных АТ менее известны и специфичны. Крайне актуальна информация о возможном участии анти тиреоидных АТ в развитии РМЖ. Переход тиреотоксикоза в гипотиреоз/эутиреоз или наоборот, наблюдаемый у некоторых пациентов, значительно усложняет тактику лечения, и механизм его не ясен. Таким образом, дальнейшие исследования, посвященные проблеме АЗЩЖ, крайне актуальны и необходимы.

Литература/References

1. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. / Endokrinologija. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Pod red. I.I.Dedova, G.A.Mel'nichenko. M.: GEOTAR-Media, 2013. [in Russian]
2. <http://thyronet.rusmedserv.com/spetsialistam/literatura/zabolevaniya-schitovidnoi-zhelezzy-v-shemah/?page=13>
3. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса–Базедова), узловым/многоузловым зобом. М., 2014. / Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoi assotsiatsii endokrinologov po diagnostike i lecheniiu tireotoksikoza s diffuznym zobom (diffuznyi toksicheski zob, bolezn' Greivsa–Bazedova), uzlovym/mnogouzlovm zobom. M., 2014. [in Russian]
4. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97 (12): 4549–58.
5. Hwa YA, Yun JC, Bo YC. Serum 25-hydroxyvitamin D might be an independent prognostic factor for Graves disease recurrence. Med (Baltimore) 2017; 96 (31): e7700. DOI: 10.1097/MD.0000000000007700
6. Fröhlich E, Wah R. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. Front Immunol 2017; 8: 521. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00521
7. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. М., 2015. / Defitsit vitamina D u vzroslykh: diagnostika, lechenie i profilaktika. Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoi assotsiatsii endokrinologov. M., 2015. [in Russian]

8. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B et al. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res* 2015; 979167. DOI: 10.1155/2015/979167
9. Kawashima A, Tanigawa K, Akama T et al. Innate immune activation and thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (12): 3661–71. DOI: 10.1210/jc.2011-1568
10. Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones (Athens)* 2013; 12 (1): 12–8.
11. Li Y, Nishihara E, Hirokawa M et al. Distinct clinical, serological, and sonographic characteristics of hashimoto's thyroiditis based with and without IgG4-positive plasma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (3): 1309–17.
12. Jara L, Vera-Lastra O, Medina G. Endocrine and reproductive autoimmune diseases. Atrophic thyroiditis. In: Shoefeld Y, Cervera R, Gershwin M. *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases*. Totowa, NJ: Humana Press, 2008; p. 221–6.
13. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000; 343 (17): 1236–48.
14. De Luca F, Santucci S, Corica D et al. Hashimoto's thyroiditis in childhood: presentation modes and evolution over time. *Ital J Pediatr* 2013; 39: 8. DOI: 10.1186/1824-7288-39-8
15. Swain M, Swain T, Mohanty BK. Autoimmune thyroid disorders-An update. *Indian J Clin Biochem* 2005; 20 (1): 9–17.
16. Carlé A, Bülow Pedersen I et al. Graves' hyperthyroidism and moderate alcohol consumption: evidence for disease prevention. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79 (1): 111–9. DOI: 10.1111/cen.12106
17. Zarković M. The role of oxidative stress on the pathogenesis of graves' disease. *J Thyroid Res* 2012; 302537. DOI: 10.1155/2012/302537
18. Desailoud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology* 2009; 6: 5. DOI: 10.1186/1743-422X-6-5
19. Blackard JT, Kong L, Huber AK et al. Hepatitis C virus infection of a thyroid cell line: implications for pathogenesis of hepatitis C virus and thyroiditis. *Thyroid* 2013; 23 (7): 863–70. DOI: 10.1089/thy.2012.0507
20. Wolf MW, Misaki T, Bech K et al. Immunoglobulins of patients recovering from Yersinia enterocolitica infections exhibit Graves' disease-like activity in human thyroid membranes. *Thyroid* 1991; 1 (4): 315–20. DOI: 10.1089/thy.1991.1.315
21. Mori K, Nakagawa Y, Ozaki H. Does the gut microbiota trigger Hashimoto's thyroiditis? *Discov Med* 2012; 14 (78): 321–6.
22. Davies TF. Infection and autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (3): 674–6. DOI: 10.1210/jc.2008-0095
23. Hansen PS, Brix TH, Iachine I et al. The relative importance of genetic and environmental effects for pathogenesis of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. *Eur J Endocrinol* 2006; 154 (1): 29–38. DOI: 10.1530/eje.1.02060
24. Fairweather D, Frisano-Kiss S, Rose NR. Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *Am J Pathol* 2008; 173 (3): 600–9. DOI: 10.2353/ajpath.2008.071008
25. Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoefeld Y. Gender and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2007; 6 (6): 366–72. DOI: 10.1016/j.autrev.2006.10.001
26. Efrimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol* 2014; 170 (6): R241–52. DOI: 10.1530/EJE-14-0047
27. Zalete K, Gaberšek S. Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. *Curr Genomics* 2011; 12 (8): 576–88. DOI: 10.2174/138920211798120763
28. Groer M, Jevitt C. Symptoms and signs associated with postpartum thyroiditis. *J Thyroid Res* 2014; 2014: 531969. DOI: 10.1155/2014/531969
29. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol* 2014; 35 (3): 347–69. DOI: 10.1016/j.yfrne.2014.04.004
30. Wang J, Lv S, Chen G et al. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients* 2015; 7 (4): 2485–98. DOI: 10.3390/nu7042485
31. Kim D. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Hormones (Athens)* 2016; 15 (3): 385–93. DOI: 10.14310/horm.2002.1681
32. Ma J, Wu D, Li C et al. Lower Serum 25-Hydroxyvitamin D Level is Associated With 3 Types of Autoimmune Thyroid Diseases. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (39): e1639. DOI: 10.1097/MD.0000000000001639
33. Yasmeh J, Farpour F, Rizzo V et al. Hashimoto thyroiditis not associated with vitamin d deficiency. *Endocr Pract* 2016; 22 (7): 809–13. DOI: 10.4158/EP15934.OR
34. Kirsten VK, Ahmed AM, Mette B et al. Effect of Vitamin D on Thyroid Autoimmunity: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial Among Ethnic Minorities. *J Endocr Soc* 2017; 1 (5): 470–9. DOI: 10.1210/js.2017-00037
35. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N et al. Serum vitamin D levels are decreased in patients without remission of Graves' disease. *Endocrine* 2013; 43 (1): 230–2. DOI: 10.1007/s12020-012-9789-6
36. Samareh FM, Shokoohi M, Gozashti MH et al. Association between anti-thyroid peroxidase antibody and asthma in women. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2012; 11 (3): 241–5. DOI: 10.1038/ijaai.241245
37. Nakamura H, Usa T, Motomura M et al. Prevalence of interrelated autoantibodies in thyroid diseases and autoimmune disorders. *J Endocrinol Invest* 2008; 31 (10): 861–5. DOI: 10.1007/BF03346432
38. Shan SJ, Douglas RS. The pathophysiology of thyroid eye disease. *J Neuroophthalmol* 2014; 34 (2): 177–85. DOI: 10.1097/WNO.0000000000000132
39. Woo YJ, Jang SY, Lim TH et al. Clinical Association of Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibody Levels with Disease Severity in the Chronic Inactive Stage of Graves' Orbitopathy. *Korean J Ophthalmol* 2015; 29 (4): 213–9. DOI: 10.3341/kjo.2015.29.4.213
40. Reddy SV, Gupta SK, Jain M. Dermopathy of Graves' disease: Clinico-pathological correlation. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16 (3): 460–2. DOI: 10.4103/2230-8210.95714
41. Dhali TK, Chahar M. Thyroid dermopathy—a diagnostic clue of hidden hyperthyroidism. *Dermatoendocrinol* 2014; 6 (1): e981078. DOI: 10.4161/19381980.2014.981078
42. Promberger R, Hermann M, Ott J. Hashimoto's thyroiditis in patients with normal thyroid-stimulating hormone levels. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2012; 7: 175–9. DOI: 10.1586/erm.12.3
43. Leyhe T, Müssig K. Cognitive and affective dysfunctions in autoimmune thyroiditis. *Brain Behav Immun* 2014; 41: 261–6. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.03.008
44. Chiarella G, Tognini S, Nacci A et al. Vestibular disorders in euthyroid patients with Hashimoto's thyroiditis: role of thyroid autoimmunity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81 (4): 600–5. DOI: 10.1111/cen.12471
45. Seror J, Amard G, Guibourdenche J et al. Anti-TPO antibodies diffusion through the placental barrier during pregnancy. *PLoS One* 2014; 9 (1): e84647. DOI: 10.1371/journal.pone.0084647
46. Korevaar TI, Steegers EA, Pop VJ et al. Thyroid Autoimmunity Impairs the Thyroidal Response to Human Chorionic Gonadotropin: Two Population-Based Prospective Cohort Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102 (1): 69–77. DOI: 10.1210/jc.2016-2942
47. Wang GC, Talor MV, Rose NR et al. Thyroid autoantibodies are associated with a reduced prevalence of frailty in community-dwelling older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (3): 1161–8. DOI: 10.1210/jc.2009-1991
48. Qin J, Yu Z, Guan H et al. High Thyroglobulin Antibody Levels Increase the Risk of Differentiated Thyroid Carcinoma. *Dis Markers* 2015; 648670. DOI: 10.1155/2015/648670
49. Prinzi N, Sorrenti S, Baldini E et al. Association of thyroid diseases with primary extra-thyroidal malignancies in women: results of a cross-sectional study of 6,386 patients. *PLoS One* 2015; 10 (3): e0122958. DOI: 10.1371/journal.pone.0122958
50. Sarlis NJ, Gourgoutis L, Pucino F et al. Lack of association between Hashimoto thyroiditis and breast cancer: a quantitative research synthesis. *Hormones (Athens)* 2002; 1 (1): 35–41.
51. Brandt J, Borgquist S, Manjer J. Prospectively measured thyroid hormones and thyroid peroxidase antibodies in relation to risk of different breast cancer subgroups: a Malmö Diet and Cancer Study. *Cancer Causes Control* 2015; 26 (8): 1093–104. DOI: 10.1007/s10552-015-0602-8
52. Tosovic A, Bondeson AG, Bondeson L et al. Triiodothyronine levels in relation to mortality from breast cancer and all causes: a population-based prospective cohort study. *Eur J Endocrinol* 2013; 168 (4): 483–90. DOI: 10.1530/EJE-12-0564
53. Amiri-Kordestani L, Luchenko V, Peer CJ et al. Phase I trial of a new schedule of romidepsin in patients with advanced cancers. *Clin Cancer Res* 2013; 19 (16): 4499–507. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0095
54. Ditsch N, Liebhardt S, Von Koch F et al. Thyroid function in breast cancer patients. *Anticancer Res* 2010; 30 (5): 1713–7.
55. Mattar MC, Lough D, Pishvaian MJ et al. Current management of inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2011; 4 (2): 53–61.
56. Michalaki V, Kondi-Pafiti A, Gennatas S et al. Breast cancer in association with thyroid disorders. *J BUON* 2009; 14 (3): 425–8.
57. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. Is iodine a gatekeeper of the integrity of the mammary gland? *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005; 10 (2): 189–96. DOI: 10.1007/s10911-005-5401-5
58. Fiore E, Giustarini E, Mammoli C et al. Favorable predictive value of thyroid autoimmunity in high aggressive breast cancer. *J Endocrinol Invest* 2007; 30 (9): 734–8. DOI: 10.1007/BF03350810
59. Shi XZ, Jin X, Xu P et al. Relationship between breast cancer and levels of serum thyroid hormones and antibodies: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15 (16): 6643–7.
60. Hardefeldt PJ, Eslick GD, Ediramanne S. Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133 (3): 1169–77. DOI: 10.1007/s10549-012-2019-3
61. Kuijpers JL, Nklyctek I, Louwman MW et al. Hypothyroidism might be related to breast cancer in post-menopausal women. *Thyroid* 2005; 15 (11): 1253–9. DOI: 10.1089/thy.2005.15.1253
62. Rapoport B, McLachlan S. Thyroid peroxidase as an autoantigen in autoimmune thyroid disease: update 1994. In: Negro-Vilar A, Braverman L, Refetoff S. *Endocrine Review Monographs 3. Clinical and Molecular Aspects of Diseases of the Thyroid*. Bethesda, MD: The Endocrine Society, 1994; p. 96–102.
63. Seker S, Tas I. Determination of thyroid volume and its relation with isthmus thickness. *Eur J Gen Med* 2010; 7: 125–9.
64. Kemal Y, Demirag G, Ekiz K et al. Antithyroid peroxidase antibody positivity is associated with lower incidence of metastasis in breast cancer. *Mol Clin Oncol* 2015; 3 (3): 629–32. DOI: 10.3892/mco.2015.521
65. Özmen T, Güllüoğlu BM, Yegen ÇŞ et al. Autoimmune Thyroid Disease and Breast Cancer Prognosis. *J Breast Health* 2015; 11 (2): 67–71. DOI: 10.5152/ijbh.2015.2462
66. Jiskra J, Barkmanova J, Limanova Z et al. Thyroid autoimmunity occurs more frequently in women with breast cancer compared to women with colorectal cancer and controls but it has no impact on relapse-free and overall survival. *Oncol Rep* 2007; 18 (6): 1603–11.
67. Anguiano B, García-Solís P, Delgado G et al. Uptake and gene expression with antitumor doses of iodine in thyroid and mammary gland: evidence that chronic administration has no harmful effects. *Thyroid* 2007; 17 (9): 851–9. DOI: 10.1089/thy.2007.0122
68. Shrivastava A, Tiwari M, Sinha RA et al. Molecular iodine induces caspase-independent apoptosis in human breast carcinoma cells involving the mitochondria-mediated pathway. *J Biol Chem* 2006; 281 (28): 19762–71. DOI: 10.1074/jbc.M600746200

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Алташина Марина Викторовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Панфилова Елена Александровна – врач отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Терехова Мария Александровна – студентка лечебного фак-та ФГАОВ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: troshina@inbox.ru

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа

Т.Ю.Демидова[✉], Ю.С.Кишкович

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

[✉]t.y.demidova@gmail.com

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа – редкая генетически обусловленная эндокринная патология, требующая ранней диагностики, своевременной терапии и динамического наблюдения. Важную роль играет онконастороженность у родственников пациентов с выявленным и генетически подтвержденным синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа. В статье представлен клинический случай течения, лабораторной и инструментальной диагностики, варианта терапии данного заболевания.

