

# ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

## СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

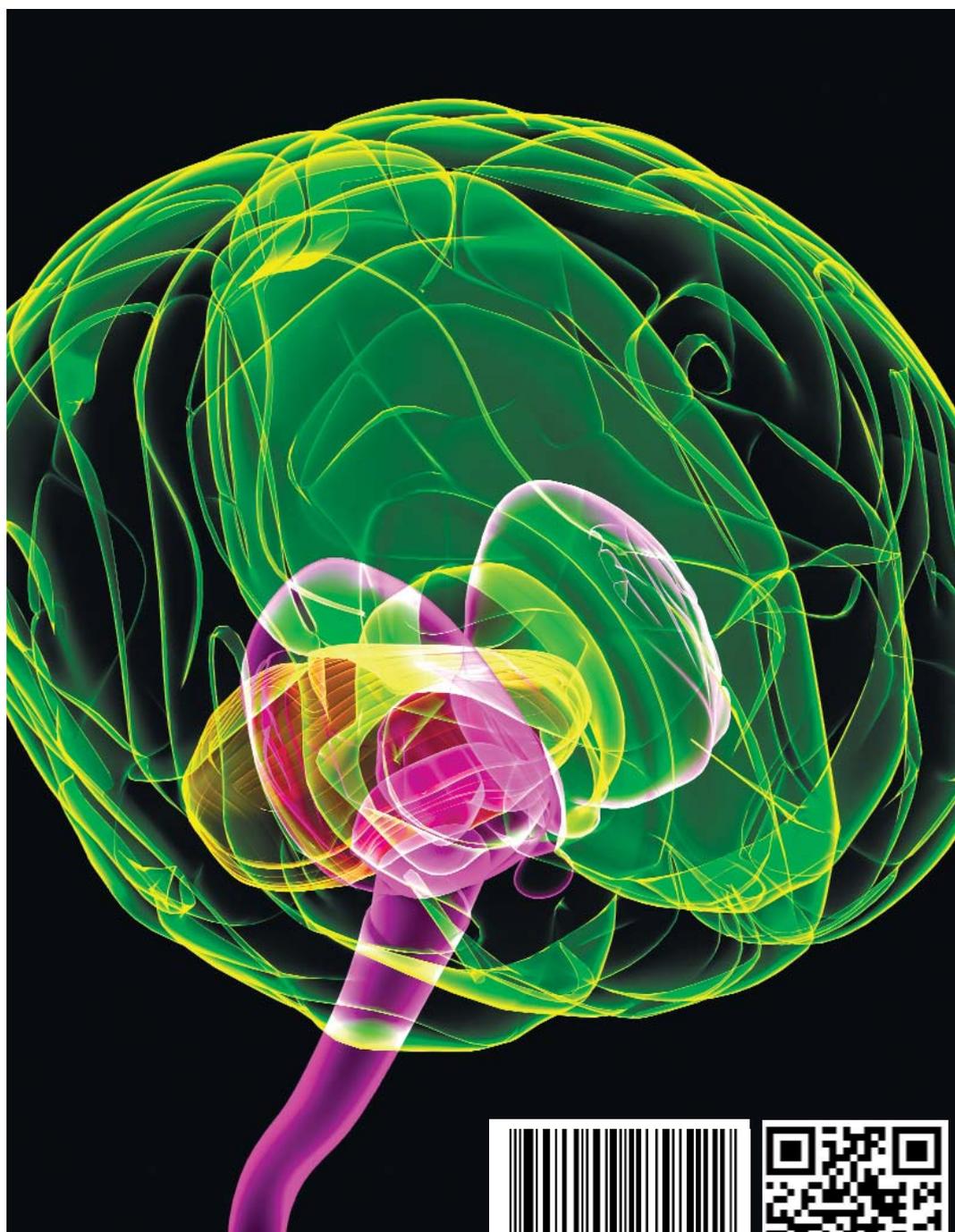
Психические расстройства у больных акромегалией; гиперпролактинемия, ассоциированная с приемом нейролептиков; заболевания щитовидной железы во время беременности; метаболический синдром и бесплодие

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Системное действие глюкокортикоидных препаратов; внескостные эффекты витамина D и его роль в лечении остеопороза

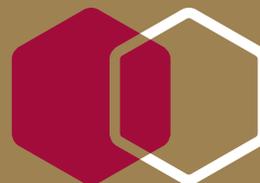
## КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Проблема запоздалой диагностики акромегалии и недостаточной подготовки больного к удалению макроаденомы; случай множественной эндокринной неоплазии 1-го типа с гетерозиготной заменой гена MEN1, не описанный ранее в литературе



**ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ:**

1. Непрерывное профессиональное медицинское образование: время перемен.
2. Управление качеством организацией персонализированной медицинской помощи женщинам и мужчинам для повышения ее доступности и качества.
3. Демография и репродуктивное здоровье женщин: планирование семьи; репродуктивное поведение молодежи; контрацепция в современных условиях.
4. Физиология и патология пубертатного периода.
5. Регистр пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников.
6. Неонатальный скрининг эндокринопатий (гипотиреоз и врожденная дисфункция коры надпочечников).
7. Ведение девочек и женщин с синдромом Шерешевского-Тернера.
8. Междисциплинарные нерешенные вопросы репродуктивного здоровья женщин и мужчин.
9. Эндокринная гинекология: гормонально зависимые заболевания репродуктивной системы; профилактика синдрома поликистозных яичников; возможности таргетной терапии в гинекологии – надежды и разочарования.
10. Новые достижения вспомогательных репродуктивных технологий в решении вопроса бесплодия в браке.
11. Репродуктивное здоровье женщин от пубертата до менопаузы.
12. Планирование и ведение беременность при эндокринных заболеваниях.
13. Миома матки и аденомиоз репродуктивном возрасте у женщин с эндокринными заболеваниями.
14. Низкий овариальный резерв в репродуктивном возрасте: пути решения проблемы.
15. Ведение беременности высокого риска и осложненных родов.
16. Особенности подготовки пациенток с гипогонадотропной формой гипогонадизма.
17. Сохранение репродуктивного здоровья при различных эндокринных, в том числе орфанных, заболеваниях.
18. Возможности осуществления репродуктивной функции у мальчиков с синдромом Клайнфельтера.
19. Сохранение мужского репродуктивного здоровья в разные возрастные периоды жизни.
20. Андрогендефицит у пациентов с эндокринными заболеваниями.
21. Репродуктивная и эндокринная андрология.
22. Женское и мужское сексуальное здоровье.
23. Сексуальная дисфункция у эндокринных пациентов.
24. Качество жизни в переходном и пожилом возрасте с компенсацией эстрогенной и андрогенной недостаточности.
25. Преимплантационная генетическая диагностика наследственных эндокринопатий и хромосомных нарушений.
26. Особенности проведения вспомогательных репродуктивных технологий при обструктивной и необструктивной формах азооспермии (в том числе перкутанные биопсии придатка и ткани яичка (ПЕСА, ТЕСА, ТЕСБ), операция по извлечению сперматозоидов из ткани яичка, микроТЕСЕ, криоконсервация и хранение гамет (ооцитов и сперматозоидов) и эмбрионов.



II ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
**Репродуктивное здоровье  
женщин и мужчин**

8–9 апреля 2017 года, Москва

**МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:** г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, дом 11, корпус 3 (ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России)

**КОЛИЧЕСТВО УЧАСТНИКОВ:** 500–600 человек

**ОРГАНИЗАТОРЫ:** ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»

*Программа Конференции базируется на междисциплинарном подходе к обсуждению ключевых направлений репродуктивной эндокринологии, эндокринной гинекологии и андрологии.*

*Формы организации работы Конференции: пленарные лекции, симпозиумы, круглые столы и научно-практические школы для врачей, семинары с демонстрацией новейших информационных технологий.*

*Темы Конференции представляют интерес как для эндокринологов, акушеров-гинекологов и андрологов, так и для врачей смежных специальностей – терапевтов, семейных врачей, неонатологов, педиатров, урологов, хирургов, врачей функциональной диагностики, специалистов-генетиков, а также организаторов здравоохранения.*

*Работу Конференции сопровождает выставка ведущих отечественных и зарубежных фирм, производящих лекарственные средства, изделия медицинского назначения, медицинскую литературу и периодические специализированные издания.*

*Приглашаем всех заинтересованных специалистов принять участие в работе Конференции. Для подачи тезисов нужно зарегистрироваться на сайте [www.rae-org.ru](http://www.rae-org.ru) и подтвердить свое участие на мероприятии.*

**ПОЛНАЯ ИНФОРМАЦИЯ: [WWW.RAE-ORG.RU](http://WWW.RAE-ORG.RU)**

# PMЖ

№ 1, 2017

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,

ул. Бакунинская, д. 23–41

Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55

Электронная почта:

postmaster@doctormedia.ru

WWW адрес: <http://www.rmj.ru>

для корреспонденции:

п/о 105064, а/я 399

**директор**

В.П. Смирнов

**исполнительный директор**

А.М. Шутая

**шеф-редактор**

Ж.Г. Оганезова

**медицинский редактор**

Е.В. Каннер

**Редактор-корректор**

В.Н. Калинина

**коммерческий директор**

О.В. Филатова

**отдел рекламы**

Е.Л. Соснина

С.А. Борткевича

**дизайн**

Ю.В. Перевиспа

Е.В. Тестова

**отдел распространения**

М.В. Казаков

П.А. Пучкова

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

**техническая поддержка**

**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 40000 экз. Заказ № 209737

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства

массовой информации

ПИ № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору

в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются

и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает

с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов

без письменного разрешения редакции

не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных  
изданий ВАК и включен в РИНЦ

**Импакт-фактор – 0,603**

▲ – на правах рекламы

**Дата выхода в свет**

27.02.2017

Главный редактор номера – профессор А.В. Древаль  
Зам. главного редактора – профессор Е.Г. Старостина

## Содержание:

### ДИАБЕТОЛОГИЯ

- Помповая инсулинотерапия и непрерывное мониторирувание гликемии: опыт клинической практики в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи* 3  
А.В. Древаль, И.А. Барсуков, Т.П. Шестакова, Ю.А. Редькин, О.А. Древаль, М.В. Тайсумова, А.А. Демина
- Влияние техники инъекций на эффективность инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа* 9  
Н.А. Черникова
- Современные алгоритмы лечения болевой формы дистальной диабетической нейропатии* 14  
Ю.А. Редькин

### СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

- Виды и распространенность психических расстройств у больных акромегалией* 18  
Е.Г. Старостина, А.Е. Бобров, М.М. Александрова
- Саркопеническое ожирение* 24  
И.В. Мисникова, Ю.А. Ковалева, Н.А. Климина
- Эпидемиология, диагностика и лечение гиперпролактинемии, ассоциированной с приемом нейролептиков* 30  
О.А. Юнилайнен, Е.Г. Старостина, Л.К. Дзеранова, П.А. Баранов, И.И. Дедов
- Особенности обследования и лечения заболеваний щитовидной железы во время беременности. Современное состояние проблемы (обзор литературы)* 37  
Т.П. Шестакова
- Лечение пациенток с бесплодием, ассоциированным с метаболическим синдромом, и его влияние на качество жизни* 41  
А.Ю. Гордеева, М.В. Ткачева, Р.А. Чилова, Г.Ф. Проклова, С.И. Мазур

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

- Системное действие глюкокортикоидных препаратов: в помощь врачу общей практики (обзор литературы)* 45  
И.В. Комердус, Н.А. Будул, А.В. Чеканова
- Роль альфакальцидола в лечении остеопороза* 49  
А.В. Пашенцева, Л.А. Шаронова, А.Ф. Вербовой
- Внекостные эффекты витамина D (обзор литературы)* 53  
А.В. Древаль, И.В. Крюкова, И.А. Барсуков, Л.Х. Тевосян

### КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- Особенности клинической картины акромегалии: описание клинического случая* 57  
Ю.Г. Покрамович, А.В. Древаль
- Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа: клинический случай* 61  
Л.Х. Тевосян, А.В. Древаль, И.В. Крюкова, И.А. Барсуков

## Главный редактор

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

## Редакционная коллегия

**Бабанов С.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

**Бельская Г.Н.**, д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

**Древаль А.В.**, д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

**Дутов В.В.**, д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

**Заплатников А.Л.**, д.м.н., профессор, кафедра педиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, Москва

**Карпов Ю.А.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, Москва

**Кириенко А.И.**, академик РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской хирургии, урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

**Куташов В.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

**Лешенко И.В.**, д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

**Логутова Л.С.**, д.м.н., профессор, заместитель директора ГБУЗ МО «МОНИИАГ» по научной работе, Москва

**Маркова Т.П.**, д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва

**Минушкин О.Н.**, д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

**Олисова О.Ю.**, д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

**Свиштушкин В.М.**, д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

**Чичасова Н.В.**, д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

**Яковлев С.В.**, д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

## Редакционный совет

**Аведисова А.С.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, Москва

**Анциферов М.Б.**, д.м.н., профессор каф. эндокринологии ГБОУ ДПО «РМАПО», главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва

**Арутюнов Г.П.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

**Барбараш О.Л.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

**Геппе Н.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

**Игнатова Г.Л.**, д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

**Козлов Р.С.**, д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ

**Колобухина Л.В.**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарст-

венных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванковского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

**Кривобородов Г.Г.**, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

**Парфенов А.И.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника МКНЦ ДЗМ, Москва

**Пирадов М.А.**, акад. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

**Рязанцев С.В.**, д.м.н., профессор, зам. директора Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи по научной и координационной работе

**Серов В.Н.**, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, Москва

**Фриго Н.В.**, д.м.н., заместитель директора ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» по научной работе, Москва

**Шляпников С.А.**, д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

**Шостак Н.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

# Помповая инсулиноterapia и непрерывное мониторирование гликемии: опыт клинической практики в рамках оказания высокотехнологической медицинской помощи

Профессор А.В. Древал, к.м.н. И.А. Барсуков, к.м.н. Т.П. Шестакова, к.м.н. Ю.А. Редькин, к.м.н. О.А. Древал, М.В. Тайсумова, А.А. Демина

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

## РЕЗЮМЕ

Помповая инсулиноterapia в сочетании с непрерывным мониторированием гликемии является прогрессивным методом ведения как пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, так и пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, нуждающихся в интенсифицированной инсулинотерапии.

**Цель:** оценить клиническую эффективность активного внедрения помповой инсулинотерапии в клиническую практику, а также возникающие при этом проблемы.

**Материал и методы:** проанализированы данные 300 пациентов с сахарным диабетом, которые были переведены на инсулиноterapia с помощью помпы в 2015–2016 гг. в отделении терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского».

**Результаты:** снижение суточной дозы инсулина (в среднем на 18,4% за 6 мес.); уменьшение примерно в 12–15 раз количества инъекций (смена канюли 1 раз в 3 дня вместо 4–5 инъекций в сутки шприц-ручками); снижение уровня гликированного гемоглобина (в среднем на 1,3% за 6 мес.); снижение количества гипогликемических реакций.

**Выводы:** 1) через 6 мес. после перевода на помповую инсулиноterapia выявлено значительное снижение гликированного гемоглобина, снижение частоты гипогликемических реакций и уменьшение дозы инсулина, что подтверждает эффективность данного метода лечения; 2) имеется низкая осведомленность больных о принципах работы инсулиновой помпы, что требует широкого использования информационных материалов при обучении пациентов; 3) требуется дополнительное обучение врачей-эндокринологов технологиям работы с помпами и системами непрерывного мониторирования гликемии (НМГ) в рамках циклов повышения квалификации и в центрах помповой инсулинотерапии.

**Заключение:** перевод пациентов с сахарным диабетом на помповую инсулиноterapia с использованием НМГ в рамках оказания высокотехнологической медицинской помощи является эффективным способом компенсации заболевания. Помимо прямых преимуществ (снижение гликированного гемоглобина, уменьшение количества гипогликемических реакций), данный метод дает возможность пациентам и врачам осваивать актуальные медицинские технологии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, инсулиновая помпа, система непрерывного мониторирования, гликемия, высокотехнологическая медицинская помощь, гликированный гемоглобин, суточная доза инсулина.

**Для цитирования:** Древал А.В., Барсуков И.А., Шестакова Т.П. и др. Помповая инсулиноterapia и непрерывное мониторирование гликемии: опыт клинической практики в рамках оказания высокотехнологической медицинской помощи // РМЖ. 2017. № 1. С. 3–8.

## ABSTRACT

**Insulin pump therapy and continuous glucose monitoring: clinical experience in high-technology medical care settings**

Dreval' A.V., Barsukov I.A., Shestakova T.P., Red'kin Yu.A., Dreval' O.A., Taisumova M.V., Demina A. A.

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow

*Insulin pump therapy and continuous glucose monitoring is a progressive management strategy both for type 1 diabetes and type 2 diabetes requiring intensive insulin therapy.*

**Aim:** To assess clinical efficacy of active introduction of insulin pump therapy into clinical practice and to determine related issues.

**Materials and methods:** Data on 300 patients with diabetes who switched from insulin injections to insulin pumps were analyzed. These patients were observed at the Department of therapeutic endocrinology of the Moscow Regional Research and Clinical Institute in 2015–2016.

**Results.** Total daily insulin dose reduced by, on average, 18.4% (after 6 months). The number of injections decreased by 12 to 15 times (replacement of cannula once every three days instead of four to five injections per a day with insulin pens). HbA1c levels reduced by 1.3% (after 6 months). In addition, the number of hypoglycemic reactions decreased as well.

**Discussion:** Six months after the switch to insulin pump therapy, decrease in HbA1c levels, the occurrence of hypoglycemic reactions, and insulin dosage were demonstrated. Patients are poorly informed on insulin pump operation principles. This requires broad introduction of training materials into patient educational programs. Additional education of endocrinologists is required to get familiar with insulin pumps and continuous glucose monitoring.

**Conclusions:** Switch to insulin pump therapy with continuous glucose monitoring effectively improves diabetes control. In addition to direct benefits (reduced HbA1c levels and the number of hypoglycemic reactions), this method enables the patients and health-care professionals to adopt modern medical technologies.

**Key words:** diabetes, insulin pump, continuous glucose monitoring, high-technology medical care, glycosylated hemoglobin, total daily insulin dose.

**For citation:** Dreval' A.V., Barsukov I.A., Shestakova T.P. et al. Insulin pump therapy and continuous glucose monitoring: clinical experience in high-technology medical care settings // RMJ. 2017. № 1. P. 3–8.

**Введение**

Инсулинотерапия с помощью дозаторов инсулина (помповая инсулинотерапия (ПИ)) в сочетании с непрерывным мониторированием гликемии (НМГ) является в настоящее время наиболее прогрессивным методом ведения как пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа (СД1), так и пациентов с СД 2-го типа (СД2), нуждающихся в интенсифицированной инсулинотерапии [1]. При этом относительно высокая цена подобных устройств компенсируется клинически значимым улучшением углеводного обмена. Экономические же преимущества лучшего контроля СД многократно доказаны и неоспоримы, т. к. лечение тяжелых осложнений диабета обходится в сотни раз дороже расходов, направленных на их профилактику [2]. Частота использования ПИ неуклонно растет, по последним данным, в России в 2015 г. более 15 000 пациентов использовали этот метод лечения диабета [1]. Активно идет создание систем «искусственной поджелудочной железы», представляющих собой сочетание инсулиновой помпы, системы НМГ и программного алгоритма, регулирующего введение инсулина помпой, основываясь на показателях НМГ в автоматическом режиме. Это системы так называемого «закрытого контура» (closed loop system) [3].

До 2015 г. внедрение ПИ и систем НМГ в отечественную реальную клиническую практику проходило достаточно медленно. С внедрением программ высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) в систему обязательного медицинского страхования (ОМС) количество пациентов, переведенных на ПИ, резко возросло. Особенно актуален данный метод лечения 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 некоторых других.

В отделении терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» в 2015–2016 гг.

был накоплен практический опыт применения ПИ более чем 300 больными с СД1 и СД2.

**Цель:** оценить клиническую эффективность активного внедрения ПИ в клиническую практику, а также возникающие при этом проблемы.

**Материал и методы**

Проанализированы данные 300 пациентов с СД (274 – с СД1 и 26 – с СД2), которые были переведены на ПИ с ноября 2015 г. по август 2016 г. на базе отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Основными критериями включения в программу были: возраст от 18 лет; установленный диагноз СД1 или СД2 (с показаниями к интенсифицированной инсулинотерапии); наличие тех или иных осложнений СД; наличие у пациента необходимого минимума знаний о диабете (умение оценивать пищу с помощью системы «хлебных единиц» (ХЕ), знание основных правил титрации и изменения дозы инсулина, правил купирования гипогликемических реакций и т. п.); письменное информированное согласие на данный метод лечения. Все пациенты являлись застрахованными в системе ОМС жителями Московской области. Первично все пациенты обратились в консультативно-диагностическое отделение МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по направлению эндокринолога с места жительства (или прикрепления). Перевод на ПИ осуществлялся во время госпитализации в отделение терапевтической эндокринологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в течение 5–8 дней.

До установки помпы пациентам проводилось стандартное клиническое обследование: анамнез, физикальное обследование, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ, суточная протеинурия, гликемический профиль, уровень гликированного гемоглобина. Все пациенты до установки помпы были осмотрены офтальмологом для уточнения наличия и степени диабетической ретинопатии. Проведено психологическое тестирование части пациентов.

На 2–3-и сутки госпитализации пациентам имплантировалась система НМГ («i-Pro-2» с сенсором «Инлайт» компании «Медтроник») и проводилось обучение основным навыкам ПИ, устанавливалась инсулиновая помпа («Акку-Чек Спирит Комбо» компании «Рош») с программой базального режима введения. Система для самоконтроля глюкозы крови с возможностью введения инсулина «Акку-Чек Комбо» состоит из дозатора инсулинового инфузионного носимого «Акку-Чек Спирит Комбо» и экспресс-анализатора (глюкометра) портативного «Акку-Чек Перформа Комбо». С учетом ограниченности сроков госпитализации установка канюли в подкожно-жировую клетчатку с первого введения осуществлялась самим пациентом под контролем лечащего врача (чтобы за время госпитализации пациент успел дважды выполнить данную манипуляцию). Обучение пациентов проводилось малыми группами по 4–6 человек в течение 2-х дней (1-й день: основные навыки работы с помпой, программирование базального режима, вопросы управления и безопасности; 2-й день: программирование и настройка глюкопульты и «помощника болюса»).

Определялась суточная доза инсулина, которая распределялась на базальную и болюсную части согласно протоколу Боде [4]. Также учитывались исходный уровень компенсации/декомпенсации углеводного обмена (относительно индивидуальных целевых значений гликемии и

**Таблица 1. Исходные характеристики исследуемой группы пациентов с сахарным диабетом (300 пациентов: 274 – с СД1 и 26 – с СД2)**

Показатель		Значение
СД, n	1-й тип, n (%)	274 (91,3%)
	2-й тип, n (%)	26 (8,7%)
Пол	муж., n (%)	121 (40,3%)
	жен., n (%)	179 (59,7%)
Возраст, лет ± SD		32,9±10,5
ИМТ, кг/кв. м ± SD		24, ±4,6
Длительность диабета ± SD		13,1±8,9
Наличие липогипертрофий, n (%)		90 (30%)
Ретинопатия, n (%)		162 (54%)
Нефропатия, n (%)		188 (62,7%)
Нейропатия, n (%)		222 (74%)
HbA1c (%) ± SD		8,6±1,9
Количество гипогликемий (в неделю), n ± SD		1,9±1,8
Суточная доза инсулина, ЕД ± SD		54,3±19,98
Уровень глюкозы крови натощак, ммоль/л ± SD		8,8 ± 3,6
Уровень глюкозы крови постпрандиальный, ммоль/л ± SD		7,95±3,6
Уровень глюкозы крови ночью в 03:00, ммоль/л ± SD		9,1±6,6

уровня гликированного гемоглобина), наличие/отсутствие гипогликемических реакций. При необходимости производилась индивидуализированная коррекция с учетом особенностей пациента (нетипичный режим труда и отдыха, особенности питания и т. д.).

При распределении базальной дозы инсулина по временной шкале использовали Шкалу Реннера, моделирующую скорость введения инсулина ежедневно на основании расчетно-физиологической модели, с учетом массы тела и возраста пациента [5, 6] либо доза распределялась равномерно на 24 ч. В последующем режим введения корректировался исходя из конкретной клинической ситуации по данным НМГ и дневнику самоконтроля гликемии.

Расчет болюсной дозы инсулина и программирование настроек (целевые значения гликемии, коэффициент чувствительности к инсулину, время действия активного инсулина («инсулин на борту»), коэффициенты на ХЕ и временные интервалы приемов пищи и другие настройки «помощника болюса» в глюкопульте) производились на основании данных пациента (текущих коэффициентов) расчетным способом и с учетом национальных клинических рекомендаций [7].

Целевые значения гликемии определялись на основании индивидуальных параметров: уровня гликированного гемоглобина, наличия и стадии диабетической ретинопатии, сопутствующих заболеваний, ожидаемой продолжительности жизни больного [8]. НМГ осуществлялось в течение 2–5 дней (в зависимости от клинической необходимости и технических возможностей), после чего результаты, записанные в память прибора, загружались в специальную компьютерную программу («CareLink Pro» компании «Медтроник»), с помощью которой подвергались автоматическому анализу. Программа автоматически суммирует 288 измеренных значений, выдавая распределение по длительности, сводку по отклонениям и ряд других параметров [9]. Результат распечатывался и использовался лечащим врачом для коррекции настроек помпы и режима введения инсулина, дубликат выдавался пациенту. Необходимо заметить, что для функционирования прибора при считывании данных необходимы данные самоконтроля гликемии глюкометром (не менее 4-х значений в сутки). Ограничением данного метода является ретроспективный характер анализа результатов. Однако в определенных случаях это можно трактовать как преимущество: на этапе определения схемы ПИ исключается вмешательство больного в лечение, поскольку принятие решений требует профессиональной медицинской подготовки.

Таким образом, изначально введенные параметры настроек инсулиновой помпы за время, проведенное в клинике, успевали подвергнуться коррекции согласно не только данным самоконтроля, но и данным НМГ.

Все пациенты в ходе обучения информировались о необходимости самостоятельной оптимизации и индивидуализации настроек помпы и глюкопульта в домашних условиях в течение нескольких месяцев (как правило, 1–3 мес.).

Статистический анализ проведен с помощью SPSS 20.

### Результаты

Использование Шкалы Реннера для расчета ежедневной скорости введения инсулина в базальном режиме (скользящий режим) у взрослых пациентов на практике показало отсутствие серьезных преимуществ перед монорежимом (когда суточная доза базального инсулина делится на 24 ч поровну) [10]. При этом ежедневно значительно меняющая-

ся скорость введения существенно затрудняет интерпретацию показателей гликемии и соответственно дальнейшую коррекцию схемы введения инсулина.

Изменения доз инсулина и показателей гликемии на 2-е сутки после установки помпы показаны в таблице 2.

Клиническая оценка результата перевода пациентов на ПИ показала:

- снижение суточной дозы инсулина (в среднем на 18,4% за 6 мес.,  $p < 0,01$ );
- снижение уровня гликированного гемоглобина (в среднем на 1,3% за 6 мес.,  $p = 0,005$ );
- тенденцию к уменьшению количества гипогликемических реакций;
- уменьшение примерно в 12–15 раз количества инъекций (смена канюли 1 раз в 3 дня вместо 4–5 инъекций в сутки шприц-ручками).

Дальнейшее наблюдение за пациентами позволит оценить долгосрочное влияние ПИ на качество жизни и скорость прогрессирования осложнений СД.

Основные клинические результаты перевода больных на ПИ представлены в таблице 3.

**Клиническим примером** успешного использования ПИ могут быть результаты, полученные у **пациентки С., 29 лет.**

**Клинический диагноз:** СД1. Диабетическая нефропатия. ХБП С2а. Диабетическая нейропатия, дистальный тип, сенсорная форма.

**Анамнез:** СД1 с 10-летнего возраста (19 лет), переведена на ПИ в декабре 2015 г. Исходно находилась на интенсифицированной схеме инсулинотерапии (Детемир 17 ЕД/сут и Аспарт около 25 ЕД/сут). Пациентка проходила обучение в Школе для больных СД, гликемия в среднем 6,0–10,0 ммоль/л, отмечает легкие гипогликемические реакции до 2-х раз в неделю, преимущественно в ночное вре-

**Таблица 2. Изменение доз инсулина и уровня глюкозы крови на 2-е сутки после установки инсулиновой помпы (263 пациента)**

Показатель	Исходно	После установки помпы (+1–2 дня)	p
Суточная доза инсулина ± SD	53,1±17,9	46,8±15,7	<0,01
Уровень глюкозы крови натощак, ммоль/л ± SD	8,6±3,6	8,2±2,9	0,158
Уровень глюкозы крови постпрандиальный, ммоль/л ± SD	7,8±3,5	7,6±3,3	0,545
Уровень глюкозы крови ночью в 03:00, ммоль/л ± SD	9,0±6,2	8,5±4,1	0,276

**Таблица 3. Изменения доз инсулина, уровня гликированного гемоглобина и количества гипогликемических реакций до установки и через 6 мес. после установки помпы (56 пациентов с СД1)**

Показатель	До установки помпы	Через 6 мес. после установки помпы	p
Суточная доза инсулина, Ед/сут ± SD	55,9±18,0	45,6±16,1	<0,01
Гликированный гемоглобин, % ± SD	8,8±1,98	7,5±1,5	0,005
Количество легких гипогликемий в неделю ± SD	1,9±1,1	1,2±2,0	0,08

мя, испытывает страх гипогликемий. Ведет активный образ жизни, 2–3 раза в неделю катается на велосипеде, роликовых коньках или лыжах. Любит длительные пешие прогулки. Гликированный гемоглобин перед установкой помпы – 8,3%. Планирует беременность.

При анализе данных дневника самоконтроля обращало на себя внимание повышение гликемии к 09:00 по сравнению с уровнем в 06:00. Например, в день перед установкой помпы гликемия в 06:00 составила 6,5 ммоль/л, а в 09:00 – 9,1 ммоль/л. Данные НМГ представлены на рисунке 1.

Пациентке подобран стартовый режим инсулинотерапии, скорректированы коэффициенты на еду (углеводный коэффициент): перед завтраком на 1ХЕ – 1,3 ЕД ИКД, перед обедом – 1:1, перед ужином – 1:0,8. Коэффициент чувствительности к инсулину – 4,0. Скорость базального инсулина сразу после установки инсулиновой помпы и через 10 мес. после установки дана в таблицах 4 и 5.

Повторное обследование было проведено через 10 мес. Гликированный гемоглобин при повторном обследовании

составил 6,8%. Гликемия по дневнику самоконтроля – от 4,0 до 7,8 ммоль/л. СКФ – 82 мл/мин. Данные НМГ представлены на рисунке 2.

Скорость введения инсулина в базальном режиме изменилась в соответствии с потребностями больной и составила в сутки 10,2 Ед. Незначительно изменились углеводные коэффициенты: перед завтраком – 1,2, перед обедом – 1, перед ужином – 0,9. Коэффициент чувствительности к инсулину – 4,0.

Таким образом, за 10 мес. лечения гликированный гемоглобин снизился на 1,5%, что является хорошим показателем, но недостаточным на стадии планирования беременности. При этом суточная доза базального инсулина оказалась значительно ниже, чем применяемая до установки помпы (10,2 Ед по сравнению с 17 Ед соответственно). При установке помпы больной был применен скользящий базальный режим, но при дальнейшей коррекции больная перешла на постоянную скорость введения базального инсулина в течение суток за исключением повы-

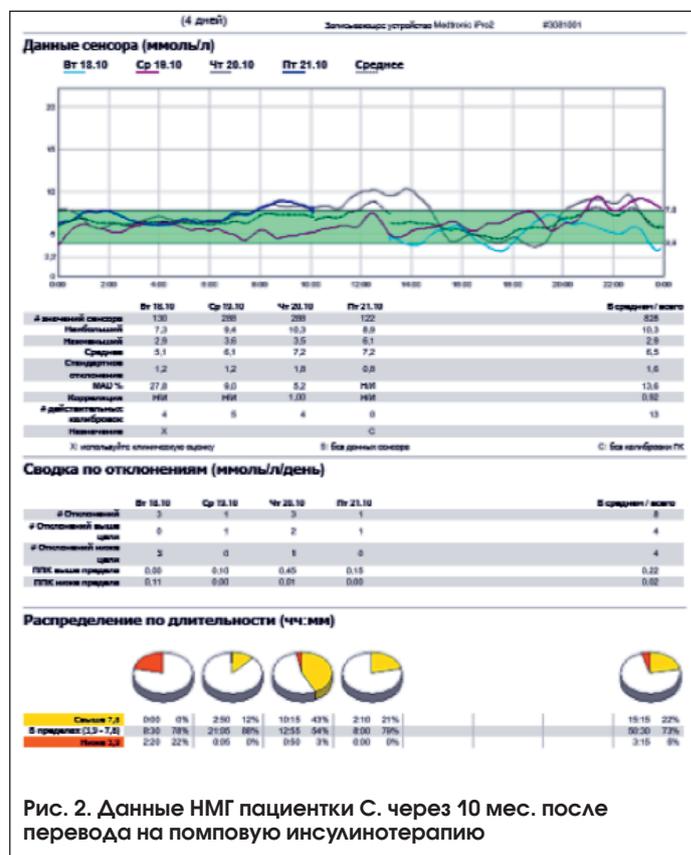
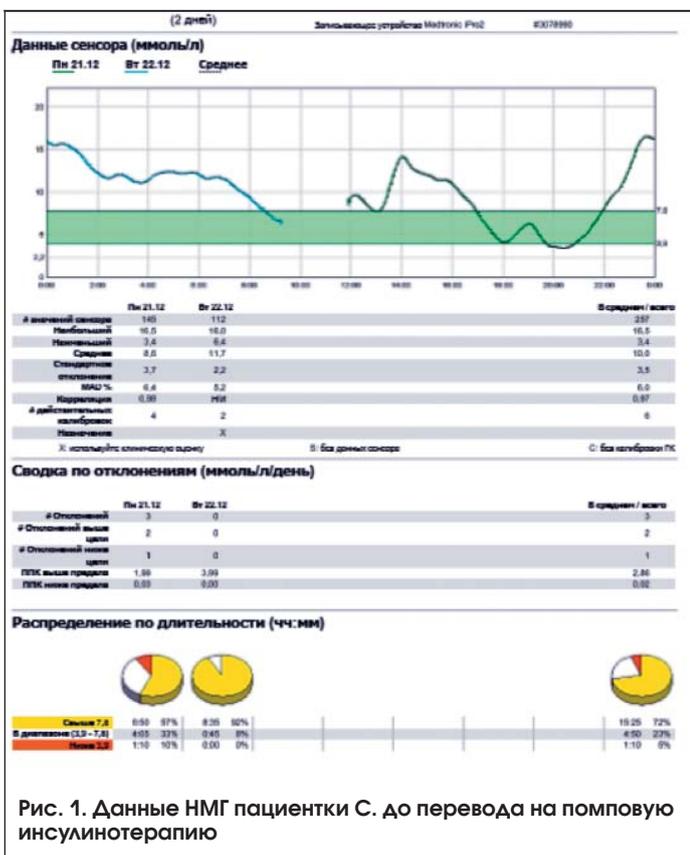


Таблица 4. Скорость базального инсулина сразу после установки инсулиновой помпы, суточная доза 9,0 ЕД

Время суток, ч	0–1	1–2	2–3	3–4	4–5	5–6	6–7	7–8	8–9	9–10	10–11	11–12	12–13	13–14	14–15	15–16	16–17	17–18	18–19	19–20	20–21	21–22	22–23	23–24
Скорость введения инсулина в базальном режиме, ЕД/ч	0.3	0.3	0.3	0.3	0.5	0.6	0.7	0.6	0.4	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.4	0.5	0.5	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2

Таблица 5. Скорость базального инсулина через 10 мес. после установки помпы, суточная доза 10,2 ЕД

Время суток, ч	0–1	1–2	2–3	3–4	4–5	5–6	6–7	7–8	8–9	9–10	10–11	11–12	12–13	13–14	14–15	15–16	16–17	17–18	18–19	19–20	20–21	21–22	22–23	23–24
Скорость введения инсулина в базальном режиме, ЕД/ч	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5	0.6	0.6	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4

шенной скорости в утренние часы с 06:00 до 10:00. Это позволило скорректировать повышение гликемии в утренние часы, учитывая поздний завтрак больной. Углеводные коэффициенты у больной составляют 1,2; 1; 0,9. Возможность применения таких коэффициентов (1,2 и 0,9), и введение точной дозы инсулина на любое количество углеводов, что невозможно при использовании шприца или шприц-ручки, позволило лучше контролировать постпрандиальную гликемию. Использование временной базальной скорости при физических нагрузках позволило уменьшить количество гипогликемий, снизить страх больной перед гипогликемией и улучшить качество жизни.

Данный клинический случай наглядно демонстрирует некоторые преимущества ПИ: возможность введения базального инсулина с различной скоростью для коррекции колебаний гликемии в ночные и утренние часы, применение временной базальной скорости при физических нагрузках, возможность введения точной дозы инсулина соответственно съедаемым углеводам.

### Обсуждение

Резкое повышение назначений ПИ в последние 2 года вызвало в клинической практике ряд проблем. Прежде всего, более широкое применение этого метода ограничивается высокой стоимостью расходных материалов. Пять из 300 больных отказались от ПИ из-за опасения, что она нарушит привычный для них образ жизни. Также единичными были случаи отказа из-за необоснованных ожиданий – это значит, что осведомленность большинства больных о возможностях ПИ пока еще очень низкая. Зачастую пациенты не представляют, как выглядит помпа, каковы принципы ее работы. Учитывая повышение доступности ПИ, целесообразно в Школах для больных СД ввести ознакомительный курс о ПИ и активнее пропагандировать этот метод лечения на различных общественных мероприятиях (например, в Международный день борьбы с СД), по телевидению, а также в рамках рутинной работы врача-эндокринолога, особенно в специализированных отделениях и центрах.