Ключевые слова: синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа, гиперпаратиреоз, мутации гена MEN1, нейроэндокринные опухоли, опухоли гипофиза.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 59–62. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.59-62

Review

Multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome

T.Yu.Demidova[✉], Yu.S.Kishkovich

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

[✉]t.y.demidova@gmail.com

Abstract

Multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome is a rare genetic endocrine disease that requires timely diagnosis, early treatment and follow-up. Cancer awareness in patients with diagnosed and genetically confirmed multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome relatives plays an important role. The article presents a clinical case with described disease course, laboratory and instrumental diagnostic tests results and disease treatment options.

Key words: multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome, hyperparathyroidism, MEN1 gene mutations, neuroendocrine tumors, pituitary gland tumors.

For citation: Demidova T.Yu., Kishkovich Yu.S. Multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 59–62. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.59-62

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа – МЭН-1 (синдром Вермера) – симптомокомплекс, обусловленный опухолями или гиперплазиями в двух эндокринных органах и более. Впервые синдром был описан в 1959 г. При синдроме МЭН-1 наиболее часто поражаются околощитовидные железы, островки Лангерганса поджелудочной железы и клетки аденогипофиза. Кроме этих основных новообразований у больных МЭН-1 часто выявляются аденомы коры надпочечников, карциноидные опухоли, липомы, ангиофибромы и коллагеномы [1, 2].

Эпидемиология

МЭН-1 является редкой эндокринной патологией. Распространенность составляет 1–10 случаев на 100 тыс. населения [3]. На долю МЭН-1 приходится 10–15% всех случаев первичного гиперпаратиреоза. Половых и этнических различий в распространенности МЭН-1 не наблюдается [2].

Этиология и патогенез

Причина возникновения синдрома МЭН – генетические герминальные мутации гена MEN1, локализуемого на хромосоме 11 (11q13). Ген кодирует специфический белок, состоящий из 610 аминокислотных остатков и получивший название «менин». Этот белок локализуется в клеточном ядре и выполняет функцию супрессора опухолевого роста. По современным представлениям, инициация заболевания происходит в два этапа (так называемая гипотеза Кнадсона, или гипотеза «двух толчков»). Сама мутация («первый толчок») присутствует во всех клетках организма, но первоначально протекает латентно, до тех пор, пока сохранена вторая аллель гена. В последующем постнаталь-

но в одной из клеток происходит утрата части или всей хромосомы 11 с неповрежденной аллелью, и клетка приобретает потенциал к опухолевому росту («второй толчок»). Таким образом, собственная мутация по существу является врожденной и рецессивной, но заболевание наследуется аутосомно-доминантно. Вследствие возникновения наследственных мутаций опухоли появляются в ранние годы жизни и поражают несколько органов, образуя множественные опухолевые очаги в одном органе. О наследственном синдроме МЭН-1 можно говорить тогда, когда у пациента с данным заболеванием есть хотя бы один родственник 1-й линии с одной из опухолей, характерной для синдрома МЭН-1 [1, 2]. Родственники 1-й линии родства пациентов с МЭН-1 имеют 50% риск развития заболевания, поэтому обнаружение синдрома МЭН-1 у пациента играет важную роль для членов его семьи [4].

Клинические проявления отдельных опухолей при МЭН-1 в общих чертах сходны с таковыми при изолированном поражении соответствующих эндокринных желез [2].

Новообразования, характерные для синдрома МЭН-1:

- Гиперплазия или опухоли околощитовидных желез.
- Панкреатические эндокринные опухоли: гастринома, инсулинома, опухоль из PP-клеток, глюкагонома, опухоль из клеток, вырабатывающих вазоинтестинальный пептид, соматостатинома, нефункционирующие опухоли (случайные находки).
- Опухоли гипофиза: пролактинома, смешанная (пролактин + соматотропный гормон), соматотропинома, гормонально-неактивная опухоль, кортикотропинома, тиреотропинома.

- Карциноидные опухоли: опухоли тимуса, бронхиальный карциноид, опухоли желудочно-кишечного тракта.
- Опухоли коры надпочечников (гормонально-неактивные), липомы, лицевые ангиофибромы.

Частота поражения различных эндокринных желез при МЭН-1 отличается: паращитовидные железы – 90–100%, поджелудочная железа – 80%, гипофиз – 65%, надпочечники – 36%, щитовидная железа – 24%. Клиническая картина заболевания во многом определяется локализацией, стадией, синхронностью или метахронностью (с интервалом в несколько лет) развития опухоли и степенью выраженности многообразных эндокринных и метаболических нарушений. Сочетанное поражение нескольких эндокринных желез на момент постановки диагноза наблюдается только в 30% наблюдений, что существенно затрудняет своевременную диагностику заболевания [5].

Гиперпаратиреоз – одно из наиболее распространенных и ранних проявлений синдрома МЭН-1, развивающегося обычно в возрасте 20–25 лет, к 50 годам обнаруживается практически у всех больных. Характерны поражение трех или всех четырех желез, более мягкое течение, не столь значительное увеличение содержания кальция, как это отмечают при спорадических случаях. Опухоли из клеток островков Лангенгарса редко бывают злокачественными, однако в более старшем возрасте процент малигнизации и метастазирования довольно высок. Другой неблагоприятной особенностью этих новообразований при МЭН-1 являются их малые размеры, мультифокальный рост и локализация не только в любой части поджелудочной железы, но и в подслизистой двенадцатиперстной кишки [2]. Клиническая картина крайне вариабельна. Чаще всего возникает синдром Золингера–Эллисона, при котором развиваются гастриномы – опухоли, секретирующие гастрин, что приводит к гиперсекреции кислоты желудочного сока [6]. Клетки разных опухолей могут выделять хромогранин А и В, инсулин, проинсулин, глюкагон, соматостатин, серотонин, кальцитонин, панкреатический полипептид, вазоактивный интестинальный пептид, соматолиберин, нейротензин, высокое содержание которых наряду с клинической картиной лежит в основе диагностики соответствующей опухоли. Опухоли гипофиза при МЭН-1 достигают 10 мм и более (макроаденомы). Чаще встречаются пролактиномы, хотя описаны все виды опухолей гипофиза, кроме истинной гонадотропиномы. Проявления обусловлены главным образом ростом опухоли и сдавлением прилежащих структур [2]. Почти все карциноидные опухоли, встречающиеся в составе синдрома МЭН-1, происходят из верхнего отдела кишечной эмбриональной трубки. У мужчин встречаются преимущественно карциноидные опухоли тимуса, рост которых до последней стадии может клинически не проявляться. Опухоли тимуса при синдроме МЭН-1 растут агрессивнее по сравнению со спорадическими случаями. У женщин чаще возникает бронхиальный карциноид. При гастроскопии можно случайно обнаружить множественные карциноидные опухоли размером менее 1,5 см в диаметре, происходящие из энтерохромаффиноподобных клеток 2-го типа [1]. Аденомы коры надпочечников встречаются достаточно часто. Помимо аденом могут обнаруживаться диффузная и узловая гиперплазия и даже карциномы [2]. Приблизительно 15–20% опухолей надпочечников малигнизируются, поэтому если их размер превышает 3 см, проводится хирургическое вмешательство [6]. В большинстве случаев поражение двустороннее, не влияющее на гормональную активность [1]. Гормонально-активные опухоли встречаются, но могут приводить и к синдрому Кушинга или к первичному гиперальдостеронизму (аденома Конна) [6]. Липомы (кожные и висцеральные) встречаются у 1/3 пациентов с МЭН-1, обычно инкапсулированные и мультицент-

рические, после их удаления рецидивы, как правило, не возникают [1]. Для синдрома МЭН-1 характерны множественные лицевые ангиофибромы, в половине случаев возникает 5 ангиофибром и более. Часто появляются коллажные. Опухоли кожных покровов могут быть предикторами развития синдрома МЭН-1 до формирования развернутой клинической картины заболевания и могут быть полезны для доклинического выявления носительства гена этого заболевания [1, 2]. К другим кожным поражениям относят появление пятен цвета кофе с молоком, множественные гипопигментированные пятна, напоминающие россыпь конфетти, беловатые папулы над слизистой десен и в некоторых случаях развивается первичная меланома, которая может также поражать сосудистую оболочку глаза [6].

Диагностика

Лабораторные исследования:

- Гиперпаратиреоз: концентрация ионизированного кальция и фосфора в сыворотке крови, содержание паратиреоидного гормона в крови.
- Нейроэндокринные опухоли: концентрация гастрина и инсулина в крови натощак, содержание хромогранина А и панкреатического полипептида в крови.
- Опухоли гипофиза: содержание пролактина (наиболее часто встречающиеся при синдроме МЭН-1 опухоли гипофиза – пролактиномы). Концентрация других гормонов гипофиза – по показаниям в зависимости от клинической картины заболевания [1].

Инструментальные исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ) околощитовидных желез, сканирование околощитовидных желез с изотопом технеция (^{99m}Tc), сканирование всего тела с In-диэтилтриаминпентаацетатом-октреотидом, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография – МРТ (при необходимости с внутривенным контрастированием). УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, эндоскопическое УЗИ поджелудочной железы, эзофагогастро-дуоденоскопия, колоноскопия, ангиография поджелудочной железы [1, 7].

Критерии диагностики МЭН-1 установлены в ходе рабочего совещания VII International Multiple Endocrine Neoplasia Workshop, Губбио, Италия в 1996 г.

Наличие у больного или у родственников 1 или 2-го порядка двух и более признаков позволяет предположить МЭН-1 и требует проведения генетического скрининга на мутации гена MEN1:

- Первичный гиперпаратиреоз с медуллярной гиперплазией или аденомой или рецидив гиперпаратиреоза.
- Эндокринные опухоли двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы как функциональные (гастринома, инсулинома, глюкагонома), так и нефункциональные или мультисекретирующие опухоли (подтверждается иммуногистохимическим исследованием).
- Энтерохромаффин-подобные опухоли желудка.
- Аденомы аденогипофиза: функциональные (опухоли, секретирующие гормон роста, пролактинома) и нефункциональные или мультисекретирующие (гормон роста, пролактинома – пролактин, лютеинизирующий гормон – фолликулостимулирующий гормон, тиреостимулирующий гормон) опухоли (подтверждается иммуногистохимическим исследованием).
- Адренкортикальные опухоли (функциональные и нефункциональные).
- Эндокринные опухоли тимуса и просвета бронхов (рак передней кишки).
- Родственники 1-го порядка (родители, родные братья и сестры, дети) с МЭН-1 (диагноз поставлен в соответствии с перечисленными критериями) [6].

Согласно международным клиническим рекомендациям по синдрому МЭН-1 от 2012 г., выделяют клинические

(наличие минимум двух из трех опухолей основных органов-мишеней), семейные (наличие родственника 1-й линии родства с МЭН-1) и генетические (выявленная мутация в гене MEN1) критерии диагноза МЭН-1, при этом последнее считается наиболее достоверным в верификации диагноза [4].

Все больные с МЭН-1 и лица с высокой вероятностью его развития (носители врожденной мутации) требуют пожизненного скрининга для своевременного выявления и лечения заболевания или его рецидивов. У детей скрининг желательно начинать с 5 лет, так как в этом возрасте описаны первые МЭН-1-ассоциированные опухоли [2].

При наличии клинических признаков синдрома МЭН-1 и в отсутствие мутации в гене MEN1 можно заподозрить синдром МЭН 4-го типа – «МЭН-1-подобное» состояние, фенкопия МЭН-1. Обусловлен мутацией в гене CDKN1B. Наиболее частые компоненты синдрома – первичный гиперпаратиреоз и аденомы гипофиза. Другие проявления: карциномы бронхов и желудка, гастриномы, папиллярный рак щитовидной железы, объемные образования поджелудочной железы и надпочечников. Встречается крайне редко, в мире описаны единичные случаи. Лечение – удаление единичной аденомы околощитовидных желез либо субтотальная паратиреоидэктомия [7].

Медикаментозное и хирургическое лечение

В связи с тем, что при МЭН-1 все околощитовидные железы подвержены риску туморогенеза, удаление всех гиперактивных околощитовидных желез является методом выбора. Однако вопрос об объеме оперативного вмешательства (проведение субтотальной или тотальной паратиреоидэктомии), а также о времени проведения оперативного вмешательства (в ранние сроки после постановки диагноза или отсроченно), остается дискуссионным. Субтотальная паратиреоидэктомия ассоциирована с риском развития рецидива первичного гиперпаратиреоза у 40–60% в сроки 10–12 лет после операции. Также рецидив возможен в 50% случаев при тотальной паратиреоидэктомии с ауто-трансплантацией фрагмента околощитовидной железы в предплечье, при этом удаление ауто-трансплантата не всегда приводит к ремиссии. Тотальная паратиреоидэктомия без ауто-трансплантации не рекомендуется в связи со сложностью последующей компенсации перманентного гипопаратиреоза. В связи с вероятностью наличия эктопированной ткани околощитовидной железы в тимусе при проведении хирургического лечения показана трансцервикальная тимэктомия [7]. Нет единого мнения экспертов, каким должен быть первичный метод лечения гастрином при синдроме МЭН-1 – хирургическим или медикаментозным. Хирургическое лечение гастрином при синдроме МЭН-1 редко бывает успешным [1]. При гастриноме с успехом применяются гистаминоблокаторы и ингибиторы протонной помпы [2]. Хирургическое лечение показано и обычно эффективно при инсулиномах и других панкреатических нейроэндокринных опухолях (кроме гастрином) [1]. Вне зависимости от локализации опухолей целесообразны резекция хвоста поджелудочной железы и удаление лимфоузлов, прилежащих к чревному стволу и печеночной связке. При сопутствующем гиперпаратиреозе в первую очередь должна производиться паратиреоидэктомия, поскольку гиперкальциемия усугубляет гиперсекрецию гастрина и желудочного сока [2]. Четких маркеров злокачественности и/или степени риска развития рецидива после проведенного оперативного вмешательства не существует [1].

Прогноз

Прогноз пациентов с МЭН-1 может быть различным и при условии адекватного медикаментозного лечения гиперпаратиреоза и синдрома Золлингера–Эллисона определяется возрастом появления и степенью злокачественно-

сти опухолей, развивающихся из островковых клеток, и карциноида [2].

Клинический случай

Пациентка Н., 52 года. В возрасте 35 лет при диагностике неразвивающейся беременности на сроке 7 нед выявлена гипергликемия, уровень гликемии не уточняет. Проводился медицинский аборт. Госпитализирована в стационар. Выставлен диагноз «сахарный диабет типа 1». В анамнезе язва двенадцатиперстной кишки, осложненная перфорацией в 2014 г. Ушивание перфорации. Пептическая стриктура пищевода в 2014 г., бужирование пищевода в 2015 г., апреле 2017 г., мае 2017 г. Мочекаменная болезнь. Стентирование правого мочеточника в 2015 г. по поводу уретеролитиаза. Наследственность не отягощена. Беременности – две, роды – одни.

В 2017 г. госпитализирована с декомпенсацией сахарного диабета типа 1. При поступлении – жалобы на жажду, сухость во рту, повышение уровня глюкозы в течение дня до 17–19 ммоль/л, боли в нижних конечностях, онемение пальцев стоп, снижение массы тела.

При осмотре: рост 155 см, масса тела 37 кг, индекс массы тела 15,4 кг/м². Кожные покровы бледной окраски, сухие, тургор снижен. Частота дыхательных движений – 16 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичны, приглушены. Пульс – 74 уд/мин, артериальное давление – 130/80 мм рт. ст. Язык сухой. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Мочеиспускание самостоятельное, безболезненное. Глюкоза крови при поступлении – 17,9 ммоль/л. Ацетон в моче – отрицательный результат.

УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения печени, признаки гемангиомы печени, хронического холецистита, билиарного сладжа, признаки новообразования в проекции тела и хвоста поджелудочной железы, диффузные изменения ткани поджелудочной железы.

КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: гиперваскулярное образование в хвосте поджелудочной железы соответствует нейроэндокринной неоплазии; гиперваскулярные узлы в клетчатке от поджелудочной железы до ворот селезенки вторичного характера; хронический калькулезный панкреатит на фоне липоматоза поджелудочной железы, гипотрофия тела и хвоста поджелудочной железы; вирусно-литиаз; панкреатическая гипертензия в хвосте поджелудочной железы с блоком на уровне конкремента; гемангиома печени; аденома левого надпочечника; простые кисты почек; состояние после стентирования правого мочеточника; признаки хронического цистита; свободная жидкость в малом тазу.

КТ грудной полости: КТ-картина единичного мелкого очага верхушечного сегмента правого легкого, минимальный гидроторакс.

УЗИ щитовидной железы: щитовидная железа не увеличена, объем до 8 мл, контуры ровные, четкие, структура однородна, повышенной эхогенности. По задней поверхности левой доли щитовидной железы определяется гипоэхогенное вытянутое образование с четкими ровными контурами размером 26×7×11 мм – вероятно паразитовидная железа. Эхопризнаки увеличения паразитовидной железы слева.

Сцинтиграфия паразитовидных желез с ^{99m}Tc: сцинтиграфические признаки аденомы правой и левой нижних паразитовидных желез.

МРТ головного мозга: признаки острого неэкссудативного полисинусита, левостороннего мастоидального антроцеллюлита; изменения в области аденогипофиза могут соответствовать микроаденоме.

Данные лабораторных исследований: гемоглобин – 8,5 г/дл (норма 12,0–14,0 г/дл), гематокрит – 26,5 г/л (нор-

ма 36,0–42,0 г/л), СОЭ – 96 мм/ч (норма 0–20 мм/ч), общий белок – 50,2 г/л (норма 64,0–83,0 г/л), аланинаминотрансфераза – 56,1 Ед/л (норма 7,0–35,0 Ед/л), аспаргатаминотрансфераза – 51,3 Ед/л (норма 13,0–35,0 Ед/л), кальций общий – 2,48 ммоль/л (норма 2,15–2,5 ммоль/л), ионизированный кальций – 1,37 ммоль/л (норма 1,15–1,29 ммоль/л), фосфор неорганический – 1,12 ммоль/л (норма 0,74–1,42 ммоль/л), глюкоза плазмы венозной крови – 10,5 ммоль/л (норма 3,9–5,9 ммоль/л).

Гликозилированный гемоглобин – 11,0% (норма 4,0–6,2%), паратиреоидный гормон – 329,0 пг/мл (норма 8,0–74,0 пг/мл), гастрин – 310 пг/мл (норма 13–115 пг/мл), хромогранин А – 235,39 мкг/л (норма 0–100 мкг/л), пролактин – 193 мкМЕ/мл (норма 40–530 мкМЕ/мл).

После дообследования и подготовки пациентке выполнено оперативное вмешательство: лапароскопия, лапаротомия, резекция хвоста поджелудочной железы, панкреатоеюностомия по Ру, холецистэктомия, двусторонняя паратиреоидэктомия.

Паратиреоидный гормон в раннем послеоперационном периоде – 173 пг/мл (норма 8,0–74,0) пг/мл. Уровень ионизированного кальция – 0,83 ммоль/л (норма 1,15–1,29 ммоль/л).

Резюме. У пациентки с 2014 г. отмечались косвенные признаки синдрома МЭН-1: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, пептическая стриктура пищевода. В 2015 г. – уретеролитиаз, по поводу чего проводилось стентирование мочеточника. При обследовании в 2017 г. объективно выявлено: нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы, аденома левого надпочечника, аденомы правой и левой нижних паращитовидных желез, нельзя исключить наличие микроаденомы гипофиза. В лабораторных данных признаки гиперкальциемии, повышение уровня паратиреоидного гормона, что свидетельствует о наличии гиперпаратиреоза. Кроме того, отмечается повышение уровня гастрин и хромогранина А, что подтверждает наличие нейроэндокринной опухоли.

После проведенного оперативного лечения пациентка выписывается под контроль онколога, эндокринолога, гастроэнтеролога. При стойком послеоперационном гипопаратиреозе рекомендован прием препаратов кальция и препаратов витамина D: кальций 1,5–3,0 г/сут, альфакальцидол 1–3 мкг/сут.

Заключение

При диагностике первичного гиперпаратиреоза врач должен исключать синдром МЭН-1. Для верификации синдрома МЭН-1 рекомендовано проведение генетического исследования. Пациенты с установленным синдромом МЭН-1 должны находиться под контролем эндокринолога, онколога, проходя регулярную диспансеризацию. Также рекомендовано генетическое исследование родственников пациента, особенно 1-й линии родства, для своевременного выявления мутации в гене MEN1 и дальнейшего регулярного скринингового обследования с целью раннего выявления и коррекции проявлений синдрома МЭН-1.

Литература/References

1. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. М., 2013. / Endokrinologija. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. I.I.Dedova, G.A.Mel'nichenko. M., 2013. [in Russian]
2. Эндокринология. Руководство для врачей. Под ред. С.Б.Шустова. М., 2011. / Endokrinologija. Rukovodstvo dlja vrachei. Pod red. S.B.Shustova. M., 2011. [in Russian]
3. Эндокринология. Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. / Endokrinologija. Pod red. I.I.Dedova, G.A.Mel'nichenko. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2007. [in Russian]
4. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 2012; 97 (9): 2990–3011. DOI: 10.1210/jc.2012-1230
5. Пинский С.Б., Белобородов В.А. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа. Сиб. мед. журн. 2012; 1: 124–7. / Pinskiy S.B., Beloborodov V.A. Sindrom mnozhestvennykh endokrinnykh neoplazii 1-go tipa. Sib. med. zhurn. 2012; 1: 124–7. [in Russian]
6. Handbook of Neuroendocrine Tumors. Their current and future management. Edited by Martyn Caplin and Larry Kvols, 2011.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Клинические рекомендации. Проблемы эндокринологии. 2016; 60 (6): 40–77. / Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Mokrysheva N.G. et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. Problems of endocrinology. 2016; 60 (6): 40–77. [in Russian]
8. Мокрышева Н.Г., Мамедова Е.О., Пигарова Е.А. и др. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа с тремя классическими компонентами и глиомой хиазмы: особенности поражения органов-мишеней (обзор литературы и клиническое наблюдение). Терапевтический архив. 2015; 87 (12): 122–7. / Mokrysheva N.G., Mamedova E.O., Pigarova E.A. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome with three classical components and chiasm glioma: Specific features of target organ lesions and a clinical observation. Terapevticheskiy arkhiv. 2015; 87 (12): 122–7. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: t.y.demidova@gmail.com
Кишкович Юлия Сергеевна – ординатор каф. эндокринологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Хромогранин А в диагностике феохромоцитомы: обзор литературы

М.Ю.Юкина[✉], Д.А.Давтян, Е.А.Трошина, Н.М.Платонова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11
✉endo-yukina@yandex.ru

Феохромоцитома – это опухоль нейроэктодермального происхождения, которая возникает из хромоаффинных клеток симпатoadренальной системы надпочечниковой или вненадпочечниковой локализации, секретирующая избыточное количество катехоламинов, протекающая с синдромом гипертензии разной степени выраженности и многообразными метаболическими расстройствами. Помимо синтеза и секреции катехоламинов эти опухоли способны вырабатывать разные биологически активные пептиды, в том числе и хромогранин А (нейроэндокринный секреторный протеин), который, наряду с другими лабораторными тестами, может помочь в диагностике феохромоцитомы.

Ключевые слова: обзор, феохромоцитома, параганглиома, хромогранин А.

Для цитирования: Юкина М.Ю., Давтян Д.А., Трошина Е.А., Платонова Н.М. Хромогранин А в диагностике феохромоцитомы: обзор литературы. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 63–67. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.63-67

Review

Chromogranin A in the diagnosis of pheochromocytoma: review

M.Yu.Yukina[✉], D.A.Davtyan, E.A.Troshina, N.M.Platonova

National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitria Ulianova, d. 11
✉endo-yukina@yandex.ru

Abstract

Pheochromocytoma is a tumor of neuroectodermal origin, which arises from chromaffin cells of the sympatho-adrenal system of the adrenal or extra-adrenal localization, secreting an excessive amount of catecholamines, and accompanies with the syndrome of hypertension of varying degrees of severity and diverse metabolic disorders. In addition to the synthesis and secretion of catecholamines, these tumors are able to produce a variety of biologically active peptides, including chromogranin A (neuroendocrine secretory protein), which, along with other laboratory tests, can help in the diagnosis of pheochromocytoma.

Key words: review, pheochromocytoma, paraganglioma, chromogranin A.

For citation: Yukina M.Yu., Davtyan D.A., Troshina E.A., Platonova N.M. Chromogranin A in the diagnosis of pheochromocytoma: review. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 63–67. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.63-67

Введение

Феохромоцитома (ФХЦ) [от греч. phios – темный, тусклый; chroma – цвет, краска (клетки окрашиваются солями хрома); cytoma – опухоль] – это редкая катехоламинсекретирующая нейроэндокринная опухоль (НЭО), которая возникает из клеток, расположенных в мозговом слое надпочечников, симпатических ганглиях и параганглиях [1]. Параганглиома (ПГ) – опухоль симпатических паравerteбральных ганглий (грудной клетки, брюшной полости, таза), продуцирующая катехоламины. Иногда термин ПГ используется для обозначения опухолей, исходящих из парасимпатических ганглиев, расположенных в области шеи и у основания черепа, которые обычно являются гормонально-неактивными [2].

Клиническая картина при ФХЦ варьирует от нормотензивного варианта течения заболевания до картины злокачественной гипертензии и жизнеугрожающих аритмий вследствие избыточной продукции катехоламинов опухолью (норадреналин, адреналин; некоторые опухоли секретируют дофамин). Секреция может быть как импульсной, так и непрерывной [3]. В большинстве случаев эти опухоли потенциально излечимы, поэтому раннее выявление имеет решающее значение [4].

Этиология

Около 35% катехоламинпродуцирующих опухолей – это результат наследственных мутаций. На сегодняшний день выявлено более 14 генов, ассоциированных с ФХЦ и ПГ. Высокий процент опухолей вследствие герминальной мутации подчеркивает необходимость проведения генетического исследования для большинства пациентов с

ФХЦ/ПГ. Семейные синдромы, в рамках которых может манифестировать ФХЦ, представлены в таблице [5, 6].

Эпидемиология

Распространенность ФХЦ/ПГ составляет приблизительно – 1 пациент на 2,5–6,5 тыс. населения. Ежегодно диагностируется примерно 500–1600 новых случаев заболевания [7]. Однако истинная заболеваемость может быть выше: по данным аутопсии ФХЦ/ПГ выявлена в 0,05% случаев [8].

ФХЦ/ПГ встречается у пациентов любой расы, но менее часто диагностируется у афроамериканцев. ФХЦ/ПГ может манифестировать в любом возрасте, но пик заболеваемости приходится на 3–5-е десятилетия жизни, примерно 10% всех случаев приходится на детей [9].