Следует также отметить, что пока еще не все эндокринологи имеют необходимые навыки и опыт ведения пациентов, получающих ПИ. И хотя основные принципы инсу-

линотерапии остаются неизменными независимо от способа введения препарата, лекции и (обязательно) практические тренинги по использованию инсулиновых помп, систем НМГ, коррекции доз и режимов введения инсулина у пациентов данной категории должны быть включены в программы переподготовки специалистов-эндокринологов.

Пока количество пациентов, получающих ПИ невелико, решением вышеуказанных клинических проблем может быть организация специализированных центров ПИ, которые не только оказывали бы эффективно ВМП, но организовывали бы для больных и врачей образовательные мероприятия. В 2016 г. такой центр создан на базе ГБУЗ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». Помимо оказания непосредственно медицинской помощи пациентам с СД с использованием инсулиновой помпы и систем НМГ, специалисты центра ведут просветительную и информационную работу в области ПИ. Также одной из целей работы центра является внедрение «принципа одного окна», т. е. пациент или медицинский специалист могут получить в центре необходимую информационную, медицинскую и образовательную поддержку соответственно.

### Выводы

1. Через 6 мес. после перевода больных на ПИ выявлено снижение гликированного гемоглобина на 1,3%, уменьшение дозы инсулина на 18,4%, что указывает на определенные преимущества ПИ перед традиционным методом инсулинотерапии.

2. Наблюдается недостаточная осведомленность больных о принципах работы инсулиновой помпы, ее преимуществах и недостатках, что требует создания и широкого использования информационных материалов при работе с больными и обучении их в Школе для больных СД.

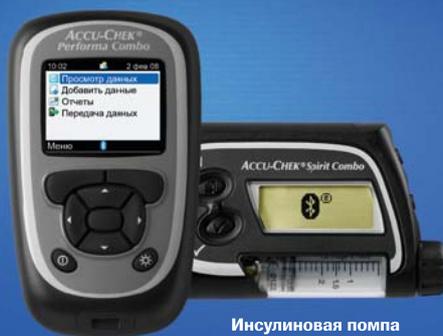
3. Внедрение ПИ требует дополнительного обучения врачей-эндокринологов в рамках специализированных циклов повышения квалификации и в специально создаваемых центрах ПИ.

### Заключение

Применение ПИ с использованием НМГ как формы терапии СД в рамках оказания ВМП означает существенный

## Система Акку-Чек Комбо

Roche



Пульт дистанционного управления  
Акку-Чек Перформа Комбо

Инсулиновая помпа  
Акку-Чек Спирит Комбо

### Позволяет лечиться:

- Незаметно      глюкометр с функцией пульта дистанционного управления
- Удобно            полная история данных самоконтроля и терапии
- Легко              советник болюса для правильных решений

Акку-Чек является товарным знаком Рош.  
Рег. уд. №ФСЗ 2010/08117  
Номер материала IDS-НСП-38 Version 1  
Только для медицинских специалистов  
Реклама



Получайте бонусы за покупки!  
[www.accu-check.ru/club](http://www.accu-check.ru/club)  
Информационный центр: 8-800-200-88-99

АККУ-ЧЕК®

прогресс в практической диабетологии. Обязательным условием успешности терапии является высокая мотивация и комплаентность пациента, отсутствие у него необоснованных ожиданий от данного метода (или устранение их в процессе обучения), наличие у пациента достаточного количества средств самоконтроля гликемии и необходимых расходных материалов [11].

ПИ, помимо прямых преимуществ (снижение гликемии и ее вариабельности, снижение гликированного гемоглобина, уменьшение количества гипогликемических реакций, улучшение качества жизни и др.), дает возможность и пациентам, и медицинским работникам осваивать актуальные медицинские технологии инсулинотерапии, которые являются первой стадией внедрения систем «искус-

ственной поджелудочной железы», активно разрабатываемых в настоящее время [3].

### Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет 1 типа: реалии и перспективы. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. С. 380–393 [Dedov I.I., Shestakova M.V. Sakharnyi diabet 1 tipa: realii i perspektivy. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2016. S. 380–393 (in Russian)].
2. Rodrigues I.A.S., Reid H.A., Ismail K., A miel S.A. Indications and efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy in Type 1 diabetes mellitus: a clinical audit in a specialist service // Diabetic Medicine. 2005. Vol. 22. № 7. P. 842–849.
3. Battelino T., Omladic J.S., Phillip M. Close loop insulin delivery in diabetes // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015. Vol. 29(3). P. 315–325.
4. Bode D.W. Pumping Protocol. A guide to insulin pump therapy initiation. Georgia, Atlanta, 2008.
5. Wizemann E., Renner R., Hepp K. Prospective evaluation of a standardized basal rate distribution for CSII in type 1 diabetes over 6 months. Diabetologie und Stoffwechsel. 2001. Vol. 10. P. 57.

6. Waldh usl W.K., Bratusch-Marrain P.R., Francesconi M., Nowotny P., Kiss A. Insulin Production Rate in Normal Man as an Estimate for Calibration of Continuous Intravenous Insulin Infusion in Insulin-dependent Diabetic Patients. Diabetes Care. 1982. Vol. 5(1) P. 18–24. doi: 10.2337/diacare.5.1.18.
7. Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Филиппов Ю.И., Ибрагимова Л.И., Пекарева Е.В., Лаптев Д.Н., Глазунова А.М. Федеральные клинические рекомендации по помповой инсулинотерапии и непрерывному мониторингованию гликемии у больных сахарным диабетом. М., 2014 [Shestakova M.V., Maiorov A.Yu., Filippov Yu.I., Ibragimova L.I., Pekareva E.V., Laptev D.N., Glazunova A.M. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po pompovoi insulinoterapii i nepreryvnomu monitorirovaniyu glikemii u bol'nykh sakharnym diabetom, M., 2014 (in Russian)].
8. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 7-й выпуск. М., 2015 [Dedov I.I., Shestakova M.V. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom, 7-i vypusk. M., 2015 (in Russian)].
9. Тарасов Ю.В., Филиппов Ю.И., Борисова Е.А. и др. Технологии непрерывного мониторинга глюкозы: успехи и перспективы // Проблемы эндокринологии. 2015. № 4. С. 54–70 [Tarasov Yu.V., Filippov Yu.I., Borisova E.A. i dr. Tekhnologii nepreryvnogo monitorirovaniya glyukozy: uspekhi i perspektivy // Problemy endokrinologii. 2015. № 4. S. 54–70 (in Russian)].
10. Bachran R., Beyer P., Klinkert C., Heidtmann B., Rosenbauer J., Holl R.W., for the German/Austrian Dpv Initiative tGPCWG, the BCND. Basal rates and circadian profiles in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) differ for pre-school children, prepubertal children, adolescents and young adults. Pediatric Diabetes. 2012. Vol. 13(1). P. 1–5. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00777.x
11. Ибрагимова Л.И., Филиппов Ю.И., Майоров А.Ю. Эффективность обучения и качество жизни у больных сахарным диабетом 1 типа на помповой инсулинотерапии // Сахарный диабет. 2012. № 1. С. 35–40 [Ibragimova L.I., Filippov Yu.I., Maiorov A.Yu. Effektivnost' obucheniya i kachestvo zhizni u bol'nykh sakharnym diabetom 1 tipa na pompovoi insulinoterapii // Sakharnyi diabet. 2012. № 1. S. 35–40 (in Russian)].

# РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР  
«ЭКСПОФОРУМ» (ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64)

24–27 ОКТЯБРЯ, 2017



Работа выполнена  
при поддержке грантом  
РФФИ № 15-29-01313.  
Конфликт интересов  
отсутствует.

# Влияние техники инъекций на эффективность инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

К.м.н. Н.А. Черникова

ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

## РЕЗЮМЕ

В этой статье будет представлен анализ основных факторов, влияющих на инсулинотерапию у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Не секрет, что техника введения лекарственного препарата может оказывать большое влияние на его терапевтические свойства. Первый экспертный совет по технике инъекций инсулина был организован в июне 1997 г. в Страсбурге (Франция). В течение последующих лет активно исследуются ключевые факторы, влияющие на технику введения препарата. Данная тема крайне актуальна, поскольку по сравнению с пероральными сахароснижающими препаратами инсулинотерапия требует серьезного обучения правильному выполнению инъекций. Огромное количество скрытых ошибок и проблем таит эта манипуляция для пациентов, не подготовленных к самостоятельному ее выполнению: использование длинных инсулиновых игл с высоким риском внутримышечных инъекций, введение инсулина в зоны липодистрофий, несоблюдение временного интервала между инъекциями, повторное использование игл и др. Структурированное обучение пациентов позволяет ликвидировать пробелы в образовании больного и достигнуть адекватного контроля сахарного диабета.

**Ключевые слова:** техника введения, инъекции инсулина, липодистрофии, обучение пациентов, контроль сахарного диабета, традиционные препараты инсулина.

**Для цитирования:** Черникова Н.А. Влияние техники инъекций на эффективность инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // РМЖ. 2017. № 1. С. 9–13.

## ABSTRACT

The influence of injection techniques on the effectiveness of insulin therapy in patients with type 2 diabetes  
Chernikova N.A.

Russian Medical Academy of Permanent Professional Education, Moscow

This article presents an analysis of key factors influencing the insulin therapy in patients with 2 type diabetes (DM 2 type). It is no secret that the technique of injection of the drug can have a big impact on its therapeutic properties. The first expert board on the technique of insulin injections was organized in June 1997 in Strasbourg, France. In the next 20 years the key factors influencing the technique of drug injecting have been actively studied. This topic is extremely important because, compared with the oral hypoglycemic agents, insulin therapy requires a serious training of patients with type 2 diabetes. A lot of latent errors and problems during the insulin treatment of the patients with diabetes are caused by the lack of skills and knowledge about proper technique of injection: they use long insulin needles with a high risk of intramuscular injections, make insulin injections into the areas of lipodystrophy, fail to observe the time interval before the injection, reuse the needles, etc. A structured training of the patients helps to eliminate the gaps in their education and to achieve an adequate diabetes control without increasing the cost of therapy.

**Key words:** technique of injection, insulin injection, lipodystrophy, patient training, diabetes control, conventional insulin.

**For citation:** Chernikova N.A. The influence of injection techniques on the effectiveness of insulin therapy in patients with type 2 diabetes // RMJ. 2017. № 1. P. 9–13.

## Влияние техники инъекций на гликемический контроль

В исследованиях показано, что в зависимости от соблюдения правил инъекции результаты контроля гликемии могут отличаться на 10–50%.

В исследовании Nakatani Y. et al. [1] показано, что даже 10-минутное обучение пациентов технике инъекций инсулина снижает HbA1c на 0,7% (с 7,46% до 6,73%;  $p < 0,01$ ). Сохранность знаний после очередного обучения составляет 8–12 мес. [2], это дает возможность своевременно спланировать повторное обучение.

Связь уровня HbA1c и обучения технике инъекций исследуется наиболее часто [1, 3], однако техника инъекций

влияет и на их болезненность (у 50,8% пациентов) [4], образование кровотечений и кровоподтеков, возникновение липодистрофий, соответствие фактически введенной дозы набранной [5].

Серьезной проблемой является то, что обучение технике инъекций в основном проводится в ходе рутинного приема врача, и бывает, к сожалению, крайне отрывочным и формальным.

Достаточно небольшой процент специалистов и пациентов пользуются разработанными в 2011 г. на основе международных рекомендаций Российскими национальными рекомендациями по технике инъекций [6, 7]. Отсутствие знаний по технике инъекций приводит к серьезным

ошибкам, влияющим на эффективность инсулинотерапии. Так, в российской ветви международного исследования TITAN было показано, что 30,9% пациентов боятся инъекций инсулина при инициации терапии, 88% – используют длинные инсулиновые иглы, 19% инъекций в область живота и 29% инъекций в область бедра выполняются без формирования кожной складки, 55% пациентов отпускают складку раньше, чем вынимают иглу, 28% – не получали от врача информацию о глубине введения иглы под кожу, 40% – не получали от врача информацию о возможности индивидуального выбора длины иглы, 22% – не знают, что инъекции можно выполнять под углом 45°. Подобные результаты были получены исследователями из Китая: J. Ji et al. [3] показали, что 35,26% пациентов имели липогипертрофию, а 58,68% – кровотечения или кровоподтеки в местах инъекций, что свидетельствует о нарушении техники инъекций и статистически значимо коррелирует с повторным использованием игл для инъекций, инъекциями в одно и то же место и уровнем HbA1c. Для исправления данной ситуации необходимо применять качественную программу обучения пациентов. В Российских и международных рекомендациях предложена эффективная программа обучения со следующими обязательными компонентами [6–11]:

- режим выполнения инъекций;
- выбор и правильное применение устройств для инъекций;
- выбор, уход и самостоятельное обследование участков инъекций;
- правильная техника выполнения инъекций (чередование мест введения, выбор правильного угла наклона иглы, формирование кожных складок);
- осложнения при нарушении техники инъекций и способы их профилактики;
- выбор оптимальной длины иглы;
- надлежащая методика утилизации игл.

Внедрение подобных программ обучения технике инъекций пациентов приводит к значительному успеху. Наглядным примером является опыт китайских коллег: в 2009 г. 50% пациентов использовали иглы длиной 5 мм [12], а в 2014-м – уже 75% [4].

Помимо теоретического обучения технике инъекций и контроля знаний пациентов с помощью типовых опросников (выбор и смена места инъекции, формирование складки, угол наклона иглы, продолжительность инъекции, повторное использование игл, инъекции в область липодистрофий) крайне важным является контроль со стороны врача, включающий регулярный осмотр мест инъекций (контроль за вытеканием инсулина или крови, кровоподтеками, липодистрофиями, воспалением, болью) [13]. В таблице 1 представлены

**Таблица 1. Рекомендации по технике инъекций инсулина FIT-2011**

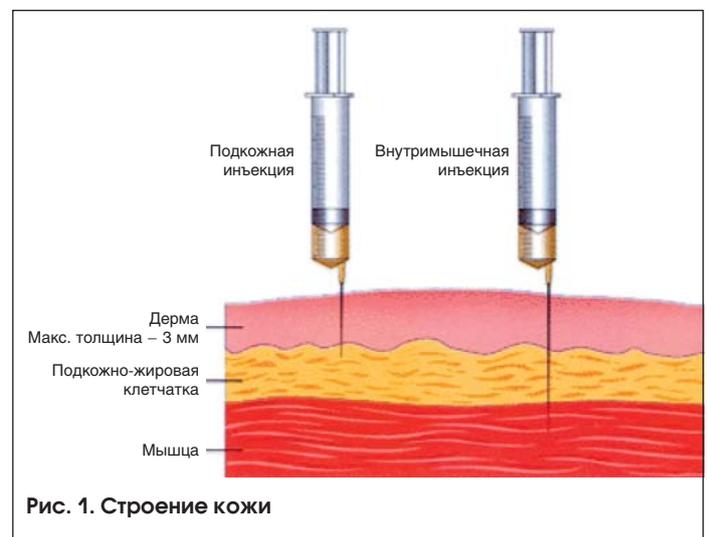
Область введения инсулина	Подкожно, но не внутримышечно
Ротация инъекций	Регулярная смена мест инъекций
Использование спирта	Спирт (или антисептик) должен высохнуть до введения иглы
Инъекции в область липодистрофий или поврежденной кожи	Избегать
Длина иглы	Самые короткие и тонкие иглы
Введение препарата	Медленно

простые и четкие инструкции по выполнению инъекций инсулина.

**Влияние техники инъекций на эффективность применения традиционных препаратов инсулина у пациентов с СД2**

В нашей стране достаточно высокий процент пациентов (50% и более) с СД2 лечатся при помощи традиционных препаратов инсулина человека, поэтому очень важно обучить пациентов правилам работы с ними, чтобы повысить эффективность и безопасность терапии.

Оптимальное всасывание инсулина обеспечивается при его инъекции в подкожную жировую клетчатку. При несоблюдении правильной техники введения инсулина возможно его попадание в кожу или мышцу, что существенно отражается на эффективности действия препарата. Попадание инсулина внутрь кожи замедляет его всасывание, а также повышает риск развития аллергических реакций, в которых принимают участие клетки иммунной защиты, расположенные в коже [8, 9]. При попадании инсулина в мышцы его всасывание происходит значительно быстрее, чем из подкожной клетчатки, что чревато возникновением гипогликемии. Толщина кожи (эпидермиса и дермы) варьирует в диапазоне от 1,2 до 3,5 мм (рис. 1) в зависимости от места инъекции, возраста человека, расы и пола, что позволяет рекомендовать использование более коротких инсулиновых игл всем пациентам для предотвращения внутримышечного введения, которое может приводить к декомпенсации диабета и возникновению дефектов кожи и подкожно-жировой клетчатки. В то же время эффективность введения инсулина с помощью 4, 5, 6 мм игл является сопоставимой с эффективностью при использовании более длинных игл [14]. В настоящее время известно, что иглы, которые раньше рекомендовались для инъекций инсулина (для взрослых пациентов >8 мм, для детей >6 мм), являются слишком длинными и повышают риск внутримышечного введения. Более короткие иглы намного безопаснее, лучше переносятся и менее болезненны. В исследовании L. Hirsch et al. было продемонстрировано, что 4 мм игла является безопасной и эффективной у взрослых пациентов любого веса: все пациенты имели эквивалентный гликемический контроль, сопоставимое вытекание инсулина из кожи в сравнении с иглами 5 и 8 мм и при этом меньший уровень болевых ощущений [15].



**Рис. 1. Строение кожи**

Обеспечить точное введение инсулина в подкожно-жировую клетчатку возможно только при условии введения иглы в кожную складку, сформированную двумя пальцами – большим и указательным. В складку надо захватывать только кожу и клетчатку, но не подлежащую мышцу. Для наилучшего всасывания препарата рекомендуется удерживать складку в течение 10–15 с после окончания инъекции, продолжая давить на поршень шприц-ручки, чтобы все нужное количество инсулина успело вытечь из иглы. Если из места инъекции вытекает капля крови или инсулина, то в таком случае не нужно вводить дополнительно инсулин, т. к. это может привести к передозировке препарата и гипогликемии.

Для каждой области тела характерна своя скорость всасывания инсулина. Традиционные препараты инсулина, введенные в подкожную жировую клетчатку живота, всасываются быстрее, чем введенные в область бедра, соответственно возрастает и скорость снижения концентрации глюкозы в крови. В связи с этим существуют четкие инструкции: традиционные человеческие инсулины короткого действия рекомендуется вводить только в область живота, тогда как инъекции инсулинов пролонгированного действия лучше делать в область плеча, бедер или ягодиц. Всасывание инсулина из области ягодиц происходит быстрее, чем из области бедер, но медленнее, чем из области живота.

На скорость всасывания инсулина влияет температура в месте инъекции, поэтому ускорить действие инсулина, введенного «на еду», можно путем растирания места введения перед инъекцией и разминания этой области после укола. Физическая нагрузка также ускоряет всасывание инсулина, поэтому перед длительной прогулкой лучше ввести пролонгированный инсулин в область плеча.