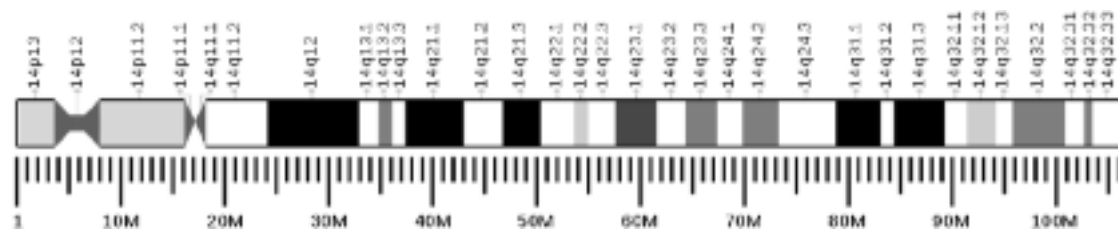
ФХЦ как причина вторичной артериальной гипертензии встречается редко, частота составляет около 0,3–0,5% [10].

Диагностика

Визуализирующие методы исследования следует проводить только после того, как диагноз ФХЦ будет подтвержден биохимически. В соответствии с рекомендациями Общества эндокринологов [2, 11] при подозрении на ФХЦ/ПГ необходимо определить свободные метанефрины плазмы [12] или фракционированные метанефрины в суточной моче. Пациентам с известной герминативной мутацией, которая предрасполагает к развитию ФХЦ/ПГ, биохимическое тестирование должно проводиться ежегодно.

Катехоламины, вырабатываемые ФХЦ, метаболизируются в хромоаффинных клетках: норадреналин метаболизируется в норметанефрин, а адреналин – в метанефрин. В связи с тем, что этот процесс происходит постоянно

Клинические характеристики генетических мутаций, ассоциированных с ФХЦ/ПГ (адапт. из V.Martucci и соавт. [6])									
Ген/синдром	Функция белка	Герминативная/соматическая мутации	ФХЦ/ПГ-пенетрантность	Мутации de novo	Средний возраст	Тип секреции	Локализация ФХЦ/ПГ; процент двусторонней ФХЦ	Малигнизация	Другие сопутствующие клинические характеристики/опухоли
<i>VHL</i> /болезнь фон Гиппеля–Линдау	Убиквитинлигаза E3	Обе	10–20%	20%	30	Норадреналиновый	Надпочечниковая (редко в симпатических ганглиях)/50%	<5%	Гемангиобластомы, рак почки, опухоли островковых клеток поджелудочной железы
<i>RET</i> МЭН 2	Рецептор тирозинкиназы	Обе	50%	5% (MEN2A), 50% (MEN2B)	30–40	Адреналиновый	Надпочечниковая/50–80%	Редко	Медуллярный рак щитовидной железы (95% MEN2A, 100% MEN2B) MEN2A: гиперпаратиреоз (15–30%) MEN2B: марфаноподобная внешность; множественные невромы
<i>NF1</i> /нейрофиброматоз 1-го типа	Белок, активирующий ГТФаза	Обе	<6%	50%	42	Адреналиновый	Надпочечниковая (редко в симпатических ганглиях)/16%	<12%	«Кофейные» пятна на коже, нейрофибромы, веснушки, гамартомы радужной оболочки, глиомы зрительных нервов, дисплазия клиновидной кости, псевдоартрит
<i>SDHB</i>	Каталитическая субъединица сукцинатдегидрогеназы (митохондриальный комплекс II)	Обе	30–100%	-	30	Норадреналиновый и/или дофаминовый (редко биохимически неактивная)	Симпатические ганглии (редко надпочечники)/редко	31–71%	Рак почки, гастроинтестинальные стромальные опухоли, опухоли гипофиза, рак молочной железы, возможно, папиллярный рак щитовидной железы
<i>SDHD</i>	Якорная субъединица сукцинатдегидрогеназы	Обе	73–90%	-	35	Норадреналиновый, дофаминовый, биохимически неактивная	ПГ головы, шеи, часто множественные (редко надпочечники)/редко	<5%	Рак почки, гастроинтестинальные стромальные опухоли, опухоли гипофиза
<i>SDHC</i>	Якорная субъединица сукцинатдегидрогеназы	Герминативная	-	-	40–50	Норадреналиновый, дофаминовый, биохимически неактивная	ПГ головы, шеи, иногда множественные/-	Редко	Рак почки, гастроинтестинальные стромальные опухоли, опухоли гипофиза
<i>SDHA</i>	Каталитическая субъединица сукцинатдегидрогеназы (митохондриальный комплекс II)	Герминативная	-	-	40	-	Надпочечниковая, внемнадпочечниковая/-	0–14%	У гомозиготных – синдром Лея, рак почки, гастроинтестинальные стромальные опухоли, опухоли гипофиза
<i>SDFAF2</i>	Фактор сборки сукцинатдегидрогеназы (митохондриальный комплекс II)	Герминативная	100%	-	40	-	ПГ головы, шеи, иногда множественные/-	-	-
<i>MAX</i>	Фактор транскрипции	Обе	-	-	32	Адреналиновый, норадреналиновый	Надпочечниковая/33%	20–25%	-
<i>TMEM127</i>	-	Герминативная	-	-	43	Адреналиновый, норадреналиновый	Надпочечниковая/67%	<5%	Рак молочной железы, папиллярный рак щитовидной железы
<i>HIF2A</i>	Фактор, индуцируемый гипоксией	Соматическая	-	-	-	Норадреналиновый/-	ПГ, обычно множественные, редко ФХЦ (двусторонние)	-	Множественные соматостатиномы, полицитемия
<i>IDH</i>	Метаболический фермент в цикле Кребса	Соматическая (1 случай)	-	-	-	-	Каротидная ПГ	-	Мультиформная глиобластома
<i>KIF1Bβ</i>	Протеин из семейства кинезинов (транспортный белок)	Герминативная	-	-	-	-	-	-	-
<i>PHD2</i>	Пролилгидроксилаза	Герминативная (1 случай)	-	-	-	-	Множественные ПГ	-	Эритроцитоз
<i>H-RAS</i>	ГТФаза	Соматическая	-	-	-	Адреналиновый, норадреналиновый	Надпочечниковая/внемнадпочечниковая	-	-
<i>FH</i>	Метаболический фермент в цикле Кребса	Герминативная (1 случай)	-	-	-	Адреналиновый	Надпочечниковая	+	Рак почки, лейомиоматоз

Рис. 1. Хромосома 14. Локализация гена *CHGA*.

внутри опухоли, независимо от выброса катехоламинов, для диагностики ФХЦ/ПГ исследуются именно метаболиты, а не их предшественники [7].

Определение метанефринов плазмы имеет самую высокую чувствительность (96%) для диагностики ФХЦ, однако более низкую специфичность (85%) по сравнению с исследованием метанефринов в моче [13]. Суточная экскреция катехоламинов и метанефринов в моче имеет чувствительность 87,5% и специфичность 99,7% [14].

В качестве подтверждающего теста для диагностики ФХЦ также используется супрессивная проба с клонидином. Проведение пробы с клонидином рекомендуется при значениях метанефринов, превышающих верхний референсный диапазон, но не достигающих 4-кратного его превышения [7].

Определение хромогранина А также имеет высокую чувствительность и специфичность для подтверждения диагноза ФХЦ, которые значительно повышаются при исследовании комбинации уровня хромогранина А в крови и фракционированных метанефринов мочи [15].

Хромогранин А – это кислый мономерный протеин, который присутствует в секреторных гранулах большинства эндокринных и нейроэндокринных клеток. Протеины из семейства гранинов находятся в секреторных гранулах не только в эндокринных и нейроэндокринных клетках, но и в нервной ткани, экзокринных клетках, кардиомиоцитах и клетках иммунной системы [16]. Семейство гранинов можно разделить на две группы: хромогранины и секретогранины (группы различаются присутствием дисульфидно-скрепленной петли на N-конце у хромогранinov) [17]. Они вместе составляют семейство кислых гликопротеинов: хромогранин А, который впервые выделен из хромоаффинных клеток мозгового вещества надпочечников [18], хромогранин В (называемый ранее секретогранин I), выделен из клеток ФХЦ крыс [19], хромогранин С (известный также как секретогранин II), который первоначально описан в клетках аденогипофиза [20], а также секретогранины III, IV, V, VI и VII (VEGF), proSAAS. Гранины играют важную роль в создании, созревании и экзоцитозе секреторных везикул, содержащих биологически активные нейропептиды, нейротрансмиттеры и гормоны. Их молекулярная структура характеризуется рядом участков, восприимчивых к протеолитической активности ферментов, в результате чего образуется ряд биологически активных пептидов. Предположительно, они действуют как предшественники активных белков [21].

Хромогранин А был первым идентифицированным предшественником гранинов. Он кодируется геном *CHGA*, расположенным на хромосоме 14 в локусе 14q32.12 (рис. 1).

Экспрессия хромогранина коррелирует с количеством секреторных везикул в нейроэндокринных клетках [18].

Пептидная цепь при биохимических изменениях становится предшественником биологически активных белков с широким спектром действия. Из 439-аминокислотной цепи хромогранина А получается ряд пептидов (рис. 2) [22].

Первым открытым пептидом является панкреастатин, 49-аминокислотный пептид, выделенный из поджелудочной железы свиньи, обладающий свойством тормозить

секрецию инсулина, стимулированную глюкозой. Панкреастатин также контролирует печеночный метаболизм гликогена. Другими установленными пептидами являются: хромоастатин, катестатин, парастатин, пептид WE-14, вазостатины I и II. Вазостатины I и II, как и хромоастатин, препятствуют вазоконстрикции, индуцированной эндотелином-1. Катестатин ингибирует высвобождение катехоламинов посредством стимуляции рецептора ацетилхолина в хромоаффинных клетках мозгового вещества надпочечников. Парастатин подавляет секрецию паратгормона [23].

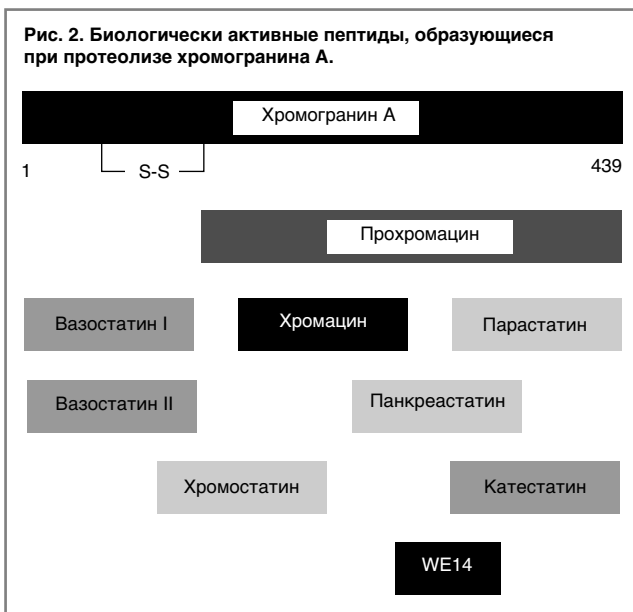
Повышенные концентрации хромогранина А могут обнаруживаться при опухолях хромоаффинной ткани (ФХЦ, нейробластомы), паратиреомах, бронхопульмональных НЭО, включая мелкоклеточный рак легких, медулярном раке щитовидной железы, гастроэнтеропанкреатических НЭО, аденомах гипофиза, а также раке кожи из клеток Меркеля [24]. Повышенное содержание хромогранина А при раке предстательной железы свидетельствует о нейроэндокринной дифференцировке опухолевой ткани, что связано с прогрессированием, плохим прогнозом и резистентностью к гормональной терапии [25].

Впервые хромогранин А для диагностики ФХЦ использовали R.Hsiao и соавт., по результатам исследования ученые определили чувствительность данного биохимического теста 83% и специфичность 96%, также была выявлена положительная корреляция хромогранина А с массой опухоли, содержанием хромогранина А в опухоли, содержанием норадреналина в опухоли и экскрецией ванилилминдальной кислоты [26].

Исследование M.d'Herbomez и соавт. показало большую специфичность при определении метилированных катехоламинов мочи в сравнении с определением в плазме, несмотря на то что плазменное определение метанефринов является простым и удобным способом для диагностики ФХЦ. Анализ крови на хромогранин А показал себя как высокоэффективный метод диагностики ФХЦ при условии отсутствия почечной недостаточности и приема ингибиторов протонной помпы. Комбинация определения хромогранина А с фракционированными метанефринами (мочи или плазмы) увеличивала чувствительность последних до 98,4% [27].

A.Algeciras-Schimnich, C.Preissner и соавт. в своем исследовании пришли к следующему заключению: если повышенный уровень плазменных фракционированных метанефринов не превышает верхний референсный диапазон более чем в 4 раза, необходимо подтвердить диагноз ФХЦ с помощью определения уровня хромогранина А (специфичность 89% и чувствительность 87% при исключении пациентов, принимающих ингибиторы протонной помпы) [15].

В исследование L.Giovanella и соавт. были включены 348 пациентов с инциденталомиями надпочечников более 20 мм без клинических и биохимических признаков гиперпродукции кортизола. 39 пациентам с высоким уровнем хромогранина А проводилась скинтиграфия с метилatedбензилгуанидином. Повышенное накопление препарата было отмечено у 18 пациентов, которым в последующем выполнили лапароскопическую адреналэктомию. По дан-



ным гистологического исследования во всех случаях была подтверждена ФХЦ. При сравнении уровня хромогранина А среди пациентов с положительным результатом его значительное повышение отмечалось именно у пациентов с ФХЦ ($p < 0,0001$). Через 1 год пациенты с повышенным уровнем хромогранина А без ФХЦ были повторно обследованы: повышения уровня хромогранина А и клинические симптомы гиперактивности хромоаффинной ткани зарегистрированы не были. Исследователи пришли к выводу, что нормальный уровень хромогранина А сыворотки крови может помочь избежать необоснованного проведения скинтиграфии с метайодбензилгуанидином и оперативного вмешательства [28].

P.Glinicki и соавт. в своем исследовании выявили, что у большинства пациентов с опухолями надпочечников, не происходящими из нейроэндокринных (хромоаффинных) клеток, аденокарциномой, за исключением образований, продуцирующих кортизол, концентрация хромогранина А плазмы крови оставалась в пределах референсного интервала. При ФХЦ уровень хромогранина А был значительно повышен. Таким образом, при дифференциальной диагностике опухолей надпочечников уровень хромогранина А в пределах референса может быть полезным исходным скрининговым тестом для исключения ФХЦ [29].