Согласно исследованию T. Heise et al. [16], причиной боли при подкожном введении инсулина является не скорость введения инсулина (отличие статистически незначимо), а объем (положительная связь) и место инъекции (рука или область живота). Эти сведения обосновывают реко-

мендацию «разбивать» большие дозы инсулина на несколько проводимых одновременно в разные анатомические области инъекций.

В Национальных рекомендациях по технике инъекций изложены следующие правила работы с традиционными человеческими препаратами инсулина [6].

- Необходимо избегать внутримышечных инъекций инсулина короткого действия и НПХ-инсулина ввиду опасности развития выраженной гипогликемии.

- НПХ-инсулины имеют фармакологические пики, которые могут обуславливать развитие гипогликемии, особенно при введении относительно больших доз. Может быть целесообразно разделение больших доз инсулина на две инъекции. Нет универсальной пороговой величины для разделения доз, но, как правило, за нее принимают величину 40–50 ЕД.

- Бедра и ягодицы предпочтительны при использовании НПХ-инсулина в качестве базального инсулина, т. к. всасывание в этих местах самое медленное. По возможности НПХ-инсулин следует вводить перед сном, а не перед ужином, чтобы снизить риск ночной гипогликемии.

- Быстрее всего растворимые человеческие инсулины короткого действия всасываются при введении в область живота, поэтому их предпочтительно вводить именно в эту область.

- Всасывание растворимых человеческих инсулинов короткого действия у пожилых людей может быть замедленным, поэтому эти инсулины не следует использовать, когда необходим быстрый эффект.

- Учитывая различия в скорости всасывания человеческих инсулинов в разных областях, схема чередования мест инъекций должна быть одинаковой каждый день.

Параллельно с традиционными препаратами инсулина используются современные аналоги человеческого инсулина, применение которых неуклонно растет. Выполнено несколько исследований, непосредственно направленных на изучение оптимальных методик введения этих лекарственных средств.

#### Рекомендации:

- Места инъекций должны осматриваться медицинскими работниками как минимум 1 раз в год или чаще, если ЛГ уже присутствует.
- Физический осмотр на наличие ЛГ лучше проводить, когда пациент находится в положении лежа. Часто легче обнаружить ЛГ пальпацией, чем визуально.
- Необходимо обучение пациентов ротации мест инъекций.
- При переключении с введения инсулина в ЛГ на инъекции в нормальную ткань часто требуется снижение дозы вводимого инсулина



Рис. 2. Диагностика ЛГ у пациентов с СД2

• Для введения быстродействующих и смешанных аналогов инсулина можно использовать участки кожи любой локализации, поскольку они везде всасываются с одинаковой скоростью.

• Быстродействующие аналоги инсулина не следует вводить внутримышечно, хотя исследования демонстрируют, что жировая ткань и расслабленная мышца характеризуются схожей скоростью всасывания. Однако нужны исследования по изучению скорости всасывания из сокращающейся мышцы.

• Следует исключить внутримышечные инъекции аналогов инсулина длительного действия и смешанных аналогов ввиду опасности развития выраженной гипогликемии. Пациентов, занимающихся физическими упражнениями после инъекций длительно действующих аналогов инсулина, следует предупредить о возможном риске гипогликемии.

• Согласно полученным новым данным (FIT-2015) у базальных аналогов человеческого инсулина есть достоверные различия в скорости всасывания. По-прежнему пролонгированные аналоги можно вводить в участки кожи любой локализации [17], однако гларгин немного медленнее всасывается из области живота в сравнении с областью бедра, а детемир, наоборот, медленнее всасывается из области бедра в сравнении с областью живота.

**Влияние инъекций инсулина в область липодистрофий на гликемический контроль у пациентов с СД2**

Нерешенной в настоящее время остается проблема липодистрофий (ЛД), поскольку не установлен их механизм развития. Липодистрофия – это нарушение состава жировой ткани. Существует два основных вида ЛД: липоатрофия означает потерю адипоцитов и клинически проявляется в виде образования «щербин» и «кратеров»; липогипертрофия (ЛГ) – это увеличение числа адипоцитов, которое проявляется развитием отека и/или уплотнения жировой ткани (рис. 2). Распространенность ЛГ остается высокой и варьирует в диапазоне 20–75%. В исследовании, проведенном испанскими специалистами, ЛГ отмечена у 53,4% пациентов с СД2. Наиболее изучена и доказана связь развития ЛГ с плохой ротацией мест инъекций [7]. Доступным решением этой проблемы является прекращение инъекций инсулина в области, где ЛГ уже возникла, при этом возможно исчезновение ЛГ. Скорость всасывания инсулина, введенного в ЛГ, непредсказуема. Это может привести к гипергликемии, гипогликемии или более высокой вариабельности уровня глюкозы, что достоверно ухудшит гликемический контроль и будет небезопасным для пациентов.

В исследовании Blanco M. et al. было установлено, что при введении инсулина в область ЛГ происходит увеличение эффективной дозы инсулина, что приводит к чрезмер-

ной гиперинсулинизации пациента и неблагоприятно сказывается на его весе [18].

Частота использования инсулиновых игл с риском развития ЛГ является доказанной. В исследованиях продемонстрировано, что вероятность возникновения ЛГ составляет 75% при использовании 1 иглы более 4-х раз и 100% при замене иглы во время замены картриджа (табл. 2) [7].

Определенную роль в генезе ЛГ отводят иммунологическим факторам, зависящим от качества инсулина, особенно, его субстанции.

Под действием кристаллов инсулина и белковых примесей происходит локальная иммунная реакция. В ответ на воспаление начинается местная гиперпродукция фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) из макрофагов, что, в свою очередь, приводит к нарушению дифференцировки адипоцитов и развитию ЛГ.

В этой связи определенный интерес представляет качество субстанций, применяемых инсулинов в том числе отечественных, т.к. кол-во пациентов, получающих такие инсулины неуклонно растет. Преимущество собственного производства субстанции заключается в возможности установки более жестких режимов очистки от примесей, которые неизбежно возникают при генно-инженерной технологии получения инсулина.

Таким образом, на основании мирового опыта и отечественных данных можно сделать вывод, что правильность применения инсулина, назначенного врачом пациенту с СД2, играет огромную роль в эффективности и безопасности данного метода лечения. Огромное количество скрытых ошибок и проблем у пациентов с СД, получающих инсулин, обусловлены отсутствием знаний и навыков правильной техники инъекций [19].

Структурированное обучение пациентов позволит ликвидировать пробелы в образовании больного и достигнуть адекватного контроля инсулина.

**Литература**

1. Nakatani Y. et al. Improvement of Glycemic Control by Re-education in Insulin Injection Technique in Patients with Diabetes Mellitus. AdvTher. 2013 Oct. Vol. 30(10). P. 897–906.
2. Scain S.F., Friedman R., and Gross J.L. A structured educational program improves metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Educ. 2009. Vol. 35. P. 603–611.
3. Ji J., Lou Q. Insulin pen injection technique survey in patients with type 2 diabetes in mainland China in 2010. Curr Med Res Opin. 2014 Jun. Vol. 30(6). P. 1087–1093.
4. Strauss K., De Gols H., Hannet I., Partanen T.M., Frid A. A pan-European epidemiologic study of insulin injection technique in patients with diabetes. PracticalDiabetes Int. 2002. Vol. 19. P. 71–76.
5. Dolinar R. The importance of good insulin injection practices in diabetes management. US Endocrinol. 2009. Vol. 5. P. 49–52.
6. Майоров А.Ю., Мельникова О.Г. Национальные рекомендации для медицинских работников по технике инъекций при лечении сахарного диабета. М., 2011 [Majorov A.Ju., Mel'nikova O.G. Nacional'nye rekomendacii dlja medicinskih rabotnikov po tehnikе in#ekcij pri lechenii saharnogo diabeta. M., 2011 (in Russian)].
7. Frid A., Hirsch L., Gaspar R. et al. New injection recommendations for patients with diabetes. Diabetes & Metabolism. 2010. Vol. 36. S. 3–18.
8. Sanyal T. et al. Can a faulty injection technique lead to a localized insulin allergy? Indian J EndocrinolMetab. 2013 Oct. Vol. 17(Suppl 1). S358–S359.
9. Bodtger U., Wittrup M. A rational clinical approach to suspected insulin allergy: status after five years and 22 cases. Diabetic Medicine. 2004. Vol. 22. P. 102–106.

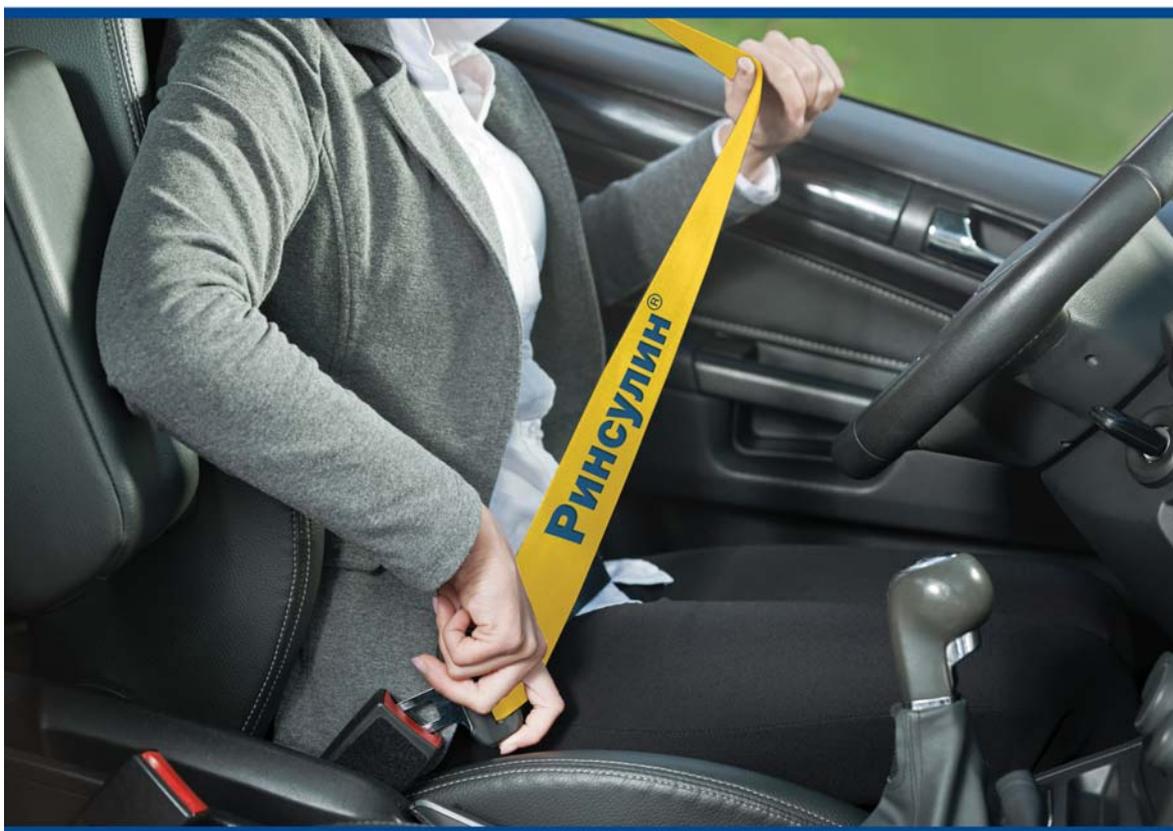
**Таблица 2. Связь частоты повторного использования игл для инъекций инсулина с развитием ЛГ**

Число инъекций, выполненных одной иглой	Частота ЛГ
1 инъекция	20%
3–4 инъекции	51%
4–5 инъекций	75%
1 игла на 1 картридж	100%

10. Strauss K., De Gols H., Hannel I. et al. A pan-European epidemiologic study of insulin injection technique in patients with diabetes. *Pract. Diab. Int.* 2002. Vol. 19. P. 71–76.  
 11. Genev N.M., Flack J.R., Hoskins P.L. et al. Diabetes education: whose priorities are met? *Diabet. Med.* 1992. Vol. 9. P. 475–479.  
 12. Lou Q., Wu L., Dai X., Cao M., Ruan Y. Diabetes education in mainland China: a systematic review of the literature. *Patient Education and Counseling.* 2011. Vol. 85(3). P. 336–347.  
 13. Berard L., Desrochers F., Husband A., MacNeill G., Roscoe R. Forum for Injection Technique (FIT) Canada – Recommendations for Best Practice in Injection Technique. 2011.  
 14. Calra S. et al. Forum for injection techniques, India: The first Indian recommendations for best practice in insulin injection technique. *Ind J EndocrMetab.* Nov-Dec. 2012. Vol. 16(6). P. 876–885.  
 15. Hirsch L., Klaff L., Bailey T., Gibney M., Albanese J., Qu S., Kassler-Taub K. Comparative glycemic control, safety and patient ratings for a new 4 mm/32 G insulin pen needle in adults with diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2010. Vol. 26(6). P. 1531–1541.

16. Heise T. et al. Impact of injection speed and volume on perceived pain during subcutaneous injections into the abdomen and thigh: a single-centre, randomized controlled trial. *Diabetes ObesMetab.* 2014 Oct. Vol. 16(10). P. 971–976.  
 17. Owens D.R., Coats P.F., Luzio S.D., Tinbergen J.P., Kurzahls R. Pharmacokinetics of 1251-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diabetes Care.* 2000. Vol. 23(6). P. 813–819.  
 18. Blanco M. et al. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes Metab.* 2013 Oct. Vol. 39(5). P. 445–453.  
 19. Аметов А.С., Черникова Н.А. Основные факторы, влияющие на адекватность инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. 3–5-е изд. Гл. 7. 2015. С. 237–252 [Ametov A.S., Chernikova N.A. Osnovnye faktory, vliyayushhie na adekvatnost' insulinoterapii u pacientov s sahar-nym diabetom 2 tipa. Saharnyj diabet 2 tipa // Problemy i resheniya. 3–5-e izd. Gl. 7. 2015. S. 237–252 (in Russian)].

## Ринсулин® НАДЕЖНЫЙ КОНТРОЛЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ



**Субстанция инсулина, опережающая международные стандарты\* по степени очистки от примесей**

**Современные формы выпуска и доставки:**

- Заполненные шприц-ручки
- Картриджи
- Флаконы

Телефон горячей линии: **8-800-333-43-76**  
(звонок по России бесплатный)



\*Допустимый уровень примесей, ЕФ, 8-е издание, 2014 г., Ф.США, 38-е издание, 2014.



Реклама

РУФ ЛПФ-001511

РУФ ЛПФ-001560

[www.geropharm.ru](http://www.geropharm.ru)

# Современные алгоритмы лечения болевой формы дистальной диабетической нейропатии

К.м.н. Ю.А. Редькин

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

## РЕЗЮМЕ

Назначение индивидуализированного лечения болевой диабетической нейропатии в настоящее время вызывает определенные затруднения из-за отсутствия рандомизированных сравнительных клинических исследований эффективности лечения с достаточной статистической мощностью и длительным периодом наблюдения, а также ограниченных и противоречивых результатов, полученных при изучении различных методов лечения. Большинство современных руководств предлагают разделить терапевтическое лечение данной патологии на 3 подгруппы: 1) оптимизация лечения диабета; 2) назначение лекарственных препаратов; 3) применение немедикаментозных методов. В статье представлены: современные алгоритмы лечения болевой формы диабетической дистальной нейропатии по основным группам; роль коррекции уровня гликемии в лечении диабетической нейропатии; медикаментозные препараты, применяемые для лечения этой патологии; немедикаментозные методы, имеющие вспомогательную роль в лечении нейропатии. В работе подробно описываются основные группы лекарственных препаратов, применяемых в лечении болевой формы дистальной нейропатии (трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадренина, блокаторы кальциевых каналов, опиоиды, препараты альфа-липовой (тиоктовой) кислоты, витамины группы В), представлены основные механизмы их действия, схемы лечения (терапевтические и максимальные дозы, правила титрации доз), главные побочные эффекты и меры предосторожности при применении этих препаратов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, осложнения, дистальная нейропатия, нейропатическая боль, методы лечения нейропатической боли.

**Для цитирования:** Редькин Ю.А. Современные алгоритмы лечения болевой формы дистальной диабетической нейропатии // РМЖ. 2017. № 1. С. 14–18.

## ABSTRACT

Modern treatment modalities for painful distal diabetic neuropathy

Red'kin Yu.A.

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow

Currently, individual treatment choice for painful diabetic neuropathy is challenging due to the lack of comparative clinical trials of treatment efficacy with sufficient statistical power and follow-up as well as limited and controversial outcomes of various treatments. Most current guidelines recommend three major treatment approaches to this condition, i.e., diabetes therapy improvement, medications, and non-medical treatment. The paper summarizes major therapeutic algorithms for painful distal diabetic neuropathy, highlights the importance of blood glucose normalizing, and discusses medications for this condition and additional non-medical treatments. Major medications for painful distal diabetic neuropathy are tricyclic antidepressants, serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, calcium channel blockers, opioids, B vitamins and alpha lipoic acid. Mechanisms of their action, treatment regimens (therapeutic and maximum tolerated doses, principles of dose titration), adverse side effects, and precautions are discussed.

**Key words:** diabetes, complications, distal neuropathy, neuropathic pain, treatment approaches to neuropathic pain.

**For citation:** Red'kin Yu.A. Modern treatment modalities for painful distal diabetic neuropathy // RMJ. 2017. № 1. P. 14–18.

В Российской Федерации в 2015 г. число больных сахарным диабетом составляло 4 418 305 человек. По сравнению с 2014 г. (4 184 582 человек) количество больных сахарным диабетом увеличилось на 5,6%, а за 3 года с 2013 по 2015 г. – на 23 % (825 868 человек) [1]. Самым частым осложнением сахарного диабета является диабетическая нейропатия. Она выявляется у 38,4% пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и у 19,0% пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [2]. По данным международных исследований, у 25–30% пациентов дистальная диабетическая нейропатия сопровождается болевыми ощущениями [3]. При этом болевая форма дистальной диабетической нейропатии приводит к существенному ухудшению качества жизни пациентов, росту количества тревожных и депрессивных состояний, нарушений сна, а затраты на ее лечение увеличиваются более чем в 3 раза [4, 5].

Назначение индивидуализированного лечения болевой диабетической нейропатии (БДН) в настоящее время вызы-

вает определенные затруднения из-за отсутствия рандомизированных сравнительных клинических исследований эффективности лечения с достаточной статистической мощностью и длительным периодом наблюдения, а также из-за имеющихся ограниченных и противоречивых результатов, полученных при изучении различных методов лечения [6]. Однако большинство современных руководств предлагают разделить терапевтическое лечение БДН на 3 вида: 1) оптимизация лечения диабета; 2) назначение лекарственных препаратов; 3) применение немедикаментозных методов. Алгоритм лечения БДН представлен на рисунке 1 [7, 8].