Исследование J.Guillemot, M.Guérin и соавт. показало, что производное хромогранина А – пептид WE-14 может быть также использован для диагностики ФХЦ. Измерение WE-14 улучшило диагностическую чувствительность при сочетании с двумя другими показателями (хромограмином А или ЕМ66). Комбинируя результаты этих трех маркеров, чувствительность диагностики ФХЦ была повышена до 95%. Данные тесты предлагают использовать как тесты второго ряда для диагностики ФХЦ [30].

В исследовании чешских ученых R.Bilek, T.Zelinka и соавт. вошли 55 пациентов (46 – с ФХЦ и 9 – с ПГ). Группа сравнения состояла из 36 пациентов, прооперированных по поводу ФХЦ/ПГ более 4 мес назад, и 87 пациентов без ФХЦ/ПГ (16 из них были с множественной эндокринной неоплазией 2-го типа, 9 – с медуллярным раком щитовидной железы, 5 – с аденомой околощитовидной железы, остальные с другими опухолями надпочечников). Клиническая чувствительность составила 96% при измерении метанефрина и норметанефрина плазмы и 93% – для хромогранина А. Специфичность составила 100% для метанефрина и норметанефрина плазмы и 96% – для хромогранина А. Ложноположительные уровни хромогранина А за-

регистрированы у 1 пациента с хронической почечной недостаточностью и у 9 пациентов, принимавших ингибиторы протонной помпы (данные результаты не были включены для расчета специфичности) [31].

Ложноположительные результаты хромогранина А

В клинической практике самыми частыми причинами повышения хромогранина А помимо НЭО являются: применение ингибиторов протонной помпы, блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, наличие у пациента атрофического гастрита (дефицит пепсина приводит к гипергастринемии, что в свою очередь стимулирует секрецию хромогранина А энтерохромоаффинными клетками) [32], нарушение почечной функции. Чем выше степень почечной недостаточности, тем выше концентрация хромогранина. Оценка хромогранина А как маркера НЭО в случае терминальной стадии почечной недостаточности невозможна [33].

Также зафиксировано, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью концентрация хромогранина А значительно выше, чем у здоровых добровольцев. Уровень хромогранина А коррелирует со степенью сердечной недостаточности по шкале NYHA (New York Heart Association) [34].

При ревматоидном артрите концентрация хромогранина А коррелирует с концентрацией рецепторов фактора некроза опухоли α . Интересно, что у пациентов с генерализованными проявлениями заболевания отмечались необычайно высокие концентрации хромогранина А, которые иногда были даже выше, чем у пациентов с НЭО [35].

Около 50% пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника имеют тенденцию к повышению хромогранина А, особенно в случае активной фазы заболевания [36].

Следует отметить тот факт, что как у здоровых людей, так и у пациентов с НЭО концентрация хромогранина А увеличивается после приема пищи и физических упражнений. Максимальные концентрации хромогранина А наблюдаются через 30–90 мин после еды и могут превышать верхний референсный диапазон в 2–3 раза. Поэтому рекомендуется измерять хромогранин А в покое натощак [37].

Ложноотрицательные результаты хромогранина А

Концентрация хромогранина А может находиться в пределах референса при НЭО со средним пролиферативным потенциалом. В эту группу входит большинство НЭО аппендикса, которые обычно являются доброкачественными. Около 75% инсулином являются доброкачественными, и уровень хромогранина А при таких опухолях, как правило, не повышен, обратная ситуация может быть индикатором малигнизации опухоли. Быстро прогрессирующие НЭО с низкой дифференцировкой имеют крайне незначительное количество секреторных везикул и, соответственно, могут отличаться отсутствием повышенной секреции хромогранина А [38]. В таких случаях нейроэндокринный генез опухоли можно подтвердить определением производного хромогранина А – нейроэндокринного секреторного протеина 55 (NESP 55), который является специфическим маркером ФХЦ, опухолей поджелудочной железы, НЭО вне ЖКТ. К сожалению, данный маркер нельзя выделить из циркулирующей крови, его можно обнаружить лишь при иммуногистохимическом исследовании [39].

Заключение

Хромогранин А – это чувствительный, специфичный и инвазивный метод диагностики НЭО, в частности ФХЦ. Он может быть использован как тест второго ряда при повышенных показателях метилированных производных катехоламинов («в серой зоне»), но не достигающих диагностических значений.

Необходимо учитывать некоторые состояния при интерпретации результатов хромогранина А, вызывающие ложноположительные результаты, особенно такие заболевания, как хроническая сердечная и почечная недостаточность, а также применение некоторых лекарственных средств (ингибиторов протонной помпы).

Выполнено в рамках государственного задания «Патогенетические основы формирования артериальной гипертензии и возможности ее коррекции при синдроме множественных эндокринных неоплазий и изолированных опухолевых заболеваниях надпочечников».

Литература/References

1. Tischler AS. Molecular and cellular biology of pheochromocytomas and extra-adrenal paragangliomas. *Endocr Pathol* 2006; 17: 321–8.
2. Lenders JWM, Quan-Yang Duh, Eisenhofer G et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (6): 1915–42.
3. Eisenhofer G, Pacak K, Huynh TT et al. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18 (1): 97–111.
4. Darr R, Lenders JWM, Hofbauer LC et al. Pheochromocytoma: Update on Disease Management. *Ther Adv in Endo and Metab* 2012; 3 (1): 11–26.
5. Gunawardane KPT, Grossman A. The clinical genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Arch Endocrinol Metab* 2017; 61 (5): 490–500.
6. Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management, and treatment. *Curr Probl Cancer* 2014; 38 (1): 7–41.
7. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas* 2010; 39: 775–83.
8. McNeil AR, Blok BH, Koelmeyer TD et al. Pheochromocytomas discovered during coronal, autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. *Aust N Z J Med* 2000; 30: 648–52.
9. Mannelli M, Lenders JWM, Pacak K et al. Subclinical pheochromocytoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 507–15.
10. Omura M, Saito J, Yamaguchi K et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004; 27: 193–202.
11. Tucker ME. Endocrine Society first to address rare adrenal-tumor care. *Medscape Medical News* 2014; June 5.
12. Chen Y, Xiao H, Zhou X et al. Accuracy of plasma free metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract* 2017; Jul 13.
13. Lenders JW, Pacak K, Walther MM et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287 (11): 1427–34.
14. de Jong WH, Eisenhofer G, Post WJ et al. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (8): 2841–9.
15. Algeciras-Schminich A, Preissner CM, Young WF et al. Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrines, follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrines for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (1): 91–5.
16. Tasiemski A, Hammad H, Vandenbulcke F et al. Presence of chromogranin-derived antimicrobial peptides in plasma during, coronary artery bypass surgery and evidence of an immune origin of these peptides. *Blood* 2002; 100: 553–9.
17. Helle KB. The granin family of uniquely acidic proteins of the diffuse neuroendocrine system: comparative and functional aspects. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2004; 79: 769–94.
18. Banks P, Helle K. The release of protein from the stimulated adrenal medulla. *Biochem J* 1965; 97: 40C–1C.
19. Lee RW, Huttner WB. Tyrosine-O-sulfated proteins of PC12 pheochromocytoma cells and their sulfation by a tyrosylprotein sulfotransferase. *J Biol Chem* 1983; 258: 11326–34.
20. Rosa P, Hille A, Lee RW et al. Secretogranins I and II: two tyrosine-sulfated secretory proteins common to a variety of cells secreting peptides by the regulated pathway. *J Cell Biol* 1985; 101: 1999–2011.
21. Guérin M, Guillemot J, Thouénon E et al. Granins and their derived peptides in normal and tumoral chromaffin tissue: Implications for the diagnosis and prognosis of pheochromocytoma. *Regul Pept* 2010; 165 (1): 21–9.
22. <https://www.alpco.com/chromoa-chromogranin-a-elisa>
23. d'Herbomez M, Do Cao C, Vezzosi D et al. Sep, groupe des tumeurs endocrines (GTE France). Chromogranin A assay in clinical practice. *Ann Endocrinol (Paris)* 2010; 71 (4): 274–80.
24. Campana D, Nori F, Piscitelli L et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol* 2007; 25: 967–73.
25. Adolf K, Wagner L, Bergh A et al. Secretagogin is a new neuroendocrine marker in the human prostate. *Prostate* 2007; 67: 472–84.
26. Hsiao RJ, Parmer RJ, Takiyuddin MA, O'Connor DT. Chromogranin A storage and secretion: sensitivity and specificity for the diagnosis of pheochromocytoma. *Medicine (Baltimore)*. 1991; 70 (1): 33–45.
27. d'Herbomez M, Forzy G, Bateurs C et al. An analysis of the biochemical diagnosis of 66 pheochromocytomas. *Eur J Endocrinol* 2007; 156 (5): 569–75.
28. Giovannella L, Ceriani L, Balerna M et al. Diagnostic value of serum chromogranin-A combined with MIBG scintigraphy in patients with adrenal incidentalomas. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 52 (1): 84–8.
29. Glinicki P, Jeske W, Bednarek-Papierska L et al. Chromogranin A (CgA) in adrenal tumors. *Endokrynol Pol* 2013; 64 (5): 358–62.
30. Guillemot J, Guérin M, Thouénon E et al. Characterization and plasma measurement of the WE-14 peptide in patients with pheochromocytoma. *PLoS One* 2014; 9 (2): e88698.
31. Bilek R, Zelinka T, Vlček P et al. Radioimmunoassay of chromogranin A and free metanephrines in diagnosis of pheochromocytoma. *Physiol Res* 2017; 66 (Suppl. 3): S397–S408.
32. Pregon I, Herszényi L, Juhász M et al. Effect of proton-pump inhibitor therapy on serum chromogranin A level. *Digestion* 2011; 84 (1): 22–8.
33. Hsiao RJ, Mezger MS, O'Connor DT. Chromogranin A in uremia: progressive retention of immunoreactive fragments. *Kidney Int* 1990; 37 (3): 955–64.
34. Pieroni M, Corti A, Tota B et al. Myocardial production of chromogranin A in human heart: a new regulatory peptide of cardiac function. *Eur Heart J* 2007; 28 (9): 1117–27.
35. Di Comite G, Rossi CM, Marinosci A et al. Circulating chromogranin A reveals extra-articular involvement in patients with rheumatoid arthritis and curbs TNF-alpha-elicited endothelial activation. *J Leukoc Biol* 2009; 85 (1): 81–7.
36. Valeur P, Milde AM, Helle KB, Berstad A. Low serum chromogranin A in patients with self-reported food hypersensitivity. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43 (11): 1403–4.
37. Fossmark R, Jianu CS, Martinsen TC et al. Serum gastrin and chromogranin A levels in patients with fundic gland polyps caused by long-term proton-pump inhibition. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43 (1): 20–4.
38. Ardill JE, O'Dorisio TM. Circulating biomarkers in neuroendocrine tumors of the enteropancreatic tract: application to diagnosis, monitoring disease, and as prognostic indicators. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39 (4): 777–90.
39. Srivastava A, Padilla O, Fischer-Colbrie R et al. Neuroendocrine secretory protein-55 (NESP-55) expression discriminates pancreatic endocrine tumors and pheochromocytomas from gastrointestinal and pulmonary carcinoids. *Am J Surg Pathol* 2004; 28 (10): 1371–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юкина Марина Юрьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: endo-yukina@yandex.ru

Давтян Диана Аршалуйсовна – клинический ординатор 1-го года ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: diadavtyan@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: troshina@inbox.ru

Платонова Надежда Михайловна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: doc-platonova@inbox.ru

Семь этиологических факторов становления синдрома резистентности к инсулину

В.Н.Титов✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А
✉vn_titov@mail.ru

Биологическая роль инсулина – регуляция метаболизма в первую очередь жирных кислот (ЖК) и во вторую – глюкозы; инсулин регулирует превращение в филогенезе плотоядных (рыбоядных) животных океана в травоядные на суше. Семь этиологических факторов синдрома резистентности к инсулину: 1) соматические клетки не поглощают глюкозу, пока есть возможность поглощать ЖК; поглощение клетками ЖК всегда более активно. Чтобы клетки поглощали глюкозу, инсулин лишает их возможности поглощать ЖК в форме незатерифицированных ЖК (НЭЖК); 2) инсулин обеспечивает наиболее высокую производительность митохондрий в наработке аденозинтрифосфата (АТФ) и высокие параметры кинетики особей. Инсулин опосредованно регулирует метаболизм клетками глюкозы; глюкоза – субстрат для синтеза олеиновой мононенасыщенной ЖК. Среди длинноцепочечных ЖК митохондрии окисляют ее наиболее активно, нарабатывая АТФ; 3) инсулин не может блокировать освобождение в среду НЭЖК, если в висцеральных жировых клетках сальника липолиз активировал филогенетически более ранний гормон. Инсулин блокирует липолиз только в подкожных адипоцитах; 4) биохимическая активность пальмитиновой насыщенной ЖК (НЖК) низкая; высока она у олеиновой мононенасыщенной ЖК (МЖК). В становлении биологической функции локомоции инсулин экспрессирует синтез de novo двух ферментов: пальмитоил-CoA-элонгазы и стеарил-CoA-десатуразы. Они превращают всю синтезированную гепатоцитами пальмитиновую НЖК в высокоактивную олеиновую МЖК; 5) инсулин превращает в олеиновую МЖК только пальмитиновую НЖК, которую гепатоциты синтезировали из глюкозы de novo, но не НЖК плотоядной (мясной) пищи; 6) клетки поглощают ЖК в форме олеиновых триглицеридов путем апоЕ/В-100-эндоцитоза много активнее, чем пальмитиновые триглицериды путем апоВ-100-эндоцитоза; 7) недостаток наработки митохондриями АТФ в биологической функции трофологии при окислении митохондриями пальмитиновой НЖК приходится компенсировать путем активации биологической функции адаптации, биологической реакции эндотрофии, липолиза в висцеральных жировых клетках сальника и освобождения НЭЖК. Высокий уровень в крови НЭЖК – наиболее частая причина синдрома резистентности к инсулину.