## Оптимизация лечения диабета

Коррекция уровня гликемии – первый шаг в лечении диабетической нейропатии. Строгий контроль углеводного обмена препятствует прогрессированию нейропатии, особенно на ранних стадиях диабета [9]. Пациенты, находящиеся на интенсивной схеме коррекции уровня глюкозы

крови, имеют меньший риск развития диабетической нейропатии по сравнению с пациентами, получающими традиционную терапию [10]. При снижении уровня гликемии возможно уменьшение болевых ощущений, однако воздействие на них остается ограниченным. Цель лечения в этом случае заключается в предотвращении дальнейшего прогрессирования БДН. Необходимо также помнить о том, что быстрое снижение уровня глюкозы крови может сначала привести к увеличению интенсивности болевого синдрома. Депрессия, тревожность, нарушение сна, почечная недостаточность могут ухудшать течение БДН, поэтому необходима коррекция этих состояний [11, 12].

**Назначение лекарственных препаратов для лечения БДН**

Большинство современных лекарственных препаратов снижают интенсивность болевого синдрома при БДН, но не устраняют его полностью. Поэтому целью лечения БДН является снижение болевых ощущений пациента до переносимых, не нарушающих ритма повседневной жизни [13]. На первом этапе назначаются простые анальгетические препараты. При их неэффективности к лечению добавляются специализированные лекарственные препараты. Алгоритм назначения медикаментозной терапии БДН представлен на рисунке 2 [14]. Основные препараты для



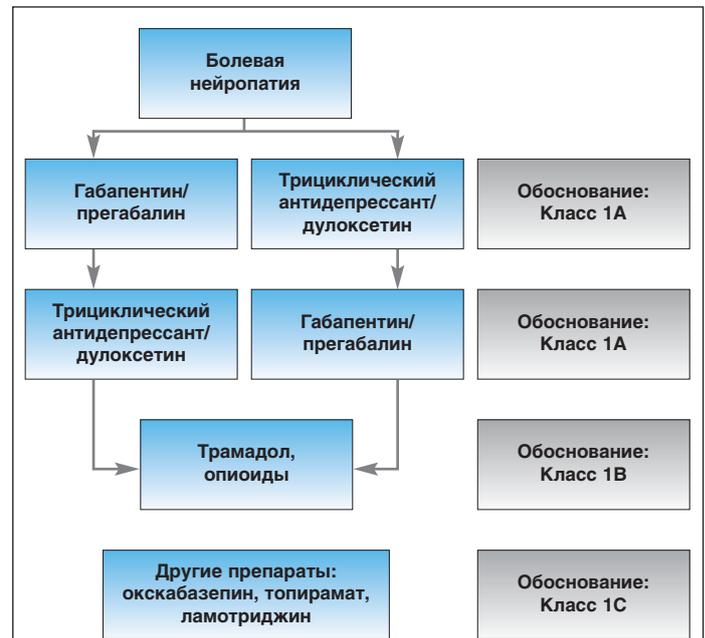
**Рис. 1. Алгоритм лечения болевой диабетической нейропатии**

лечения БДН, их дозировка, побочные эффекты представлены в таблице 1 [8].

**Трициклические антидепрессанты** (амитриптилин, нортриптилин) предотвращают обратный захват нораэпинефрина и серотонина, являются антагонистами N-метил-d-аспартата, серотониновых, гистаминовых, холинергических (мускариновых) и альфа-адренергических рецепторов; они ингибируют натриевые и кальциевые каналы 1-го типа. Все эти эффекты могут играть определенную роль в регуляции болевых ощущений [7]. Многие руководства по лечению БДН рекомендуют трициклические антидепрессанты как препараты первой линии при отсутствии противопоказаний к их применению. В плацебо-контролируемых исследованиях эти препараты показали хорошую эффективность при болевом синдроме [15].

**Ингибиторы обратного захвата серотонина и нораэпинефрина** (дулоксетин) влияют на баланс этих нейротрансмиттеров в центральной нервной системе, потенцируя антиноцицептивные и блокируя проноцицептивные влияния [16]. Исследования показывают сходную эффективность этих препаратов с трициклическими антидепрессантами, однако с меньшим количеством побочных эффектов [17].

**Блокаторы кальциевых каналов** (габапентин, прегабалин) блокируют пресинаптические кальциевые каналы, ингибируя стимулирующее действие нейротрансмиттеров. Кроме того, они блокируют N-метил-d-аспартат-рецепторы, снижая индуцирование боли. Большинство современных руководств рекомендуют эти препараты как препараты первой линии для лечения БДН. В метаанализе Cochrane Database of Systematic



**Рис. 2. Алгоритм лечения болевой диабетической нейропатии при неэффективности простых анальгетиков**

*Примечания: 1 – уровень доказательности, основанный на метаанализе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ); А – клиническая рекомендация, основанная на клинических исследованиях хорошего качества, по своей тематике непосредственно применимых к данной специфической рекомендации, включающих по меньшей мере одно РКИ; В – клиническая рекомендация, основанная на результатах клинических исследований хорошего дизайна, но без рандомизации; С – клиническая рекомендация составлена при отсутствии клинических исследований хорошего качества, непосредственно применимых к данной рекомендации*

**Таблица 1. Лекарственные препараты для лечения БАН**

Препарат	Доза и рекомендации по титрации	Максимальная доза	Побочные эффекты	Меры предосторожности	Примечания
Амтриптилин/Нортриптилин	10–25 мг на ночь, повышение каждые 4–7 дней до целевой дозы (100 мг на ночь)	150 мг/сут	Седативный эффект, сухость во рту, ортостатическая гипотензия, задержка мочи, прибавка веса, спутанность сознания, нечеткость зрения, тромбоцитопения	Суицидальный риск; осторожно при наличии сердечных заболеваний (высокие дозы более 100 мг связаны с повышенным риском внезапной коронарной смерти и аритмий); серотониновый синдром; глаукома	Уменьшение депрессии (дозы препарата для лечения болевого синдрома ниже, чем дозы для лечения депрессии)
Дулоксетин	30 мг 1 раз в день в течение недели, затем повышение дозы до 60 мг (однократно или разделить на 2 приема)	60 мг 2 раза в день	Слабость, тошнота, гипергидроз	Суицидальный риск; повышенный риск кровотечений (осторожно при совместном применении антикоагулянтов); синдром отмены с внезапной потерей сознания, серотониновым синдромом, печеночной недостаточностью	Лечение депрессии и тревожности в тех же дозах, что для лечения болевого синдрома; эффективен при миофасциальных болях
Габапентин	300 мг на ночь, повышение каждые 4–7 дней на 300 мг до целевой дозы (1800 мг/сут разделить на 3 приема), при необходимости повышение до 3600 мг/сут (дозу разделить на 3 приема)	3600 мг/сут (дозу разделить на 3 приема)	Седативный эффект, спутанность сознания, головокружение, отеки, периферические отеки, эйфория	Почечная недостаточность (необходима коррекция дозы); синдром отмены (судороги при внезапной отмене)	Уменьшение расстройств сна, тревожности, приливов; отсутствие значительных перекрестных взаимодействий с другими препаратами
Прегабалин	50 мг 3 раза в день или 75 мг 2 раза в день, через 4–7 дней повышение дозы до целевой (300 мг/сут); при необходимости повышение дозы до 600 мг/сут	600 мг/сут	Седативный эффект, спутанность сознания, головокружение, отеки, периферические отеки, эйфория	Почечная недостаточность (необходима коррекция дозы); психиатрические заболевания (риск эйфории); синдром отмены (судороги при внезапной отмене)	Уменьшение расстройств сна, фибромиалгии, тревожности; отсутствие значительных перекрестных взаимодействий с другими препаратами
Трамадол	50 мг каждые 4 ч, при необходимости повышение каждые 4–7 дней до максимальной дозы (100 мг 4 раза в сутки)	400 мг/сут	Тошнота, рвота, запоры, головокружение, судороги при дозе более 400 мг/сут	История лекарственной зависимости; седативный эффект; ограничения при вождении автомобиля; судороги; риск серотонинового синдрома при совместном назначении с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадринфина, трициклическими антидепрессантами	Быстрое начало аналгетического эффекта
Опиоиды (морфин)	15 мг препарата немедленного высвобождения перорально 3–4 раза в день; через 3–4 нед. перевод на препарат длительного действия в эквивалентной дозе. При необходимости продолжение приема препарата немедленного высвобождения	Не установлена	Запоры, тошнота, рвота, сонливость, спутанность сознания, головокружение, зуд	История лекарственной зависимости; ограничения при вождении автомобиля; привыкание; злоупотребление препаратом	Быстрое начало аналгетического эффекта
Препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты	600 мг 1 раз в день	–	Тошнота, сыпь	Гипополикемия	
Капсаицин, местно (0,075–0,75% крем)	Нанесение крема на болевые участки 4 раза в день	–	В местах нанесения крема: покраснение, жжение, боли	Не рекомендуется нанесение крема на лицо, слизистые, поврежденную кожу; при нанесении крема использовать перчатки	Нет системной токсичности
Пластыри с лидокаином (5%), местно	Использовать до 3-х пластырей одновременно на 12 ч ежедневно; пластырь можно разрезать до необходимых размеров	–	В местах наложения пластыря: жжение, покраснение	Не рекомендуется наложение пластырей на слизистые, поврежденную кожу	Низкий риск системной токсичности

Reviews проанализирована эффективность габапентина на основании 37 исследований приемлемого качества (5633 пациента). Анализ показал, что снижение интенсивности боли, как минимум, на 50% выявлено у 38% пациентов, что достоверно выше эффекта плацебо [18].

Габагамма® (габапентин) представляет собой структурный аналог гамма-аминомасляной кислоты и относится к антиэпилептическим препаратам.

Габагамма® хорошо переносится и крайне редко вызывает побочные реакции (в основном легкое головокружение и сонливость). Признаков серьезного взаимодействия габапентина с другими средствами не зарегистрировано. Однако следует воздержаться от его применения в сочетании с алкоголем, транквилизаторами, антигистаминными препаратами, барбитуратами, антиконвульсантами, снотворными, миорелаксантами, наркотиками. Сочетание габапентина с лидокаином или антидепрессантами усиливает его эффект. Концентрация препарата Габагамма® в плазме достигает пика через 2–3 ч после приема. Интервал дозирования не должен превышать 12 ч. Биодоступность составляет 60%. Прием пищи не влияет на фармакокинетику габапентина. Антациды снижают концентрацию габапентина в крови, поэтому его рекомендуется принимать не ранее чем через 2 ч после приема антацидов. Препарат выводится преимущественно почками и не метаболизируется в печени. При нарушении функции почек дозу препарата Габагамма® подбирают с учетом клиренса креатинина. У пожилых людей выведение его из организма замедляется, поэтому доза должна быть снижена. Известно, что габапентин выводится с грудным молоком, однако влияние его на организм ребенка не изучено. Сведений о тератогенности препарата нет. Схема применения габапентина при БДН приведена в таблице 2 [19].

**Опиоиды** связываются с опиоидными рецепторами на мембранах нервных клеток преимущественно центральной нервной системы, блокируя механизмы развития боли. Обезболивающая эффективность этих препаратов не вызывает сомнений, однако большое количество побочных эффектов ограничивает их применение в повседневной практике [19].

**Препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты** обладают сильным антиоксидантным действием: связывают свободные радикалы, восстанавливают внутриклеточный уровень глутатиона, повышают активность супероксиддисмутазы, снижают оксидативный стресс, улучшают проведение нервного импульса по нервному волокну [20]. Эффективность препаратов этой группы в комбинированном лечении диабетической нейропатии показана во многих исследованиях [21].

Тиогамма® (тиоктовая кислота) представляет собой эндогенный антиоксидант, который связывает свободные радикалы, в организме образуется при окислительном декарбоксии

**Таблица 2. Титрование дозы габапентина при лечении нейропатической боли**

Время приема препарата	Начало лечения (1-я неделя)			Титрование дозы (2-я неделя)			Поддерживающая доза
	1-й день	2-й день	3-й день	8–9-й дни	10–11-й дни	12–14-й дни	
Утро	–	–	300 мг	300 мг	300 мг	600 мг	600–1200 мг
День	–	300 мг	300 мг	300 мг	600 мг	600 мг	600–1200 мг
Вечер	300 мг	300 мг	300 мг	600 мг	600 мг	600 мг	600–1200 мг



# ТИОГАММА®

Тиоктовая кислота

## Эффективная защита и восстановление функций нервных клеток

- Оптимальная суточная доза (600 мг тиоктовой кислоты)
- Свобода выбора схемы терапии
- Благоприятный профиль безопасности: меньшее количество побочных эффектов\*
- Немецкое качество по разумной цене



\* В. В. Корпачев, М. И. Борщевская. Проблемы эндокринной патологии, 2006/1;  
Е. А. Ляшенко, О. С. Левин. Современная терапия в психиатрии и неврологии, 2014.  
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

лировании альфа-кетокислот. В качестве коэнзима митохондриальных мультиферментных комплексов участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот. Способствует снижению концентрации глюкозы в крови и увеличению гликогена в печени, а также преодолению инсулинорезистентности. Участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, стимулирует обмен холестерина, улучшает функцию печени. Оказывает гепатопротективное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое действие. Улучшает трофику нейронов. Использование меглуминовой соли тиоктовой кислоты в растворах для внутривенного введения (имеющей нейтральную реакцию) позволяет уменьшить выраженность побочных реакций.

В качестве вспомогательного средства в составе комплексной терапии БДН возможно использование препаратов витаминов группы В. Тиамин превращается в активный тиаминпирифосфат и в качестве кофермента включается в состав: пируватдекарбоксилазного, альфа-кетоглутаратдекарбоксилазного комплексов, которые участвуют в окислительном декарбоксилировании пировиноградной и альфа-кетоглутаровой кислот; транскетолазы – фермента пентозофосфатного шунта. Пиридоксин, поступая в организм, фосфорилируется, превращается в пиридоксаль-5-фосфат и входит в состав ферментов, осуществляющих декарбоксилирование, трансаминирование и рацемизацию аминокислот, а также ферментативное превращение серосодержащих и гидроксильных аминокислот. Таким образом, дополнительный прием этих препаратов усиливает терапевтическое влияние на окислительный стресс как один из основных факторов развития диабетической нейропатии.

Нейрогамма® представляет собой комбинированный препарат, содержащий 100 мг тиамина гидрохлорида (витамин В<sub>1</sub>) и 50 мг пиридоксина гидрохлорида (витамин В<sub>6</sub>). Он вводится внутривенно или внутримышечно в начале лечения по 1 мл ежедневно (1 ампула), для последующего лечения по 1–2 мл (1–2 ампулы) еженедельно.

#### Применение немедикаментозных методов лечения БДН

Немедикаментозные методы имеют вспомогательную роль в лечении БДН. Наиболее часто используются различные релаксационные техники, физическая и трудовая терапия, когнитивные/поведенческие стратегии (медитация, управляемое мышление), акупунктура, транскутанная электрическая стимуляция нервов [22–24].

Таким образом, несмотря на многообразие методов лечения болевой диабетической нейропатии, основными в настоящее время являются: оптимизация контроля гликемии и применение лекарственных препаратов (главным образом блокаторов кальциевых каналов (Габагамма® (габапентин)), ингибиторов обратного захвата серотонина и норэпинефрина). В комбинированном лечении диабетической нейропатии важную роль играет применение препаратов альфа-липоевой кислоты (Тиогамма® (тиоктовая кислота)), витаминов группы В (Нейрогамма®), которые благодаря комплексному фармакологическому действию способствуют клиническому регрессу основных проявлений нейропатии.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.pmj.ru>

## Виды и распространенность психических расстройств у больных акромегалией

Профессор Е.Г. Старостина<sup>1</sup>, профессор А.Е. Бобров<sup>2</sup>, М.М. Александрова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

<sup>2</sup>ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, Москва

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

### РЕЗЮМЕ

Психические расстройства (ПР) часто отмечаются у больных с аденомами гипофиза, однако данные об их частоте и структуре у больных акромегалией скудны и противоречивы.

**Цель:** изучить виды и распространенность ПР в репрезентативной выборке больных акромегалией.

**Материал и методы:** в данное исследование поперечного типа было последовательно набрано 115 пациентов с акромегалией (95 женщин и 20 мужчин от 21 года до 78 лет), составлявших 71,5% от всех больных акромегалией в регистре Московской области. Диагноз «акромегалия/соматотропинома» подтверждали в соответствии с текущими клиническими рекомендациями на основании лабораторных данных (уровень СТГ, ИРФ-1 в сыворотке) и МРТ гипофиза. Все больные были консультированы психиатром, диагнозы ПР ставили по критериям МКБ-10 с помощью структурированного психиатрического интервью CIDI. Также применялись краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) и шкала самоотчета для выявления гипоманиакальных состояний в анамнезе – HCL-32.

**Результаты:** ПР выявлены у 79,1% обследуемых. Аффективные расстройства отмечались у 53% больных, из них расстройства биполярного спектра – у 35,7%, органические ПР диагностированы у 46,1%, расстройства шизофренического спектра – у 5,2%. Прослеживалась зависимость органических ПР от возраста больных и числа сопутствующих соматических заболеваний. Частота невротических, тревожных и стрессовых расстройств была ниже, чем обычно для пациентов с хроническими соматическими заболеваниями.

**Выводы:** подавляющее большинство больных акромегалией имеют ПР, виды и частота которых уникальны для данного заболевания. Показатели распространенности расстройств биполярного и шизофренического спектра во много раз превышают популяционные, что позволяет предполагать участие дофаминергических структур ЦНС как потенциального общего нарушения при акромегалии и данных видах психических болезней.

**Ключевые слова:** акромегалия, психоэндокринология, биполярное аффективное расстройство, шизофрения, органические психические расстройства.  
**Для цитирования:** Старостина Е.Г., Бобров А.Е., Александрова М.М. Виды и распространенность психических расстройств у больных акромегалией // РМЖ. 2017. № 1. С. 18–23.

## ABSTRACT

### Types and prevalence of mental disorders in patients with acromegaly

Starostina E.G.<sup>1</sup>, Bobrov A.E.<sup>2</sup>, Alexandrova M.M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow

<sup>2</sup> Federal Medical Research Center of psychiatry and narcology named after V.P. Serbsky, Moscow

<sup>3</sup> Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

*Mental disorders are frequently seen in patients with pituitary adenomas; however, data on their types and prevalence in patients with acromegaly are scarce and controversial.*

**Aim:** to study types and prevalence rates of mental disorders in a representative sample of patients with acromegaly.

**Methods:** One hundred and fifteen (115) patients with acromegaly (95 female and 20 male, aged from 21 to 78) that represented 71,5% of the Registry on acromegaly in the Moscow region, were consecutively recruited into this cross-sectional study we consecutively recruited. The diagnosis of acromegaly / somatotropinoma was confirmed according to the current guidelines based on laboratory data (serum growth hormone and insulin-like growth factor 1) and brain MRI. All patients were seen by a psychiatrist; mental disorders were diagnosed with ICD-10 criteria using a structured psychiatric interview (CID-I). Additionally, Mini-Mental State Examination scale and Hypomania-Checklist (HCL-32) were used.