Ключевые слова: инсулин, жирные кислоты, глюкоза, резистентность к инсулину, филогенез.

Для цитирования: Титов В.Н. Семь этиологических факторов становления синдрома резистентности к инсулину. Consilium Medicum. 2018 (4): 68–74. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.68-74

Review

Seven etiologic factors of insulin resistance syndrome development

V.N.Titov✉

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a
✉vn_titov@mail.ru

Abstract

Biological role of insulin is metabolic processes regulation of, firstly, fatty acids (FA) and, secondly, of glucose. Insulin is known to regulate phylogenetic transformation of sarcophagous (ichthyophagous) animals of the ocean to herbivorous animals on land. Seven etiologic factors of insulin resistance syndrome: 1) somatic cells do not absorb glucose while they are able to absorb FA; FA absorption is always more active. To force cells to absorb glucose insulin deprives them of FA in non-esterified FA form (NEFA) absorption opportunity; 2) insulin warrants the highest mitochondria productivity in adenosine triphosphate (ATP) production and high animal unit kinetics parameters. Insulin indirectly regulates glucose metabolism; glucose is a substrate for olein monounsaturated FA synthesis. Among long chain FA mitochondria oxidize it most actively, producing ATP; 3) insulin cannot block NEFA release if lipolysis in visceral fatty omentum cells was activated by phylogenetically earlier hormone. Insulin blocks lipolysis only in subcutaneous adipocytes; 4) biochemical activity of palmitic saturated FA (SFA) is low; it is high in olein monounsaturated FA (MFA). In such biological function as locomotion development insulin expresses de novo synthesis of two enzymes: palmytoil-CoA-elongase and stearyl-CoA-desaturase. These enzymes turn all hepatocyte synthesized palmitate SFA to highly active olein MFA; 5) insulin turns to olein MFA only palmitate SFA which was synthesized from glucose de novo but not from meat food SFA; 6) cells absorb FA in olein triglycerides form by apoE/B-100-endocytosis more actively than palmitate triglycerides by apoB-100-endocytosis; 7) lack of ATP mitochondria production in trophology biologic function in mitochondria oxidation of palmitate SFA is to be compensated by biologic adaptation function activation, biologic endotrophy reaction, lipolysis in visceral fatty omentum cells and NEFA release. High NEFA serum level is the most common reason for insulin resistance syndrome.

Key words: insulin, fatty acids, glucose, insulin resistance, phylogenesis.

For citation: Titov V.N. Seven etiologic factors of insulin resistance syndrome development. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 68–74. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.68-74

В стремлении понять этиологические факторы филогенеза и патогенез синдрома инсулинорезистентности (ИР) мы просмотрели литературу последних десятилетий, однако обсуждение проблемы длится намного дольше [1–3]. Что же действительно произошло в филогенезе и происходит in vivo в онтогенезе при становлении синдрома ИР? Мы предлагаем: а) по-иному изложить формирование на ступенях филогенеза семи этиологических факторов синдрома ИР;

б) разобрать последовательность становления симптомов в синдроме ИР, взаимосвязь биохимических и функциональных нарушений;

в) понять причины столь широкого распространения синдрома ИР в популяциях развитых стран мира.

Мы предлагаем синдром ИР (метаболическую пандемию, болезнь цивилизации) рассмотреть в свете предложенной нами филогенетической теории общей патологии. По мне-

нию Д.И.Менделеева, «нет ничего более практичного, чем хорошая теория».

Руководствуясь филогенетической теорией общей патологии, мы выделили семь основных «метаболических пандемий» и 7 основных биологических функций. Метаболическими пандемиями являются:

- 1) атеросклероз и атероматоз – два разных, афизиологичных сочетанных процесса;
- 2) метаболическая артериальная гипертония;
- 3) синдром ИР;
- 4) метаболический синдром;
- 5) ожирение;
- 6) неалкогольная жировая болезнь печени;
- 7) эндогенная гиперурикемия.

Общим для всех афизиологичных состояний (за исключением эндогенной гиперурикемии) является значимое нарушение метаболизма жирных кислот (ЖК). Согласно этиологическим факторам, сформированным на ступенях филогенеза, метаболические пандемии в этиологии своей принципиально разные, несмотря на выраженное сходство патогенеза в онтогенезе каждого пациента [4]. Согласно патофизиологии синдром – это не произвольное сочетание симптомов, а симптомокомплекс, который объединяет единый патогенез.

Филогенетическая теория общей патологии, биологическая функция трофологии и реакции экзо- и эндотрофии

Филогенез мы представляем как единый анамнез всего живого на протяжении примерно 4 млрд лет. В процессе эволюции (филогенеза) отдельно, далеко не одновременно, произошло формирование биологических функций; мы насчитали их 7:

- 1) биологическая функция трофологии;
- 2) биологическая функция гомеостаза;
- 3) биологическая функция эндозологии;
- 4) биологическая функция адаптации;
- 5) биологическая функция продолжения вида;
- 6) биологическая функция локомоции;
- 7) когнитивная биологическая функция.

Проявлением когнитивной функции на самом высоком уровне является интеллект.

Мы считаем, что:

- а) нарушения биологических функций и биологических реакций лежат в основе 7 метаболических пандемий;
- б) патогенез каждого афизиологичного процесса рационально исследовать в аспекте филогенеза;
- в) нет никаких оснований рассматривать фармпрепараты как способ профилактики [5].

Применение их оправдано только с лечебной целью, после уяснения того, что мы имеем дело с наследуемым патологическим процессом. Согласно методологическому приему биологической субординации новый гуморальный регулятор *in vivo* органично надстраивается над ранее существующими гуморальными медиаторами, функционально с ними взаимодействует, но изменить регуляторное действие филогенетически более ранних гуморальных медиаторов более поздний регулятор не может [6].

В рамках функции трофологии сформулированы основные постулаты теории адекватного питания. Охарактеризованы основные субстраты, которые поступают из желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду *in vivo*. Этому сопутствуют биологическая функция эндозологии, гуморальная система регуляции пищеварения, специфичное действие микробиоты (факультативно анаэробной микрофлоры толстого кишечника) в реализации специфичного действия субстратов пищи [7, 8].

Запасов энергии, «биологического аккумулятора» *in vivo* не сформировано, в то же время отработаны:

- а) функциональные системы запасаения субстратов для работы клетками энергии;
- б) варианты быстрого их освобождения из клеточных депо, перенос к митохондриям;
- в) поглощение органеллами и окисление субстратов в матриксе с наработкой макроэргического аденозинтрифосфата (АТФ) [9].

Для понимания взаимоотношения субстратов, наработки энергии при поглощении клетками ЖК и глюкозы на аутокринном (клеточном уровне) рационально обратиться к самым ранним ступеням филогенеза.

Липидами, мы полагаем, являются все ЖК и соединения, в которые ЖК входят. Если холестерин (ХС) – это спирт, то эфир его с олеиновой ЖК является липидом. В зависимости от того, какая ЖК этерифицирована в позиции *sn-2* (вторичный гидроксил трехатомного спирта глицерина), все триглицериды (ТГ) мы разделяем на пальмитиновые, олеиновые, стеариновые, линолевые и линоленовые. Ни одна внеклеточная липаза не может гидролизовать эфиры ЖК с глицерином в *sn-2* спирта.

Субстраты для наработки АТФ, ЖК и глюкоза на аутокринном, клеточном, уровне

Несколькими миллиардами лет ранее в глубинах мирового океана самые ранние одноклеточные стали из уксусной кислоты, ацетата, ацетил-КоА еще минерального происхождения синтезировать ЖК, далее постепенно сформировались самые ранние одноклеточные археи. Они были экзотрофами, и все, что необходимо для жизни, поглощали из внешней среды. Миллионы лет в полной темноте археи для покрытия потребностей в энергии окисляли в цикле Кребса и физико-химических реакциях дыхательной цепи только ацетил-КоА из короткоцепочечных ЖК, нарабатывая АТФ [10]. Единственную длинноцепочечную С16:0 пальмитиновую насыщенную ЖК (НЖК) археи использовали для построения клеточной мембраны. За миллионы лет анаэробы синтез глюкозы так и не начали.

И только когда биологических субстратов в океане наработано такое количество, что они достигли поверхностных слоев океана, которые освещены солнцем, следующие миллионы лет проходило образование иных одноклеточных – автотрофов. Они, используя энергию квантов солнца, физико-химические реакции фотосинтеза, цикл Кальвина, начали из таких субстратов, как H_2O и CO_2 , синтезировать глюкозу – $C_6H_{12}O_6$. В процессе фотосинтеза глюкозы автотрофы нарабатывали O_2 , формируя атмосферу Земли; жить анаэробам археям становилось явно неудобно. В конце концов произошел исторический симбиоз – слияние автотрофов с археями; автотрофы поглотили архей с митохондриями и с их геномом. Производными ранних в филогенезе архей *in vivo*, ранее симбиоза их с автотрофами, являются все соматические клетки. Производными от ранних автотрофов, до слияния с археями, являются клетки нервной системы.

За миллионы лет в филогенезе у соматических клеток механизмы активированного поглощения ЖК (активность CD36-транслоказы) стали намного более совершенными, чем пассивное поглощение глюкозы, по градиенту концентрации через ранние глюкозные транспортеры (ГЛЮТ) тип 1–3. Когда транслоказа CD36 вводит в цитоплазму неэтерифицированные ЖК (НЭЖК), специфичные белки, переносящие ЖК в цитоплазме, быстро доставляют их к митохондриям; они быстро поглощают ЖК, окисляют в матриксе, нарабатывая АТФ. Физиологично концентрация ЖК в цитоплазме клеток в форме НЭЖК составляет лишь следовые количества. В цитоплазме НЭЖК практически нет. Концентрация же глюкозы в цитоплазме клеток физиологично лишь несколько ниже, чем в межклеточной среде.

Первый этиологический фактор ИР

Соматические клетки *in vivo* не поглощают глюкозу, пока есть возможность поглотить ЖК. Чтобы вынудить соматические клетки поглощать глюкозу, инсулин лишает их возможности поглощать НЭЖК. Гормон блокирует липолиз в инсулинзависимых подкожных адипоцитах (ИПА), понижает в межклеточной среде содержание ЖК в форме НЭЖК и вынуждает клетки начать поглощать глюкозу.

Миллионами лет уровень эугликемии (нормогликемии) в межклеточной среде, биологическую функцию гомеостаза регулировали (регулируют и сейчас) 2 гуморальных медиатора: гипергликемия и глюкагон. На втором уровне относительного биологического совершенства, на уровне паракринно регулируемых сообществ клеток, органов и систем органов, гипогликемия в крови компенсаторно усиливает секрецию гуморального медиатора (гормона) глюкагона α -клетками островков поджелудочной железы. Глюкагон активирует гликогенолиз (гидролиз полимера гликогена) и освобождает глюкозу в межклеточную среду только из перипортальных гепатоцитов.

За многие миллионы лет жизни в океане археи инсулин *in vivo* не синтезировали. Еще до синтеза инсулина сформировалось центральное депо ЖК в форме неполярных ТГ в составе висцеральных жировых клеток (ВЖК) сальника с целью обеспечения субстратами для наработки энергии всех биологических функций. Одним из поздних в филогенезе произошло становление биологической функции локомоции – движения за счет сокращения поперечнополосатых, скелетных миоцитов. Биологическая роль инсулина сформирована с целью обеспечения субстратами для наработки энергии всех клеток, которые задействованы в биологической функции локомоции [11].

Второй фактор

Инсулин регулирует метаболизм ЖК, обеспечивая высокоэффективную функцию митохондрий и все клетки *in vivo* энергией – АТФ. И только опосредованно инсулин вовлечен в регуляцию метаболизма в клетках глюкозы; используют ее гепатоциты как субстрат для синтеза ЖК и как второй, после ЖК, субстрат при наработке клетками АТФ [12]. На поздних ступенях филогенеза инсулин сформировал систему инсулинзависимых клеток. Она включает функционально разные клетки:

- 1) поперечнополосатые скелетные миоциты;
- 2) синцитий кардиомиоцитов;
- 3) ИПА;
- 4) перипортальные гепатоциты;
- 5) специализированные оседлые макрофаги Купфера в печени [13].

Пул ИПА сформирован как депо субстратов для реализации в первую очередь биологической функции локомоции. В отличие от ВЖК сальника, все клетки ИПА – инсулинзависимые. И, если более ранний в филогенезе гормон адреналин в афизиологичной ситуации усиливает биологическую функцию адаптации, активирует выход из ВЖК сальника ЖК в форме полярных НЭЖК, поздний в филогенезе инсулин блокирует липолиз в ВЖК не может. Действие инсулина инициирует реализацию высокоэффективного олеинового варианта метаболизма ЖК взамен более раннего в филогенезе, существенно менее эффективного пальмитинового варианта. Это сильно повышает кинетические параметры организмов и их реакции на воздействие факторов внешней среды при реализации когнитивной биологической функции.

Третий фактор

Инсулин не может блокировать активированный липолиз (освобождение в межклеточную среду НЭЖК), если в ВЖК его активировал более ранний в филогенезе гуморальный медиатор, гормон. Инсулин блокирует липолиз только на поздних в филогенезе ИПА, но не в ВЖК сальника. И, ес-

ли ранний в филогенезе пул ВЖК, функционально не зависимый от инсулина, запасает ТГ для снабжения энергией всех биологических функций, поздний в филогенезе пул ИПА инсулин инициировал для обеспечения субстратами энергии одной биологической функции – локомоции. Активация липолиза в ВЖК сальника, который не может ингибировать поздний в филогенезе инсулин, является наиболее частой причиной становления синдрома ИР.

Четвертый фактор

Различие биохимической активности индивидуальных ЖК; активность низкая у пальмитиновой НЖК и высокая у олеиновой мононенасыщенной ЖК (МЖК). При становлении *in vivo* биологической функции локомоции инсулин экспрессировал синтез *de novo* 2 новых ферментов. Они стали превращать всю синтезированную гепатоцитами пальмитиновую НЖК в высокоактивную олеиновую МЖК. Происходит это в гепатоцитах при реализации двух сопряженных биохимических реакций: С16:0 пальмитиновая НЖК (пальмитоил-КоА-элонгаза) → С18:0 стеариновая НЖК (стеарил-КоА-десатураза) → омега-9 С18:1 цис-олеиновая МЖК [14]. Как установлено нами ранее [15] и в настоящее время, в физико-химических экспериментах, константа скорости окисления озоном олеиновой МЖК существенно выше по сравнению с окислением О₃ пальмитиновой НЖК. Если митохондрии вынуждены окислять в матриксе преимущественно пальмитиновую НЖК, это часто сопровождается *in vivo* дефицитом образования АТФ и энергии для реализации всех биологических функций.

Пятый фактор

Инсулин в олеиновую МЖК превращает только ту пальмитиновую НЖК, которую гепатоциты синтезировали из глюкозы *de novo*, но не НЖК из мясной пищи. Если количество экзогенной пальмитиновой НЖК афизиологично возрастает в пище травоядных видов, митохондрии клеток осуществляют метаболизм ее малоэффективным (медленным) пальмитиновым вариантом; это всегда порождает потенциальный, хронический дефицит энергии. Инсулин у травоядных и плотоядных реализует экзогенную глюкозу, эндогенно синтезированную пальмитиновую НЖК только в олеиновом, высокоэффективном варианте метаболизма ЖК [16].

Согласно условиям филогенеза депонирование ЖК в форме ТГ начинают более ранние на ступенях филогенеза ВЖК сальника. ВЖК не пролиферируют, они накапливают ТГ при явлениях гипертрофии, пока переполненные олеиновыми ТГ клетки не станут формировать афизиологичное состояние стресса эндоплазматического ретикулума [17]. Запасание ЖК в форме ТГ продолжают ИПА, способные к активной пролиферации, они накапливают большее количество МЖК и НЖК в форме ТГ в составе капель липидов в порой избыточном числе ИПА, формируя патогенез метаболической пандемии, как ожирение. И если метаболический синдром – это патология ВЖК, то ожирение – это патология более поздних на ступенях филогенеза ИПА.

Шестой фактор

Клетки поглощают ЖК в форме олеиновых ТГ при инсулинзависимом апоЕ/В-100-эндоцитозе в составе олеиновых липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) быстрее, чем пальмитиновые ЛПОНП, путем раннего в филогенезе апоВ-100-эндоцитоза. Подобное же различие характерно и для освобождения ЖК из ВЖК и ИПА в форме полярных НЭЖК. Освободить ЖК в межклеточную среду возможно только в форме полярных НЭЖК и намного быстрее из олеиновых ТГ [18].

Седьмой фактор

Дефицит в митохондриях АТФ в реакции экзотрофии в биологической реакции экзотрофии при избытке в живот-

ной пище пальмитиновой НЖК нередко приходится компенсировать за счет активации биологической реакции экзотрофии, усиления липолиза в ВЖК сальника.

Биологическая роль инсулина, мы полагаем, состоит в том, что он инициировал *in vivo* замену малозффективного пальмитинового варианта метаболизма ЖК на более эффективный – олеиновый вариант. Биологическая функция трофологии, питания состоит из двух биологических реакций, биохимия их выражена разная. Это биологическая реакция экзотрофии (внешнего питания в постпрандиальном периоде) и реакция эндотрофии, внутреннего питания при отсутствии приема пищи. Биологическая реакция экзотрофии проходящая, более краткое время доминирования анаболических процессов *in vivo* с преобладанием биохимических реакций восстановления, межклеточным состоянием метаболизма и наработкой *in vivo* энергии из экзогенных источников ЖК пищи. Источником субстратов для наработки энергии в реакции экзотрофии являются экзогенные с тарелки поступающие субстраты пищи на протяжении постпрандиального периода в условиях транзитной гиперлипидемии, гипергликемии и гиперпротеинемии [19].

В период биологической, анаболической реакции экзотрофии (4–6 ч после приема пищи) происходит перенос от энтероцитов к печени экзогенных НЖК+МЖК + полиеновых ЖК (ПНЖК) в форме полярных глициридов, фосфолипидов в составе ранних в филогенезе апоА-I ЛП высокой плотности. Более поздно на ступенях филогенеза сформировался перенос НЖК+МЖК + ненасыщенная ЖК от энтероцитов к печени в форме неполярных ТГ (эфиров с трехатомным спиртом глицерином) последовательно в составе апоВ-48-хиломикроннов → апоВ-100 ЛПОНП → и апоВ-100 ЛП низкой плотности (ЛПНП) [20]. В период биологической реакции экзотрофии происходят поглощение, метаболизм и запасание экзогенных субстратов.

Концентрирование и интенсивность реакций метаболизма, которые регулированы в биологической реакции экзотрофии, во много раз превышают активность этих же биохимических реакций при реализации всех иных биологических функций. Функция трофологии, биологическая реакция экзотрофия – это концентрирование анаболических, биохимических реакций восстановления, синтеза из экзогенной глюкозы как полимера гликогена, так и длинноцепочечных ЖК, этерификация их с глицерином с образованием большого количества олеиновых и пальмитиновых НЖК. В гепатоцитах апоВ-100 структурирует их, в состав одноименных ЛПОНП, секретируя далее ЛП в кровоток. Метаболические превращения (липолиз) олеиновых и пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОНП в крови и являются источником образования всего количества НЭЖК в локальном внутрисосудистом пуле межклеточной среды [21].

Полярные НЭЖК, которые специфично связывает и в межклеточной среде переносит альбумин, клетки используют в биологической реакции экзотрофии для покрытия сиюминутных потребностей в энергии, АТФ. Это касается:

- а) оптимизации экзогенных ЖК, функции пероксисом в гепатоцитах;
- б) функции оседлых макрофагов (клеток Купфера) в печени;
- в) реакций депонирования субстратов в цитоплазме клеток при действии, в частности семейства белков перилипинов.

Обязательное условие физиологичной реализации биологической реакции экзотрофии – запасание достаточного количества субстратов. Их эффективно после липолиза [22] и освобождения НЭЖК поглощают клетки с целью наработки макроэргического АТФ, энергии при оптимизации ЖК, образования из глюкозы гликогена, синтеза *de novo* олеиновой МЖК.

И, если количество гуморальных медиаторов, которые секретируют клетки ВЖК и ИПА столь велико, что их сравнивают с эндокринными клетками аденогипофиза, все

требует больших затрат энергии, АТФ. И наработать его необходимо в самой биологической реакции экзотрофии при заблокированном инсулином липолизе в ИПА. Обеспечение энергией всех реакций метаболизма в биологической реакции экзотрофии происходит за счет того АТФ, который наработан во время реализации биологической реакции экзотрофии [23].

Действие инсулина в биологической реакции экзотрофии, мы полагаем, происходит в следующей последовательности.

1. Всасывание энтероцитами моносахарида глюкозы пищи и активация секреции инсулина, запасенного в гранулах β -клеток островков.
2. Связывание инсулина с рецепторами на плазматической мембране клеток, блокада инсулином липолиза в ИПА и выставление на плазматическую мембрану инсулинзависимых клеток дополнительного количества пассивных ГЛЮТ-4.
3. При сниженной концентрации НЭЖК в межклеточной среде и алиментарной гипергликемии клетки активно поглощают глюкозу, а инсулинзависимые гепатоциты в сопряженных биохимических реакциях синтезируют из нее олеиновую МЖК: глюкоза → ацетил-КоА → пальмитиновая НЖК (цикл Кноопа–Линена) → стеариновая НЖК → олеиновая МЖК [24].
4. В гепатоцитах глицерин первой этерифицирует в ТГ олеиновую эндогенную МЖК в sn-2; далее апоВ-100 структурирует ТГ в состав олеиновых ЛПОНП и секретирует во внутрисосудистый пул межклеточной среды.
5. Постгепариновая липопротеинлипаза в крови гидролизует олеиновые ТГ в составе одноименных ЛПОНП, освобождая большое количество олеиновой МЖК в форме НЭЖК; все их быстро поглощают клетки при действии CD36-транслоказы. По окончании липолиза зависимые от инсулина клетки поглощают лигандные олеиновые ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. Осуществляют они депонирование олеиновых ТГ в ВЖК сальника для реализации всех биологических функций *in vivo* и в ИПА для осуществления в первую очередь биологической реакции локомоции. Образование в крови олеиновых ЛПНП при физиологичном действии инсулина в крови не происходит.

В биологической реакции экзотрофии инсулин регуляторно инициирует обеспечение энергией эндотермические реакции за счет депонирования экзогенных субстратов. Это происходит в условиях высоких параметров гидролиза олеиновых ТГ в крови в составе одноименных ЛПОНП [25]. У травоядного вида *Homo sapiens* оптимальное обеспечение энергией эндотермических реакций в биологической реакции экзотрофии проходит в условиях инициирования инсулином олеинового варианта метаболизма ЖК. При этом не бывает образования олеиновых ЛПНП, тем более, в отличие от плотоядных, не образуются пальмитиновые ЛПНП [26]. Происходит это в ситуации, когда травоядный в филогенезе человек потребляет растительную пищу и поедает рыбу.

С позиций физиологии и термодинамики депонировать в клетки ЖК в форме ТГ в биологической реакции экзотрофии, путем активного эндоцитоза олеиновых ЛПОНП много проще, чем потом освободить ЖК из ВЖК сальника или ИПА в межклеточную среду, кровотока. Депонировать ЖК в клетках в биологической функции питания, биологической реакции экзотрофии можно в форме полярных НЭЖК и неполярных ТГ в составе, главным образом, олеиновых ЛПОНП. Освободить же ЖК в межклеточную среду как из ВЖК, так и из ИПА можно только в форме НЭЖК и преимущественно из олеиновых ТГ.

Избыточное поедание травоядным *Homo sapiens* плотоядной пищи всегда формирует синдром ИР, что происходит как нарушение биологической функции питания при реализации только биологической функции экзотрофии. Из экзогенной глюкозы гепатоциты при физиологичном действии

инсулина синтезируют в итоге олеиновую МЖК. Далее ее с высокой скоростью реакции окисляют митохондрии, эффективно нарабатывая максимальное количество АТФ.

При передаче пациентом мясной пищи, говядины, сливочного масла (насыщенного, пальмитинового, животного, молочного жира), после переноса в составе хиломикронов гепатоциты формируют пальмитиновые ТГ и секретируют их в кровоток в составе одноименных ЛПОНП. Повышение уровня ХС ЛПНП является тестом того, что одновременно с малым содержанием в крови физиологических линолевых и линоленовых ЛПНП происходит увеличение содержания афизиологических пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП. И если при физиологичном переносе к клеткам олеиновых ТГ в олеиновых ЛПОНП образования олеиновых ЛПНП не происходит, то при переносе к клеткам пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОНП пальмитиновые ЛПНП образуются всегда. И, если у пациента физиологичные уровни ТГ и ХС ЛПНП становятся выше, основная причина этого – поедание избыточного количества мясной пищи и пальмитиновой НЖК.

Употребление пациентами афизиологичного количества мясной пищи вызывает необходимость в апоВ-100 ЛП переносить большие количества пальмитиновой НЖК, это приводит к формированию в крови малых плотных пальмитиновых ЛПНП. Пул физиологичных больших ЛПНП с более низкой плотностью это, главным образом, линоленовые ЛПНП, они переносят этерифицированные спиртом ХС полиеновые ЖК (омега-3 эйкозапентаеновая, докозагексаеновая и омега-6 арахидоновая полиеновая ЖК) в форме полиэфиров ХС; они-то и повышают содержание ХС ЛПНП. Если в апоВ-100 возрастает содержание спирта ХС, это начало ретенционного накопления в плазме крови пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП и проявление такой метаболической пандемии, как атеросклероз и атероматоз [27].

Для поздней в филогенезе физиологичной постгепариновой липопротеинлипазы пальмитиновые ТГ – не оптимальный субстрат; гидролиз пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОНП происходит медленно, апоВ-100 не принимает активной конформации, не формирует апоЕ/В-100-лиганд. В крови осуществляется накопление пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП; они-то и содержат тот неэтерифицированный ХС, который мы и определяем как ХС ЛПНП. Индукция иным субстратом (пальмитиновыми ЛПОНП) активирует синтез печеночной глицеролгидролазы и ее кофактора апоС-III [28].

Синдром ИР (начало становления атеросклероза) компенсаторно формируется, когда травоядный человек начинает злоупотреблять плотоядной (мясной) пищей. Первопричиной синдрома ИР являются низкая химическая активность пальмитиновой НЖК, формирование *in vivo* пальмитинового варианта метаболизма ЖК, для которого характерен хронический дефицит энергии при медленной наработке митохондриями АТФ. Метаболизм пальмитиновой НЖК сформирован в филогенезе на миллионы ранее синтеза инсулина. Формирование синдрома ИР в биологической реакции экзотрофии при пальмитиновом, медленном варианте метаболизма, наиболее часто определено недостатком энергии: не хватает АТФ для депонирования субстратов плотоядной (мясной) пищи.

Дефицит АТФ в реакции экзотрофии (внешнего питания) компенсирован *in vivo* за счет активации биологической реакции эндотрофии. Казалось бы, активация физиологичных механизмов биологической реакции экзотрофии за счет активации реакции эндотрофии привела все параметры метаболизма в рамки физиологии, нормализовала все процессы депонирования субстратов. В то же время активация мобилизации ЖК из ВЖК сальника повысила в межклеточной среде содержание НЭЖК. Согласно этиологическим факторам повышение в межклеточной среде содержания НЭЖК блокирует поглощение клетками

глюкозы. Поздний в филогенезе инсулин не может блокировать компенсаторное усиление липолиза в независимых от инсулина ВЖК, к тому же при активности более раннего в филогенезе адреналина; в этих условиях всегда формируется синдром ИР. Какими бы ни были механизмы повышения содержания НЭЖК в межклеточной среде, они на основе этиологических факторов филогенеза блокируют поглощение клетками глюкозы, формируя вначале гиперлипидемию и далее гипергликемию.