**Results:** Mental disorders were diagnosed in 79,1% of patients. Affective disorders were found in 53% of patients, with bipolar spectrum disorders in 35,7%. Organic mental disorders were identified in 46,1%, schizophrenia spectrum disorders, in 5,2%. There was an association between organic mental disorders and patient's age and number of somatic comorbidities. Prevalence of neurotic, anxiety and stress disorders was lower than is commonly seen in patients with chronic somatic diseases.

**Conclusion:** The vast majority of patients with acromegaly have mental disorders, with their types and prevalence being unique for this disease. Prevalence rates of bipolar and schizophrenic spectrum disorders are manifold higher than those in the population, that suggests that dopaminergic transmission in the CNS might contribute as a potential common abnormality in acromegaly and these categories of mental disease.

**Key words:** acromegaly, psychoendocrinology, bipolar disorder, schizophrenia, organic mental disorder.

**For citation:** Starostina E.G., Bobrov A.E., Alexandrova M.M. Types and prevalence of mental disorders in patients with acromegaly // RMJ. 2017. № 1. P. 18–23.

**А**кромегалия – относительно редкая патология с распространенностью от 30 до 100 случаев на 1 млн человек, медико-социальное значение которой обусловлено тяжестью течения и высокой смертностью, до 10 раз превышающей популяционную [1]. Проблемы коморбидности эндокринопатий и психических расстройств (ПР) привлекают внимание исследователей в связи с рядом возможных общих патогенетических механизмов, сложностью дифференциальной диагностики соматических симптомов ПР и эндокринных заболеваний, влиянием ПР на эффективность лечения основного эндокринного заболевания [2–5].

Состояние психической сферы у больных акромегалией изучено плохо. Ранние работы указывали на относительно частое наличие ПР у больных акромегалией [6–8], однако их сложно интерпретировать ввиду недостаточной верификации диагноза акромегалии, не указанного или малого числа обследованных больных, отсутствия единого методологического подхода к систематизации нозологических форм. В последующем появлялись единичные, причем весьма противоречивые публикации о состоянии психической сферы при акромегалии. Если одни авторы приходили к заключению, что у больных акромегалией частота ПР не повышена [9], то другие, напротив, указывали на высокую распространенность различных психопатологических изменений, включая патологию личности и некоторые когнитивные нарушения [10–13]. В подавляющем большинстве этих работ психический статус оценивался лишь с помощью шкал и опросников, а клинические диагнозы ПР не устанавливались и не анализировались. Лишь одно исследование Sievers et al. [14] включало диагностику ПР по результатам структурированного клинико-психиатрического интервью и содержало анализ именно нозологических

форм ПР у 81 больного акромегалией в сравнении с таковыми у больных с другими соматическими заболеваниями и с популяционной выборкой здоровых людей, хотя в публикации авторы ограничились представлением данных лишь о расстройствах настроения. Было установлено, что у больных акромегалией частота ПР на протяжении жизни значимо выше, чем у больных другими хроническими соматическими заболеваниями (соответственно 34,6% и 21,4%; отношение шансов (ОШ) 2,0; 95% ДИ 1,2–3,2) и у соматически здоровых лиц (11,1%; ОШ 4,4; 95% ДИ 2,3–8,7). Среди выявленных ПР преобладали большая депрессия и дистимия (более мягкий вариант длительно протекающей депрессии); анамнестические данные указывали на то, что они начинались в то время, когда в организме больного предположительно уже имелся повышенный уровень соматотропного гормона (СТГ). Интересно, что в литературе описано также около 10 казуистических случаев сочетания акромегалии и расстройств шизофренического спектра [15–21]; остается неясным, существует ли в действительности ассоциация между двумя этими группами заболеваний или же к развитию СТГ-секретирующей опухоли гипофиза предрасполагает длительное применение нейролептиков, влияющих на систему дофамина в ЦНС.

Таким образом, психическая сфера больных акромегалией изучена недостаточно, а имеющиеся данные противоречивы. Между тем исследование этого вопроса представляется актуальным уже потому, что доклинические исследования указывают на возможное влияние СТГ и инсулиноподобного ростового фактора 1 (ИРФ-1) на функционирование и развитие головного мозга, включая дифференцировку клеток, подавление их апоптоза, медиаторное воздействие на разные фазы жизненного цикла нейронов и

модуляцию иммунного ответа [22, 23]. Рецепторы к СТГ найдены в различных участках головного мозга, не относящихся к классической оси СТГ – ИРФ-1 (гиппокамп, путамен и др.) [24]. Некоторые из этих анатомических структур ЦНС играют важную роль в когнитивном функционировании и, имея нейрональные связи с лимбической системой и лобной долей, могут влиять на психический статус и личностные особенности пациентов.

**Цель нашего исследования:** установление видов и распространенности ПР в сплошной выборке больных акромегалией и анализ ассоциации ПР с некоторыми клинико-лабораторными характеристиками этого эндокринного заболевания.

### Материал и методы

В данное исследование поперечного типа последовательно набирали всех больных, находившихся в отделении эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с диагнозом «акромегалия», верифицированным в соответствии с существующим алгоритмом [1]. Единственным критерием исключения из исследования был отказ больного от психиатрического обследования (1 человек).

В исследование вошли в общей сложности 115 пациентов (95 женщин и 20 мужчин) в возрасте  $55,1 \pm 13,1$  года (от 21 года до 78 лет). Все больные проходили обследование по клиническому стандарту, включая определение уровня СТГ и ИРФ-1 (гормональные исследования выполнялись иммуноферментным методом на анализаторе Immulite 2000, Diagnostic Products Corporation, США), а также МРТ гипофиза с контрастным усилением. У 33 больных имелась микроаденома, у 81 – макроаденома гипофиза; у 1 пациента аденома на МРТ не визуализировалась. 32 пациента из обследованных ранее не получали лечение по поводу акромегалии, а 83 пациента в период исследования продолжали или уже завершили лечение. Из них 75 больных получали медикаментозную терапию (только аналогами соматостатина – 54, только агонистами дофамина – 13, комбинированную – 8), а на момент обследования (в течение последнего месяца) активную медикаментозную терапию получали 52 пациента. Хирургическое лечение, преимущественно в виде транссфеноидальной аденомэктомии гипофиза, ранее было выполнено 39 больным, лучевое лечение – 14. Общее число больных на разных видах лечения превышает 115, т. к. многие получали 2 и более вида лечения. К моменту обследования 27 (23,5%) человек имели контролируемую и 88 (76,5%) – неконтролируемую фазу акромегалии.

У подавляющего большинства больных акромегалией имелось одно и более сопутствующих соматических заболеваний (табл. 1).

Все больные были консультированы психиатром, который ставил диагнозы ПР по критериям МКБ-10 [25] с использованием валидизированной на русском языке Международной схемы диагностической беседы с больным (CID-I) [26]. Для углубленной оценки некоторых ПР использовались Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) и опросник самоотчета для выявления гипоманиакальных состояний в анамнезе HCL-32 [27]. Указанные методики позволяют оценивать не только текущий психический статус, но и ПР на протяжении жизни.

**Статистический анализ.** Полученные данные обрабатывали методами описательной статистики с расчетом

среднего значения и стандартного отклонения или медианы и интерквартильного диапазона (в зависимости от типа распределения данных). Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью t-критерия и критерия Манна – Уитни (в зависимости от типа распределения данных), а также теста хи-квадрат и точного теста Фишера при сравнении частот. За уровень статистической значимости принимали значение ошибки I рода альфа, равное 0,05.

### Результаты

Все больные акромегалией в Московской области включаются в регистр больных акромегалией [28] и в обязательном порядке проходят обследование и лечение в отделении терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». Мы оценили психический статус у всех пациентов с акромегалией, находившихся на лечении в отделении кроме 1 случая отказа от обследования психиатра (сплошная выборка). На момент завершения набора 115 пациентов представляли собой большую часть регистра больных акромегалией (71,5%); по возрасту и по гендерному соотношению исследуемая группа подобна регистру больных акромегалией, что позволяет говорить о репрезентативности выборки. Этим она принципиально отличается от серии больных в упомянутом выше и считавшемся до последнего времени наиболее информативным исследовании Sievers et al. [14]. Эти авторы пригласили на психиатрическое обследование 145 больных акромегалией, которые за последние 6 лет лечились в двух крупных клиниках Мюнхена, однако согласились на обследование всего 56% пациентов; таким образом, выборка немецких авторов не была ни сплошной, ни репрезентативной.

Результаты клинико-психопатологического обследования больных акромегалией приведены в табл. 2. У подавляющего большинства больных акромегалией – 91 из 115 (79,1%) – были выявлены ПР. В таблице представлены ре-

**Таблица 1. Сопутствующие соматические заболевания у больных акромегалией (в порядке убывания частоты)**

Заболевания	N (%)
Артериальная гипертензия*	81 (70,4%)
Болезни щитовидной железы (в подавляющем большинстве случаев – (много)узловой эутиреоидный зоб)	79 (68,7%)
Болезни желудочно-кишечного тракта	74 (64,3%)
Дислипидемия*	71 (61,7%)
Доброкачественные новообразования, включая полипы и папилломы	54 (47,0%)
Сахарный диабет 2-го типа*	48 (41,7%)
Болезни почек*	41 (35,7%)
Болезни печени*	34 (29,6%)
Ишемическая болезнь сердца	25 (21,7%)
Болезни суставов	23 (20,0%)
Болезни нервной системы*	18 (15,7%)
Гипофизарная недостаточность (послеоперационная)*	15 (13,0%)
Хроническая сердечная недостаточность*	14 (12,2%)
Злокачественные новообразования	11 (9,6%)
Бронхиальная астма*	1 (0,9%)

\*Заболевания, которые могут вносить вклад в патогенез органических ПР.

зультаты двух типов анализа частоты ПР. В крайней правой колонке дана суммарная распространенность каждого вида ПР. Однако у многих больных акромегалией было более одного диагноза, т. е. имелась психиатрическая коморбидность. Так, у 37 больных было диагностировано по 2 разных ПР, у 7 – по 3, еще у 10 – по 4 и более. В такой ситуации принято выделять ведущий диагноз, который в наибольшей степени определяет состояние психической сферы конкретного пациента, имеет наиболее выраженные клинические проявления, или связанные с ними нарушения функционирования, или в наибольшей степени влияет на прогноз.

Как по суммарной распространенности, так и в качестве ведущего ПР у больных акромегалией чаще всего выявлялись патологии аффективного спектра (син.: расстройства настроения) (43,5%). Наиболее распространенными из них были различные варианты биполярного аффективного расстройства (БАР). Классическим БАР I типа с чередованием маниакальных и депрессивных фаз страдали 3 пациента, диагноз «БАР II типа» установлен у 11 пациентов [29], БАР II типа характеризуется чередованием депрессивных фаз с гипоманиакальными (т. е. не достигающими выраженности мании). Депрессии при этом чаще нетяжелые, но затяжные, а в клинической картине гипоманиакальных состояний преобладает стойкое благодушие, завышенная самооценка, необоснованный оптимизм, укорочение сна, повышенная активность, гневливость, импульсивность и усиление либидо.

Помимо БАР, в общую группу расстройств биполярного спектра (РБС) были отнесены циклотимии и ряд расстройств, вошедших в категорию «другие биполярные расстройства». У большинства из последних, наряду с хроническими гипоманиакальными состояниями в анамнезе, возникали эпизоды клинически очерченной депрессии, как правило, неглубокой и атипичной, что позволяло отнести эти случаи к БАР IV типа [29].

Различий в частоте выявления РБС у больных с активной и контролируемой фазами акромегалии не выявлено. Уровни СТГ и ИРФ-1 у больных с РБС и без РБС также не различались. Какие-либо ассоциации между РБС и различными экзогенными факторами и биологическими характеристиками пациентов отсутствовали.

Таким образом, суммарная распространенность РБС у больных акромегалией составила 33,7%, что в разы превышает популяционные показатели, которые характеризуются большим разбросом, но в среднем составляют 2–3% [30]. Частота РБС в нашем исследовании также существенно превышает таковую у больных акромегалией в упоминавшейся выше наиболее крупной работе Sievers et al. [14]. Хотя немецкие авторы выявили достаточно высокую частоту аффективных расстройств при акромегалии (от 21,0% – текущая частота до 34,6% – прижизненная частота), она была обусловлена в основном увеличением частоты депрессий, а не РБС. Подобное расхождение можно объяснить тем, что в дополнение к международной схеме диагностической беседы с больным CIDI [26], которую использовали и мы, и Sievers et al. и которая недостаточно чувствительна для выявления гипомании, циклотимии и гипертимии, мы применяли шкалу HCL-32 для оценки гипоманий в анамнезе. Это позволило нам выявить случаи БАР II и IV типа, которые в исследовании Sievers et al. могли быть не идентифицированы или отнесены к депрессиям.

Механизм потенциальной ассоциации РБС и акромегалии остается неясным. По данным литературы, у больных БАР без акромегалии уровни ИРФ-1 (но не СТГ) в сыворотке значимо выше, чем у здоровых лиц, причем высокие концентрации ИРФ-1 отмечаются у 32% больных БАР [31]. Повышение ИРФ-1 в сыворотке при БАР, которое сохранялось даже после лечения расстройства, подтверждено в последнем метаанализе Tu et al. [32]. В нашем исследовании уровни ИРФ-1 у больных акромегалией с РБС не превышали таковые у больных акромегалией без РБС, но это можно объяснить тем, что: 1) ИРФ-1 так или иначе повышен как лабораторный симптом акромегалии, и на этом фоне его потенциальное повышение, обусловленное БАР, выявлять проблематично; 2) в исследовании мы определяли уровень ИРФ-1 однократно на момент психиатрического обследования и не имели данных об этом показателе на момент дебюта РБС. В любом случае роль ИРФ-1 как возможного нейромедиатора РБС нуждается в дальнейшем

**Таблица 2. Распределение диагнозов психических расстройств у больных акромегалией**

Психические расстройства (коды по МКБ-10)	Распространенность	
	как ведущего психиатрического диагноза	суммарная
	N (%)*	N (%)*
<b>Органические психические расстройства (F0)</b>	19 (16,6%)	53(46,1%)
Мягкое когнитивное расстройство	8 (7,0%)	25 (21,7%)
Органическое эмоционально лабильное расстройство	8 (7,0%)	23 (20,0%)
Органическое расстройство личности	1 (0,9%)	3 (2,6%)
Деменция	2 (1,7%)	2 (1,7%)
<b>Алкогольная зависимость (F1)</b>	-	5 (4,3%)
<b>Расстройства шизофренического спектра (F2)</b>	6 (5,2%)	6 (5,2%)
Хроническое бредовое расстройство	2 (1,7%)	2 (1,7%)
Шизоаффективное расстройство	2 (1,7%)	2 (1,7%)
Шизофрения	1 (0,9%)	1 (0,9%)
Шизотипическое расстройство	1 (0,9%)	1 (0,9%)
<b>Аффективные расстройства (F3)</b>	50 (43,5%)	61 (53,0%)
Биполярное аффективное расстройство	14 (12,2%)	14 (12,2%)
Другое биполярное аффективное расстройство	22 (19,1%)	29 (25,2%)
Циклотимия	3 (2,6%)	7 (6,1%)
Депрессивный эпизод	7 (6,1%)	7 (6,1%)
Рекуррентная депрессия	3 (2,6%)	3 (2,6%)
Дистимия	1 (0,9%)	2 (1,7%)
<b>Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (F4)</b>	15 (13,0%)	22 (19,1%)
Генерализованное тревожное расстройство	10 (8,7%)	10 (8,7%)
Специфические (изолированные) фобии	2 (1,7%)	6 (5,2%)
Расстройство адаптации	-	3 (2,6%)
Паническое расстройство	1 (0,9%)	1 (0,9%)
Тревожно-депрессивное расстройство	1 (0,9%)	1 (0,9%)
Соматоформное расстройство	1 (0,9%)	1 (0,9%)
<b>Расстройства личности (F6)</b>	2 (1,7%)	8 (7,0%)
<b>Психических расстройств нет</b>	24 (20,9%)	24 (20,9%)

\*Проценты рассчитывались относительно общего количества больных акромегалией (n=115).

изучении; он может оказаться маркером как акромегалии, так и РБС. Подчеркнем, что, судя по данным анамнеза, у многих наших больных РБС предшествовали задолго до манифестации акромегалии, и не исключено, что в будущем появятся новые данные, доказывающие роль РБС как потенциальных триггеров субтипов акромегалии.

Можно предположить, что высокая частота аффективных расстройств связана с механическим воздействием соматотропиномы как таковой на лимбическую область и глубокие отделы префронтальной коры с последующим изменением настроения, поведения и личностного реагирования [33]. В таком случае у больных с макроаденомами указанные нарушения должны были быть выражены в большей степени, чем у больных с микроаденомами, но проведенное нами предварительное сравнение ПР у больных с микро- и макросоматотропиномами не выявило разницы в их видах и частоте встречаемости.

Второе место по частоте среди ведущих диагнозов занимали органические ПР (ОПР) (46,1% суммарно и 16,6% как ведущие). В структуре их клинической картины важное место занимали признаки психоорганического синдрома, клиническая картина которого складывается из когнитивных, эмоциональных и астенических нарушений. Объективно подтвержденные нарушения памяти отмечались у подавляющего большинства пациентов с ОПР (92,3% случаев). При этом лишь у 2-х больных акромегалией они достигали степени легкой деменции (сосудистого и смешанного типа). У остальных больных когнитивная дисфункция выражалась в легких или умеренных нарушениях внимания, абстрактного мышления, счета, зрительно-пространственной координации. Кроме того, в клинической картине ОПР присутствовали симптомы психической утомляемости, эмоциональной лабильности и «неудержания эмоций» (у 66% – плаксивость, раздражительность, быстрая смена настроения, у 62,6% – выраженная эксплозивность), а также психовегетативная симптоматика.

Выявленная высокая частота ОПР (46,1%) значительно превышает среднюю частоту непсихотических ОПР у больных соматических стационаров (34,4%;  $p=0,014$ ) [34] и частоту ОПР у стационарных больных сахарным диабетом 2-го типа (29%;  $p=0,003$ ) [35]. Может ли более высокая частота органического поражения головного мозга у больных акромегалией быть связана непосредственно с повышенным уровнем СТГ или ИРФ-1? Для ответа на этот вопрос мы сравнили частоту ОПР у больных с контролируемой и неконтролируемой фазой акромегалии (табл. 3) и не получили статистически значимой разницы ни для суммарной частоты ОПР, ни для частоты ОПР как ведущих диагнозов. Не было выявлено и разницы в уровне СТГ и ИРФ-1 у больных с ОПР и без ОПР.