Сходство и различие в биологической функции трофологии двух биологических реакций – экзотрофии и эндотрофии

Во всех случаях повышенного содержания в плазме крови ЖК в форме НЭЖК все клетки, используя постоянно высокую активность CD36-транслоказы, поглощают ЖК, на это время клетки останавливают пассивное поглощение глюкозы через GLUT-1–3. Синдром ИР по сути формируется только при реализации биологической функции экзотрофии, только в это время происходит секреция инсулина. В биологической реакции эндотрофии синтез инсулина β-клетками островков поджелудочной железы происходит, как и депонирование гормона, в форме комплексов с Zn⁺⁺. Секретируют же инсулин β-клетки только в биологической реакции экзотрофии. У травоядных и *Homo sapiens* инсулин инициирует поглощение клетками глюкозы только в условиях сниженного содержания НЭЖК в межклеточной среде. Блокируя липолиз в ИПА, инсулин:

- понижает содержание в плазме крови НЭЖК;
- инициирует выставление на плазматическую мембрану дополнительное число пассивных GLUT-4;
- активирует поглощение инсулинзависимыми гепатоцитами экзогенной глюкозы;
- синтезирует из нее олеиновую МЖК [29].

Физико-химические и биологические параметры ВЖК сальника и ИПА подкожной жировой клетчатки существенно различаются [30]:

- Ранние на ступенях филогенеза ВЖК мало зависят от инсулина; на плазматической мембране они не имеют активных рецепторов к инсулину и GLUT-4.
- ВЖК ограничены в числе, они не пролиферируют, и увеличенное депонирование ЖК в форме ТГ происходит за счет гипертрофии; чем больше в цитоплазме мелких капель ТГ, тем активность ВЖК сальника выше; при афизиологичной перегрузке клеток ЖК, формируется одна большая капля липидов, занимая практически всю цитоплазму [31].
- ИПА – активно пролиферируют, число их практически неограниченно, инсулин активно блокирует в них липолиз (гидролиз ЖК), понижая секрецию ЖК в форме НЭЖК в межклеточную среду, активирует поглощение клетками экзогенной глюкозы.
- Биологическая роль ВЖК – обеспечение субстратами для наработки энергии, синтеза АТФ при реализации всех биологических функций с ранних ступеней филогенеза; роль поздних в филогенезе ИПА ограничена биологической функцией локомоции.
- При перегрузке депонированными ТГ и регуляции метаболизма на уровне организма при вовлечении в механизмы обратной связи нейросекреторных ядер гипоталамической области ВЖК секретируют гуморальный медиатор лептин, а ИПА в тех же условиях секретирует иной медиатор – адипонектин. Однако функциональная активность как лептина, так и адипонектина в реализации механизмов обратной связи является малоэффективной. Формирование синдрома ИР происходит при нарушении как биологической реакции экзотрофии, так и реакции эндотрофии, если содержание НЭЖК в плазме крови длительно остается повышенным. Различие реакции экзотрофии и эндотрофии в биологической функции питания

у травоядных состоит в том, что в биологической реакции экзотрофии все потребности клеток в энергии за счет метаболизма только экзогенных субстратов, а в реакции эндотрофии – только за счет эндогенно накопленных. Этими субстратами являются депонированные ЖК в форме ТГ и запасенная глюкоза в форме гликогена. Происходит это за счет поглощения глюкозы и синтеза из нее гепатоцитами олеиновой МЖК при малом содержании *in vivo* пальмитиновой экзогенной и эндогенной ЖК.

Причиной формирования синдрома ИР в биологической реакции экзотрофии является, наиболее часто, поедание травоядным в филогенезе человеком избыточного количества плотоядной (мясной) пищи, в которой высоко содержание экзогенной пальмитиновой НЖК. Много реже – недостаточный синтез инсулина β -клетками островков поджелудочной железы. Согласно фактору этиологии синдрома ИР в филогенезе поздний инсулин не может *in vivo* превратить раннюю в филогенезе экзогенную пальмитиновую НЖК в олеиновую МЖК; метаболизм экзогенной пальмитиновой НЖК всегда происходит по пальмитиновому варианту метаболизма ЖК.

ИР – симптом метаболического синдрома

Мы представляем афизиологичный метаболический синдром как следствие переедания физиологичной по всем параметрам пищи, кроме ее количества. Метаболический синдром можно иницировать и при переедании оливкового масла. В странах Средиземноморья низка частота в популяции таких метаболических пандемий, как атеросклероз и атероматоз, но частота метаболического синдрома сопоставима со странами Центральной Европы. Основа патогенеза метаболического синдрома – афизиологичное состояние стресса эндоплазматического ретикулума.

Суть стресса эндоплазматического ретикулума, стресса эндоплазматической сети состоит в том, что, чем больше размеры капель липидов в цитоплазме, тем биохимически они менее активны; в еще большей мере это относится к одной капле. Капля ТГ выражено нарушает топологию всех органелл, включая функцию шероховатого эндоплазматического ретикулума. Это повреждает синтез, точнее формирование третичной и четвертичной структуры белков, которые активируют, в частности, гидролиз ТГ и освобождение ЖК в форме НЭЖК в межклеточную среду. Синтезируемый ВЖК гуморальный медиатор обладает выраженной липолитической активностью, постоянно повышая содержание НЭЖК в плазме крови. И в этих условиях всегда формируется синдром ИР.

Литература/References

1. Тейлор Д. Здоровье по Дарвину. Почему мы боеем и как это связано с эволюцией. М.: Альпина Паблишер, 2016. / Tejlor D. Zdorov'e po Darvinu. Pochemu my boeem i kak eto svyazano s evolyuciej. M.: Al'pina Publisher, 2016. [in Russian]
2. Irawati D, Mamo J, Dhaliwal SS et al. Plasma triglyceride and high density lipoprotein cholesterol are poor surrogate markers of pro-atherogenic chylomicron remnant homeostasis in subjects with the metabolic syndrome. *Lipids Health Dis* 2016; 15 (1): 169. <https://search.crossref.org/funding?q=501100001797...4>
3. Титов В.Н. Клиническая биохимия. Курс лекций. М.: ИНФРА-М, 2017. / Titov V.N. Klinicheskaya biohimiya. Kurs lekciy. M.: INFRA-M, 2017. [in Russian]
4. Botham KM, Wheeler-Jones CP. Postprandial lipoproteins and the molecular regulation of vascular homeostasis. *Prog Lipid Res* 2013; 52 (4): 446–64.
5. Zakiev ER, Nikiforov NG, Orekhov AN. Cell-Based models for development of antiatherosclerotic therapies. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 5198723. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28286766>
6. Уголев А.М. Естественные технологии биологических систем. Л.: Наука, 1987. / Ugolev A.M. Estestvennyye tekhnologii biologicheskikh sistem. L.: Nauka, 1987. [in Russian]
7. Scheithauer TP, Dallinger-Thie GM, de Vos WM et al. Causality of small and large intestinal microbiota in weight regulation and insulin resistance. *Mol Metab* 2016; 5 (9): 759–70.
8. Bullon P, Marin-Aguilar F, Roman-Malo L. AMPK/Mitochondria in metabolic diseases. *EXS* 2016; 107: 129–52.

9. Goodpaster BH, Sparks LM. Metabolic flexibility in health and disease. *Cell Metab* 2017; 25 (5): 1027–36.
10. Garg SG, Martin WF. Mitochondria, the cell cycle, and the origin of sex via a syncytial eukaryote common ancestor. *Genome Biol Evol* 2016; 8 (6): 1950–70.
11. Jin ES, Beddow SA, Malloy CR, Samuel VT. Hepatic glucose production pathways after three days of a high-fat diet. *Metabolism* 2013; 62 (1): 152–62.
12. Buldak L, Dulava-Buldak A, Labuzek K, Okopien B. Effects of 90-day hypolipidemic treatment on insulin resistance, adipokines and proinflammatory cytokines in patients with mixed hyperlipidemia and impaired fasting glucose. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012; 50 (11): 805–13.
13. Okuyama H, Langsjoen PH, Ohara N et al. Medicines and vegetable oils as hidden causes of cardiovascular disease and diabetes. *Pharmacology* 2016; 98 (3–4): 134–70.
14. Титов В.Н. Изоферменты стеарил-коэнзим А-десатуразы и действие инсулина в свете филогенетической теории патологии. Олеиновая жирная кислота в реализации биологической функции трофологии и локомоции. *Клин. лабораторная диагностика*. 2013; 11: 16–26. / Titov V.N. Izofermenty stearyl-koenzim A-desaturazy i dejstvie insulina v svete filogeneticheskoj teorii patologii. Oleinovaya zhirnaya kislota v realizacii biologicheskoj funkcii trofologii i lokomocii. *Klin. laboratornaya diagnostika*. 2013; 11: 16–26. [in Russian]
15. Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тишенин М.А., Титов В.Н. Кинетические параметры окисления озном индивидуальных жирных кислот. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2004; 138 (11): 517–9. / Lisicy D.M., Razumovskij S.D., Tishenin M.A., Titov V.N. Kineticheskie parametry okisleniya ozonom individual'nyh zhirnyh kislot. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2004; 138 (11): 517–9. [in Russian]
16. Capurso C, Capurso A. From excess adiposity to insulin resistance: the role of free fatty acids. *Vascul Pharmacol* 2012; 57 (2–4): 91–7.
17. Jeschke MG, Boehning D. Endoplasmic reticulum stress and insulin resistance post-trauma: similarities to type 2 diabetes. *J Cell Mol Med* 2012; 16 (3): 437–44.
18. Салтыкова М.М. Адаптация к холоду как средство усиления антиоксидантной защиты. *Рос. физиологич. журн.* 2017; 103 (7): 712–26. / Saltykova M.M. Adaptacija k holodu kak sredstvo usileniya antioksidantnoj zashchity. *Ros. fiziologich. zhurn.* 2017; 103 (7): 712–26. [in Russian]
19. Kraegen EW, Cooney GJ, Ye J, Thompson AL. Triglycerides, fatty acids and insulin resistance – hyperinsulinemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 (4): S516–S526.
20. Valera LM, Ortega A, Bermudez B et al. A high-fat meal promotes lipid-load and apolipoprotein B-48 receptor transcriptional activity in circulating monocytes. *Am J Clin Nutr* 2011; 93 (5): 918–25.
21. Filippou A, Teng KT, Berry SE, Sanders TA. Palmitic acid in the sn-2 position of dietary triacylglycerols does not affect insulin secretion or glucose homeostasis in healthy men and women. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68 (9): 1036–41.
22. Connor WE, Lin DS, Colvis C. Differential mobilization of fatty acids from adipose tissue. *J Lipid Res* 1996; 37: 290–8.
23. Longo G, Soto AM. Why do we need theories? *Prog Biophys Mol Biol* 2016; 122 (1): 4–10.
24. Li LO, Grevengoed TJ, Paul DS et al. Compartmentalized acyl-CoA metabolism in skeletal muscle regulates systemic glucose homeostasis. *Diabetes* 2015; 64 (1): 23–35.
25. Agren JJ, Ravandi A, Kuksis A, Steiner G. Structural and compositional changes in very low density lipoprotein triacylglycerols during basal lipolysis. *Eur J Biochem* 2002; 269 (24): 6223–32.
26. Bei F, Jia J, Jia YQ et al. Long-term effect of early postnatal overnutrition on insulin resistance and serum fatty acid profiles in male rats. *Lipids Health Dis* 2015; 14: 96–109.
27. Титов В.Н., Малышев П.П., Амелюшкина В.А. и др. Действие статинов: активация липолиза и поглощения инсулинозависимыми клетками липопротеинов очень низкой плотности, повышение биодоступности полиеновых жирных кислот и понижение холестерина липопротеинов низкой плотности. *Клин. лабораторная диагностика*. 2015; 10: 4–12. / Titov V.N., Malyshev P.P., Amelyushkina V.A. i dr. Dejstvie statinov: aktivacija lipoliza i pogloshcheniya insulinozavisimymi kletkami lipoproteinov ochen' nizkoj plotnosti, povyshenie biodostupnosti polienovyh zhirnyh kislot i ponizhenie holesterina lipoproteinov nizkoj plotnosti. *Klin. laboratornaya diagnostika*. 2015; 10: 4–12. [in Russian]
28. Van Capalleveen JC, Berneel Moens SJ, Yang X et al. Apolipoprotein C-III levels and incident coronary artery disease risk: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; 37 (6): 1206–12.
29. Drouin-Chartier JP, Tremblay AJ, Hogue JC et al. C-reactive protein levels are inversely correlated with the apolipoprotein B-48-containing triglyceride-rich lipoprotein production rate in insulin resistant men. *Metabolism* 2017; 68: 163–72.
30. Титов В.Н., Салтыкова М.М. Становление филогенеза функции метаболизма подкожных инсулинзависимых адипоцитов. *Этиологический фактор и патогенез ожирения как метаболической пандемии*. *Клин. лабораторная диагностика*. 2017; 62 (1): 4–12. / Titov V.N., Saltykova M.M. Stanovlenie filogeneza funkcii metabolizma podkozhnyh insulinzavisimyh adipocitov. *Etiologicheskij faktor i patogenez ozhireniya kak metabolicheskoj pandemii*. *Klin. laboratornaya diagnostika*. 2017; 62 (1): 4–12. [in Russian]
31. Jeschke MG, Finnerty CC, Herndon DN et al. Severe injury is associated with insulin resistance, endoplasmic reticulum stress response, and unfolded protein response. *Ann Surg* 2012; 255 (2): 370–8.