Таким образом, сама по себе гиперсекреция СТГ и высокие уровни ИРФ-1 не были ассоциированы с наличием ОПР у больных акромегалией, хотя поперечный характер исследования и сопоставление диагнозов со значениями гормонов только в одной временной точке не позволяют полностью исключить эту связь. С другой стороны, оказалось, что больные с ОПР были старше, чем пациенты без ОПР ( $62,4 \pm 10,5$  и  $50,1 \pm 13,0$  года соответственно;  $p < 0,05$ ) и имели большее количество сопутствующих соматических заболеваний, включая те, которые могут вносить вклад в патогенез ОПР (соответственно  $7,5 \pm 2,4$  и  $6,0 \pm 3,0$  нозологий;  $p=0,001$ ). Следовательно, можно предположить, что основная причина развития ОПР у больных ак-

ромегалией – сопутствующие соматические заболевания, в частности цереброваскулярная болезнь, дислипидемия и артериальная гипертензия, частота которых при акромегалии очень высока (см. табл. 3). Это предположение, несомненно, нуждается в дальнейших доказательствах.

Наконец, чрезвычайно интересной представляется выявленная в нашем исследовании высокая частота расстройств шизофренического спектра у больных акромегалией – 5,2% (см. табл. 2), что в 4–10 раз превышает популяционную частоту, равную 0,5–2% [36, 37]. До настоящего времени в литературе описывались изолированные случаи сочетания акромегалии с шизофренией; скрининг сплошных выборок больных акромегалией по этому вопросу не проводился. В работе Sievers et al. [14] частота шизофрении также не описана, возможно, потому, что обследованная группа была недостаточно велика для выявления редко встречающихся шизофренических расстройств; кроме того, выборка в работах этих авторов не была сплошной, это означает, в частности, что больные психозами могли из нее выпасть, не отозвавшись на приглашение участвовать в исследовании.

Мы полагаем, что высокая частота расстройств шизофренического круга у больных акромегалией не случайна. Для шизофрении характерны определенные структурные изменения в ЦНС и нарушения дофаминовой нейротрансмиссии, такие как усиление синтеза и высвобождения дофамина, повышение базальной концентрации дофамина в синапсах [38]. Препаратами первой линии для лечения шизофрении являются нейролептики, блокирующие D2-рецепторы дофамина [39]. На фоне применения нейролептиков описано образование опухолей гипофиза [40]. В подавляющем большинстве случаев это пролактиномы, но есть сообщения и о развитии даже соматотропиномы с клиникой акромегалии на фоне лечения ризперидоном [21]. Напротив, препараты – агонисты дофамина, например бромкриптин, при назначении их больным акромегалией и шизофренией могут провоцировать обострение шизофрении [41]. Селективный агонист дофамина каберголин подавляет секрецию СТГ, приводя к нормализации уровней ИРФ-1 примерно у трети больных акромегалией [42]. Все эти факты, вместе взятые, позволяют предположить, что ассоциация между расстройствами шизофренического спектра и акромегалией обусловлена несколькими патофизиологическими дофаминергическими механизмами, которые лежат в основе шизофрении (а может быть, связаны и с ее фармакотерапией) и одновременно могут участвовать в развитии соматотропиномы. Следует подчеркнуть, что среди обследованных нами больных акромегалией с расстройствами шизофренического типа во всех случаях первым дебютировало ПР, а нейролептики ранее получала лишь одна пациентка. В связи с этим нам представляется более веро-

**Таблица 3. Частота органических психических расстройств в зависимости от фазы акромегалии и уровня ИРФ-1**

Частота органических психических расстройств	Фаза акромегалии		p
	контролируемая (n=27)	неконтролируемая (n=88)	
Суммарная	40,7%	47,7%	0,524
Как ведущих диагнозов	11,1%	17,0%	0,3424

ятым, что механизм данной ассоциации больше обусловлен заболеванием, чем применением нейролептиков.

Что касается последней группы ПР – невротических, тревожных и связанных со стрессом, то, как и Sievers et al. [14], мы показали, что их распространенность у больных акромегалией невелика. Частота встречаемости генерализованного тревожного расстройства, фобий, панического и соматоформных расстройств существенно меньше, чем у пациентов с другими хроническими соматическими заболеваниями [35, 43]. Одно из возможных объяснений этому феномену заключается в том, что невротические расстройства у больных акромегалией отходят на второй план ввиду наличия у них ПР более глубокого регистра – биполярных, органических, шизофренических.

Таким образом, на сегодня проведенное нами исследование является первым в мире сплошным скринингом на ПР у больных акромегалией, проведенным к тому же в самой большой и репрезентативной группе больных. Используемые в нем клинико-психопатологические и шкальные методы позволили надежно верифицировать диагнозы и оценить пожизненную распространенность ПР у больных акромегалией. Удалось показать не только высокую частоту ПР (79,1%), но и их весьма специфический спектр у этих больных, с многократным превышением популяционных показателей распространенности расстройств биполярного спектра и шизофрении, а также высокой частотой органических ПР. И если частоту последних еще можно объяснить, например, выраженной соматической полиморбидностью, то объяснение ассоциации акромегалии с РБС и шизофренией и шизофреноподобными состояниями следует искать в общности некоторых патофизиологических механизмов, относящихся к дофаминовой нейротрансмиссии и влиянию ИРФ-1 на соответствующие структуры ЦНС. Можно с уверенностью полагать, что высокая коморбидность акромегалии с указанными типами ПР связана именно с конкретными биохимическими изменениями в ЦНС, а не с механическим действием опухоли как таковой. Так, при другом типе опухолей гипофиза – пролактиномах – частота сопутствующих психических нарушений столь же высока (77%), однако спектр их совершенно иной, чем при соматотропиномах. При пролактиномах преобладают невротические (в частности, соматоформные) расстройства (55%), за ними следуют аффективные (19,4%), причем в основном монополярные депрессии, и, наконец, только 2,7% БАР (не выше популяционной частоты); расстройств шизофренического спектра не выявлено совсем [2]. Литературные данные по кортикотропиномам (болезнь Иценко – Кушинга) ограничены, но в большинстве своем указывают на наиболее высокую частоту монополярных затяжных депрессий у этих больных [44].

Большая распространенность и уникальный спектр ПР при акромегалии позволяют считать психические нарушения еще одним видом ассоциированных с акромегалией заболеваний, наряду с сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом и повышенным риском опухолей. Несмотря на высокую распространенность ПР у обследованных нами больных акромегалией, только 8 (7,0%) из них ранее обращались к психиатру или психотерапевту и лишь 6 (5,2%) когда-либо получали терапию психофармакологическими препаратами. Такой разрыв между потребностью в психиатрической помощи и реальным ее оказанием диктует насущную необходимость введения консультирования психиатром в алгоритм стандартного обследования всех больных акромегалией.

## Выводы

1. При сплошном клинико-психопатологическом скрининге репрезентативной группы больных акромегалией психические расстройства диагностированы у 79,1% больных (пожизненная распространенность), причем более чем у трети пациентов имелось более одного коморбидного психического расстройства.

2. Наиболее распространенными были расстройства биполярного спектра (35,7% больных акромегалией), что существенно превышает аналогичный показатель в популяции.

3. Распространенность расстройств шизофренического круга (5,2%) у больных акромегалией также многократно превышает популяционную, что может быть обусловлено заинтересованностью дофаминергических структур в патогенезе акромегалии и психозов.

4. Органические психические расстройства (46,1%) не являются специфическими для больных акромегалией, но обнаруживаются у них чаще, чем у пациентов с другими хроническими соматическими заболеваниями, что обусловлено наличием у больных акромегалией многочисленных сопутствующих заболеваний.

5. Высокая распространенность и своеобразный спектр психических расстройств при акромегалии вместе с наличием ряда потенциальных общих патогенетических механизмов позволяют считать психические болезни еще одной группой заболеваний, ассоциированных с акромегалией.

## Литература

1. Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии // Проблемы эндокринологии. 2013. № 6. С. 4–18 [Dedov I.I., Molitvoslova N.N., Rozhinskaja L.Ja., Mel'nichenko G.A. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po klinike, diagnostike, differencial'noj diagnostike i metodam lechenija akromegalii // Problemy jendokrinologii. 2013. № 6. S. 4–18 (in Russian)].
2. Бобров А.Е., Мельниченко Г.А., Пятницкий Н.Ю., Бондаренко М.Г. Особенности психических состояний у больных с первичной гиперпролактинемией // Проблемы эндокринологии. 1995. 41(2). С. 22–25 [Bobrov A.E., Mel'nichenko G.A., Pjatnickij N.Ju., Bondarenko M.G. Osobennosti psihicheskikh sostojanij u bol'nyh s pervichnoj giperprolaktinemiej // Problemy jendokrinologii. 1995. T. 41(2). S. 22–25 (in Russian)].
3. Старостина Е.Г. Сахарный диабет и психические расстройства // Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство. 2011. С. 574–605 [Starostina E.G. Saharnyj diabet i psihicheskie rasstrojstva // Saharnyj diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika / pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoje. M.: Medicinskoje informacionnoje agentstvo. 2011. S. 574–605 (in Russian)].
4. Старостина Е.Г. Психологические особенности и психические расстройства у лиц с морбидным ожирением // Морбидное ожирение / под ред. акад. РАН И.И. Дедова. М.: Медицинское информационное агентство. 2014. С. 230–259 [Starostina E.G. Psihologicheskie osobennosti i psihicheskie rasstrojstva u lic s morbidnym ozhireniem // Morbidnoje ozhirenie / pod red. akad. RAN I.I. Dedova. M.: Medicinskoje informacionnoje agentstvo. 2014. S. 230–259 (in Russian)].
5. Fornaro M., Iovieno N., Clementi N., Boscaro M., Paggi F., Balercia G., Fava M., Papakostas G.I. Diagnosis of co-morbid axis-I psychiatric disorders among women with newly diagnosed, untreated endocrine disorders // World J Biol Psychiatry. 2010. Vol. 11(8). P. 991–996.
6. Bleuler M. Endokrinologische Psychiatrie // Thieme 1954. 498 s.
7. Blickenstorfer E. Genealogy and psychopathology of 51 acromegaly patients // Acta Endocrinol (Copenh). 1953. Vol. 13(2). P. 123–137.
8. Орловская Д.Д. Общая характеристика психических расстройств при эндокринопатиях // Руководство по психиатрии. Т. 2 / под ред. А.В. Снежневского. М.: Медицина. 1983. Т. 2. С. 177–181 [Orlovskaja D.D. Obshhaja harakteristika psihicheskikh rasstrojstv pri jendokrinopatijah // Rukovodstvo po psihiatrii. T. 2 / pod red. A.V. Snezhnevskogo M.: Medicina. 1983. T. 2. S. 177–181 (in Russian)].
9. Abed R.T., Clark J., Elbadawy M.H., Cliffe M.J. Psychiatric morbidity in acromegaly // Acta Psychiatrica Scandinavica. 1987. Vol. 75(6). P. 635–639.
10. Richert S., Strauss A., Fahlbusch R., Oeckler R., von Werder K. Psychopathologic symptoms and personality traits in patients with floridacromegaly // Schweiz Arch Neurol Psychiatr. 1987. Vol. 138(3). P. 61–86.
11. Pantanetti P., Sonino N., Arnaldi G., Boscaro M. Self image and quality of life in acromegaly // Pituitary. 2002. Vol. 5(1). P. 17–19.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Саркопеническое ожирение

Профессор И.В. Мисникова, к.м.н. Ю.А. Ковалева, Н.А. Климина

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

## РЕЗЮМЕ

Саркопеническое ожирение характеризуется значительным снижением мышечной массы, силы и функциональных возможностей мышц вследствие накопления жировой ткани и замещения мышечных клеток жировыми. Этот процесс развивается как у мужчин, так и у женщин преимущественно в старшей возрастной группе и прогрессирует с возрастом. Саркопения усугубляет естественные процессы старения и приводит к развитию различных осложнений и прогрессированию хронических заболеваний, увеличивая риск фатального исхода. По данным различных эпидемиологических исследований, распространенность саркопенического ожирения колеблется от 4 до 84% у мужчин и от 4 до 94% у женщин. На сегодняшний день однозначных критериев диагностики саркопении не существует. Европейской рабочей группой по саркопении у пожилых пациентов (EW GSOP, 2009) разработан диагностический алгоритм, включающий оценку силы, массы и функциональных возможностей мышц. Ряд исследований позволили выявить факторы риска развития и прогрессирования саркопенического ожирения, а также оценить возможные патогенетические механизмы его развития. На основании полученных данных разработан комплекс мероприятий для профилактики и лечения заболевания, включающий диету и двигательный режим. Активно ведется разработка новых лекарственных препаратов, способных предотвратить процессы старения мышечной ткани и снижения мышечной силы и функциональной активности.

**Ключевые слова:** саркопеническое ожирение, саркопения, старение, снижение мышечной массы, диагностика саркопении.

**Для цитирования:** Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Климина Н.А. Саркопеническое ожирение // РМЖ. 2017. № 1. С. 24–29.

## ABSTRACT

Sarcopenic obesity

Misnikova I.V., Kovaleva Yu.A., Klimina N.A.

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow

Sarcopenic obesity is characterized by significant decrease in muscle mass, strength, and functionality due to the fat accumulation and substitution of muscle fibers by fat. This condition affects both elderly men and women and progresses with age. Sarcopenia worsens natural ageing and results in various complications and chronic disorder progression thus increasing the risk of death. Several epidemiological studies demonstrate that the occurrence of sarcopenic obesity ranges from 4% to 84% in men and from 4% to 94% in women. Currently, no firm diagnostic criteria for sarcopenia exist. The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) developed a diagnostic algorithm which includes the assessment of muscle strength, mass, and functionality. Several studies revealed risk factors for the development and progression of sarcopenic obesity as well as analyzed potential pathogenic mechanisms to cause this disease. A complex of preventive and therapeutic measures for sarcopenic obesity which includes diet and exercises was developed based on these findings. In addition, novel therapeutic agents which prevent muscle tissue ageing and muscle strength and functionality decrease are developed.

**Key words:** sarcopenic obesity, sarcopenia, ageing, muscle mass decrease, diagnosis of sarcopenia.

**For citation:** Misnikova I.V., Kovaleva Yu.A., Klimina N.A. Sarcopenic obesity // RMJ. 2017. № 2. 1. 24–29.

Саркопения является атрофическим дегенеративным изменением скелетных мышц, приводящим к потере их силы и объема. Этот процесс ассоциирован со старением, но встречается при некоторых заболеваниях и в молодом возрасте. Саркопения достаточно редко диагностируется, несмотря на то что вносит существенный вклад в повышение риска инвалидизации, смертности, особенно в старшей возрастной группе. Саркопения относится к 5 факторам риска смертности у людей пожилого возраста [1, 2]. Термин «саркопеническое ожирение», отражающий сочетание ожирения и саркопении, стал использоваться сравнительно недавно. В настоящее время отмечается повышение распространенности как саркопении, так и саркопенического ожирения, что обусловлено, с одной стороны, увеличением продолжительности жизни населения (в 2000 г. насчитывалось около 600 млн людей старше 60 лет, а к 2050 г. ожидается до 2 млрд) [1, 3]. С другой стороны, это связано с ростом распространенности в популяции лиц с ожирением.

## Определение саркопенического ожирения

Термин «саркопения» (от греч.: «саркос» – плоть и «пения» – потеря) впервые был использован Ирвином Розенбергом в 1989 г. для обозначения снижения мышечной массы вследствие естественного процесса старения [4].

Саркопения – это синдром, который характеризуется прогрессирующей генерализованной потерей массы и силы скелетных мышц и сопровождающийся повышением риска таких неблагоприятных исходов, как инвалидность, ухудшение качества жизни и смертность [5, 6].

Ожирение определяется как избыточное увеличение массы тела за счет чрезмерного накопления жировой ткани.

Саркопеническое ожирение – избыточное накопление жировой ткани, сочетающееся с потерей мышечной массы и силы.

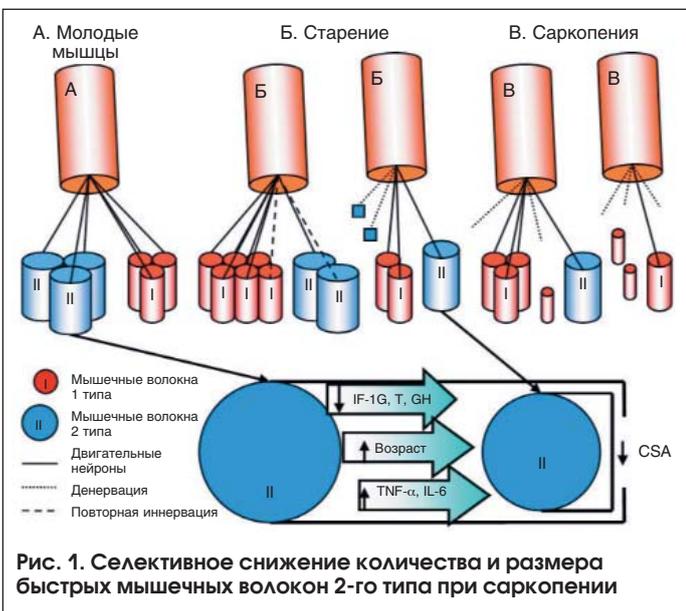
**Патогенез саркопенического ожирения у пожилых людей**

Длительные наблюдательные исследования показали, что масса жировой ткани увеличивается с возрастом и достигает пика в 60–75 лет [7], при этом происходит увеличение объема висцерального жира и снижение подкожно-жирового слоя [8]. Жировая инфильтрация мышц ассоциирована со снижением силы и сократительной способности мышц [9]. Масса и сила мышц начинает постепенно снижаться после 30 лет, а после 60 лет это снижение прогрессивно ускоряется [10]. Если у молодых объем мышечной массы составляет около 40%, то в возрасте 75–80 лет он соответствует примерно 25% от общего объема тела. С 20 до 80 лет отмечается сокращение мышечной массы на 30%, а снижение площади поперечного сечения мышц примерно на 20% [10]. Эта динамика обусловлена уменьшением размера и количества мышечных волокон [11], преимущественно быстрых волокон 2-го типа [12, 13]. Селективная атрофия волокон 2-го типа, вероятно, ассоциирована с уменьшением высокоинтенсивной физической активности, за которую отвечают эти волокна, в то время как волокна 1-го типа используются в повседневных движениях низкой интенсивности (например, при ходьбе) (рис. 1) [14, 15].

Сокращение объема скелетных мышц приводит к уменьшению скорости основного обмена после 20 лет на 2–3%, а после 50 лет – на 4% и в общем ведет к снижению основного обмена примерно на 30% за период с 20 до 70 лет.

В целом старение связано с более выраженной потерей силы и мышечной массы в нижней части тела, нежели в верхней. С 20 до 80 лет происходит снижение мышечной массы на 40%. Эта тенденция, в свою очередь, обуславливает снижение скорости ходьбы у пожилых людей. При старении отмечается уменьшение силы мышц разгибателей по сравнению со сгибателями [16]. С возрастом происходит снижение жесткости сухожилий, что, наряду с укорочением мышечных пучков приводит к уменьшению удельной силы (сила пучка на физиологическую площадь поперечного сечения). Это может служить одной из причин снижения мышечной силы с возрастом.

Старение также связано со снижением восприятия мышц различных нервных, гормональных и внешних



сигналов. Гиподинамия, гормональные изменения, провоспалительное состояние, плохое питание и экспрессия ряда полиморфных генов ускоряют потерю массы и силы мышц. Уменьшение силы мышц обычно опережает снижение их объема [6]. Это несоответствие между массой и силой мышц выражается в том, что даже при относительном сохранении объема мышечной ткани ее качество с возрастом снижается. При этом важно отметить, что возрастная потеря мышечной массы не всегда приводит к снижению веса и уменьшению индекса массы тела (ИМТ). Саркопеническое ожирение может скрыть уменьшение мышечной ткани, т. к. в этом случае вес тела не только не уменьшится, но может и увеличиться.

В настоящее время рассматривают несколько различных механизмов, способствующих развитию саркопенического ожирения. Среди них выделяют воспалительные процессы, хронические заболевания, инсулинорезистентность, снижение уровня андрогенов и гормона роста. Снижение физической активности и переизбыток вносят дополнительный вклад в развитие этого состояния (рис. 2).

**Саркопения и гиподинамия.** Ряд исследований указывают на взаимосвязь между снижением физической активности и потерей мышечной массы и силы [17, 18]. Увеличение массы тела и ожирение часто возникают как следствие отрицательного баланса между физической активностью и питанием. В мышечной ткани процессы репарации обеспечиваются за счет перерождения клеток-предшественников (сателлитов) в миоциты. Однако под влиянием таких факторов, как гиподинамия и высокое содержание глюкозы, сателлиты в мышечной ткани могут преобразовываться в адипоциты, способствуя развитию жировой инфильтрации мышц [19], что, в свою очередь, приводит к уменьшению мышечной и увеличению жировой массы и соответственно к снижению функциональной способности скелетной мускулатуры. Старение усугубляет эти процессы. Кроме того, висцеральная жировая ткань продуцирует провоспалительные адипокины и оказывает катаболический эффект на мышечную массу, а пациенты, страдающие ожирением, более восприимчивы к истончению мышц при дефиците энергии. При этом вес тела и ИМТ могут оставаться стабильными. Таким образом, изменения, происходящие в составе тела в процессе старения и при ожирении, служат причиной развития саркопенического ожирения. Поскольку женщины, как правило,



имеют меньшую мышечную массу и мышечную силу и более выраженную жировую ткань, чем мужчины, то соответственно они подвергаются большему риску развития как саркопении, так и саркопенического ожирения [20].

*Саркопения и сывороточный уровень 25-гидрокситамина D (25(OH)D).* Витамин D является нутриентом, дефицит которого достаточно часто встречается у пожилых пациентов и ассоциирован со снижением мышечной массы и силы, нарушением походки, повышенным риском падений [21–25], а также снижением физической работоспособности. Недостаточное воздействие солнечных лучей и сниженная способность кожи к выработке витамина D в пожилом возрасте могут усугубить его дефицит [21], который определяется по уровню 25(OH)D, соответствующему показателю <75 нмоль/л (30 нг/л) [23]. Так, в исследовании NHANES более 30% лиц старше 70 лет имели уровень витамина D <50 нмоль/л [22]. Кроме того, имеются данные о взаимосвязи ожирения и низкого уровня витамина D [26]. Инсулинорезистентность и уровень 25(OH)D независимо ассоциируются с саркопеническим ожирением у мужчин, в то время как инсулинорезистентность и повышение уровня высокочувствительного С-реактивного белка являются значимыми факторами, предрасполагающими к развитию саркопенического ожирения у женщин [27].

*Саркопения и воспаление.* Цитокины играют центральную роль в патогенезе некоторых клинических состояний, характеризующихся изменениями в белковом обмене, а следовательно, нарушением синтеза мышечных белков [28]. Повышение провоспалительных цитокинов, таких, как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин (IL) - 1 $\beta$ , и IL-6 приводят к уменьшению синтеза белка в мышцах и увеличению его миофибриллярной деградации [29].

*Саркопения и изменение уровня гормонов.* Старение ассоциировано с изменением уровня гормонов: гормона роста и ИРФ-1, андрогенов, эстрогенов и кортикостероидов. Эти гормоны регулируют анаболические и катаболические процессы и соответственно оказывают влияние на метаболизм белка в мышцах [30]. Снижение уровня гормона роста и ИРФ-1 сопровождается изменением состава тела [31], а снижение уровня тестостерона и эстрогена может быть причиной уменьшения мышечной массы. При этом отмечающееся с возрастом повышение инсулинорезистентности ассоциируется с увеличением интрамиоцеллюлярной жировой массы и потерей мышечной функции.

Вследствие окислительного метаболизма генерируются активные формы кислорода, которые повреждают клеточные компоненты, в частности митохондрии [32]. Другим важным фактором, участвующим в регуляции массы скелетных мышц, является белок GDF-8 (миостатин), который подавляет дифференцировку и пролиферацию миоцитов [33], влияя на сателлитные клетки. По структуре миостатин принадлежит к белкам типа TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor-beta), которые участвуют в процессе тканевого гомеостаза. В эксперименте на мышцах с делецией миостатинового гена было выявлено значимое повышение массы скелетных мышц без развития гипертрофических процессов в других органах, в частности в сердце [34]. При этом отмечалось увеличение как числа, так и толщины мышечных волокон, т. е. процессов гипертрофии и гиперплазии скелетных мышц. Увеличение секреции миостатина отмечается у пациентов с морбидным ожирением, а также у лиц старшего возраста, коррелируя с выраженностью саркопении.

### Распространенность саркопенического ожирения в старшей возрастной группе

Однозначные диагностические критерии саркопенического ожирения в настоящее время окончательно не установлены, в связи с чем его распространенность колеблется в зависимости от используемых критериев и методов оценки состава тела [35, 36]. Кроме того, имеет значение регион, в котором собирались статистические данные, а также пол и возраст пациентов, входящих в обследуемые группы [37].

Согласно различным эпидемиологическим исследованиям распространенность саркопенического ожирения в старшей возрастной группе колеблется у мужчин от 4 до 84%, у женщин от 4 до 94% [38]. В исследованиях, где основным критерием саркопении являлось снижение мышечной массы, распространенность саркопенического ожирения среди пожилых пациентов колебалась от 4 до 12%.

### Риск неблагоприятных исходов у лиц с саркопеническим ожирением

По данным некоторых исследований, развитие саркопении связано с риском таких неблагоприятных исходов, как снижение качества жизни, повышение инвалидизации и смертности, риска артериальной гипертензии [39], а также других сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в исследовании Баумгартнер и соавт. саркопения была ассоциирована с увеличением риска инвалидности в 3–4 раза как у мужчин, так и у женщин [40]. Согласно другому исследованию, развитие саркопении достоверно ассоциировано с увеличением частоты падений, снижением степени устойчивости, ухудшением качества походки и снижением уровня общей двигательной активности, причем наблюдается корреляция между тяжестью саркопении и выраженностью вышеописанных симптомов [41]. В исследовании, которое включало 1396 мужчин и женщин старше 70 лет, низкая мышечная масса руки ассоциировалась с повышением смертности в течение 8-летнего периода (ОР 1,95; 95% ДИ: 1,25 – 2,00) [42].

Саркопения увеличивает риск смерти у пожилых людей. Согласно семилетнему наблюдению за пациентами в возрасте 80–85 лет риск смерти от любой причины был более высоким у людей с саркопенией [43]. В популяционном исследовании наличие саркопении было ассоциировано с увеличением риска смерти от всех причин на 29%. При этом у женщин с саркопенией риск сердечно-сосудистой смерти увеличивался на 61% [44]. Абдоминальное ожирение является основным маркером метаболического синдрома, многократно повышающего риск сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому саркопеническое ожирение потенциально может более значительно увеличивать риск смерти по сравнению с саркопенией и ожирением в отдельности. В популяционном исследовании, проведенном в Корее, наиболее высокий риск сердечно-сосудистой патологии, рассчитанный по фраменгемской шкале, отмечен именно при саркопеническом ожирении в сравнении с таковым только при саркопении или только при ожирении [45].

### Взаимосвязь метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа (СД2) и саркопенического ожирения

Саркопеническое ожирение ассоциировано с риском развития метаболического синдрома [46], причем этот риск выражен в большей степени, чем при наличии только саркопении или только ожирения [47]. Возможной причиной служит то, что снижение массы скелетных мышц, яв-

ляющихся инсулинозависимой тканью, способствует развитию инсулинорезистентности и соответственно сердечно-сосудистых заболеваний, а также нарушений обмена веществ [48, 49]. Кроме того, увеличение висцерального жира ведет к повышенной секреции провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, обладают катаболическим воздействием на мышцы и соответственно усугубляют инсулинорезистентность.

С другой стороны, с возрастом отмечается увеличение резистентности тканей, в т. ч. скелетных мышц, к анаболическому действию инсулина, что ведет к снижению в них синтеза белка. Таким образом, инсулинорезистентность может служить одной из причин, обуславливающих возрастную потерю мышечной массы. Соответственно СД2, в патогенезе которого одну из основных ролей играет инсулинорезистентность, также может способствовать развитию саркопении. Так, в корейском исследовании (Sarcopenic Obesity Study – KSOS) с участием 810 человек (414 больных СД2 и 396 человек из группы контроля) было выявлено, что СД2 независимо связан с повышенным риском саркопении [50]. По данным Parketal, СД2 ассоциируется с чрезмерной потерей массы скелетных мышц, и особенно у женщин [51].

#### Методы выявления саркопенического ожирения

К группе риска развития саркопении следует отнести всех лиц старшей возрастной группы, у которых наблюдается снижение физической функции (способности выполнять физическую работу), силы или отмечается общее ухудшение состояния здоровья, а также при наличии в анамнезе рецидивирующих падений, длительной иммобилизации, хронических состояний, ассоциированных с потерей мышечной массы (СД2, хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, хронические заболевания почек, ревматоидный артрит, злокачественные опухоли), а также документально подтвержденной недавней потери веса. Особое внимание необходимо уделить пациентам, которые находятся на постельном режиме и не могут самостоятельно осуществлять простые повседневные действия, например не могут подняться со стула. Пациентам, которые соответствуют данным критериям, должна быть проведена комплексная оценка состояния мышц и состава тела.

*Исследование мышечной массы.* Рабочей группой по изучению саркопении (EW GSOP, 2009) были предложены следующие методы оценки мышечной массы:

- КТ;
- МРТ;
- двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА);
- биоимпедансный анализ;
- антропометрия [1].

КТ и МРТ являются «золотым стандартом» и наиболее точными методами оценки мышечной массы [1]. Но в связи с высокой стоимостью исследований и высоким уровнем ионизирующего излучения для диагностики саркопении эти методы используются редко. В клинической практике чаще используется ДРА. Погрешность при измерении содержания жировой массы с помощью ДРА составляет  $\pm 1,5\%$ , при измерении массы скелетной мускулатуры –  $\pm 3,0\%$ , в то время как лучевая нагрузка по сравнению с другими методами минимальна (0,037 миллибэр (биологический эквивалент рентгена), 0,01 миллигрей). Различия же в информативности ДРА, с одной стороны, и КТ, МРТ – с другой составляют

менее 5% [2]. Для оценки скелетной мышечной массы посредством ДРА, как правило, используется измерение тощей массы аппендикулярных мышц (АТМ), которая рассчитывается как сумма тощей мышечной массы в руках и ногах, без включения жировой и костной массы. Для диагностики саркопении, как правило, используется относительная мышечная масса, т. е. абсолютная мышечная масса сильно коррелирует с ростом или весом. С этой целью используется индекс АТМ (АТМ в килограммах разделить на рост в квадратных метрах ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) [1, 52, 53] или на ИМТ [54], т. е. определяют отношение мышечной массы к росту или ИМТ. Отрезная точка скорректированного по росту индекса АТМ для диагностики саркопении определена как два стандартных отклонения ниже среднего значения, характерного для здоровых лиц 18–40 лет соответствующего пола.

Таким образом, отрезная точка для низкой мышечной массы, полученная как отношение аппендикулярной тощей массы к росту ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), у лиц европеоидной (Caucasians) популяции соответствует значению  $\leq 7,23$  для мужчины и  $\leq 5,67$  для женщин, для азиатской популяции –  $\leq 7,0$  и  $\leq 5,4$  соответственно.

Достаточно простой и доступный метод исследования – биоимпедансный анализ (определение объема жировой и мышечной массы тела). В основе этого метода исследования лежит измерение электрического сопротивления различных тканей организма, которые обладают разной электропроводностью вследствие различий в плотности вещества. Остальные методы исследования мышечной массы являются менее точными и соответственно менее предпочтительными.

*Исследование мышечной силы.* Сила мышц определяется с помощью измерения изометрической силы сжатия руки, учитывая, что этот метод недорог, легко осуществим, а также то, что имеется достаточно сильная ассоциация между силой мышц и ограничением подвижности у пожилых людей [55] и смертностью [56]. Изометрическая сила сжатия руки измеряется с помощью портативного динамометра, и анализируется максимальное значение (относительно одной или обеих рук) [1]. Учитывая, что сила ног имеет большее отношение к физическим функциям, таким как ходьба, вставание со стула и подъем по лестнице, исследование силы ног также используется, особенно в научных исследованиях. Наиболее часто применяется тест на сгибание и разгибание колена с различной скоростью, используется изокинетическое оборудование, а также тест на подъем со стула или из положения сидя. Так как сила сжатия динамометра линейно зависит от силы, на которую способны мышцы нижних конечностей, а сила мышц, отвечающих за разгибание коленей, напрямую зависит от объема икроножных мышц [57], исследования силы ног в рутинной клинической практике можно не проводить.

Отрезная точка для низкой мышечной силы (кг) у европейцев составляет  $< 30$  для мужчин и  $< 20$  для женщин, у азиатов –  $< 26$  и  $< 18$  соответственно [58].

Для оценки функциональных возможностей используют ряд тестов: тест на кратковременную физическую нагрузку, максимальную скорость выдоха, тесты физической работоспособности (умение стоять в определенной позиции, шестиминутный тест ходьбы, скорость вставания со стула, тест подъема по лестнице) и др. Наиболее часто для комплексной оценки функциональных возможностей мышц используют простой в проведении и интерпретации тест на скорость ходьбы пациента на короткое расстояние (4 м). Нормой считается скорость ходьбы более 0,8 м/с, снижение

скорости ниже этого показателя является значимым предиктором инвалидизации [59] и выживаемости [60]. Отрезная точка скорости ходьбы, характеризующая саркопению, соответствует  $\leq 0,8$  м/с как у мужчин, так и у женщин.

Другие тесты, хотя и не менее показательные, требуют использования специального оборудования, поэтому, как правило, в рутинной клинической практике их не применяют.

Рабочей группой по изучению саркопении разработан алгоритм диагностики, в соответствии с которым на первом этапе всем пациентам старше 65 лет и лицам более молодого возраста с наличием факторов риска рекомендуется проводить тест ходьбы на расстояние 4 м. На втором этапе, при скорости ходьбы более 0,8 м/с, рекомендовано проведение динамометрии. Если показания динамометра в пределах возрастной нормы, диагноз «саркопения» исключается. Если сила сжатия динамометра снижена, то третьим этапом рекомендуется исследование мышечной массы (чаще методом ДРА). При снижении тощей массы более двух стандартных отклонений устанавливается диагноз «саркопения».

В том случае, если скорость ходьбы  $\leq 0,8$  м/с, то проводится измерение мышечной массы. Если мышечная масса соответствует нормальным значениям, то диагноз «саркопения» исключается. При снижении тощей массы более двух стандартных отклонений устанавливается диагноз «саркопения».

Европейская рабочая группа по изучению саркопении у пожилых людей выделяет первичную и вторичную саркопению. Первичная – связана исключительно с возрастными изменениями в организме. Вторичная, в свою очередь, подразделяется на формы в зависимости от основного заболевания (табл. 1). В большинстве случаев саркопения носит мультифакторный характер.

Выделяют следующие стадии саркопении:

- пресаркопения – снижение объема мышечной массы без снижения силы мышц и физической работоспособности;
- саркопения – снижение объема мышечной массы в сочетании со снижением мышечной силы или физической работоспособности;
- тяжелая саркопения – снижение объема мышечной массы в сочетании со снижением мышечной силы и физической работоспособности (наличие 3-х признаков).

#### Диета для пациентов с саркопеническим ожирением

С целью уменьшения выраженности саркопенического ожирения, с одной стороны, необходимо способствовать увеличению мышечной массы, а с другой стороны, воздействовать на снижение жировой массы. Важно отметить, что к управлению весом у пожилых людей следует подходить с большой осторожностью и те рекомендации, которые применимы в более молодом возрасте, не должны экстраполироваться на людей старшего возраста с низкой мышечной массой. Снижение веса должно быть направлено на измене-

ние состава тела и функциональных показателей. Кроме того, любая потеря веса, преднамеренная или случайная, у пожилых может оказывать неблагоприятное воздействие, способствуя прогрессированию саркопении, потере костной массы, дефициту питательных веществ и даже повышению смертности. Имеются данные, что при краткосрочном применении гипокалорийной диеты до 25% от общего количества потерянного веса происходит за счет уменьшения мышечной массы, тогда как прирост массы тела осуществляется в основном за счет жировой ткани, что в конечном итоге способствует усугублению процессов саркопенического ожирения. При этом данные нескольких метаанализов свидетельствуют о протективном воздействии умеренно повышенной массы тела, не достигающей степени ожирения (ИМТ до 30 кг/м<sup>2</sup>) у пожилых людей в отношении смертности, а также о том, что вредные последствия ожирения проявляются только при увеличении ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> [61–63]. Сокращение суточной калорийности у пожилых должно быть более умеренным (200–750 ккал), чем у молодых пациентов с ожирением. Ориентировочное снижение веса должно быть в пределах 0,5–1,0 кг в неделю, что через 6 мес составит 8–10% от начальной массы тела. При этом в некоторых случаях целесообразно придерживаться даже более умеренного темпа снижения веса [64, 65].

Связанное с возрастом уменьшение мышечной массы отчасти объясняется снижением всасывания и синтеза белка, кроме того, отмечается сниженный анаболический ответ на белки пищи, когда они сочетаются с приемом углеводов. Прием пищи с высоким содержанием белка может быть использован в качестве пищевой стратегии, направленной на снижение риска и выраженности саркопении. Адекватное потребление белка предотвращает потерю мышечной массы у больных саркопеническим ожирением при диете, направленной на снижение веса. Соблюдение гипокалорийной диеты с употреблением повышенного количества белка в расчете на 1 кг веса (1,2 г/кг) у женщин с саркопеническим ожирением позволило увеличить объем мышечной массы, в то время как при соблюдении гипокалорийной диеты с обычным количеством белка (0,8 г/кг) объем мышечной массы уменьшился [66].

Увеличение белка в суточном рационе является наиболее эффективным средством, чтобы замедлить или предотвратить мышечный катаболизм белка. Для пожилых людей суточное потребление белка должно составлять 0,8–1,5 г/кг, а при диагностированной саркопении – 1,5 г/кг, т. е. соответствовать 30% суточной калорийности рациона.

#### Физическая активность при саркопении

Физические упражнения, особенно анаэробная нагрузка, могут улучшить качество мышц у пожилых людей. В исследовании у пожилых людей, регулярно выполняющих

Таблица 1. Классификация саркопении

Первичная форма саркопении	Вторичная форма саркопении
Саркопения, развивающаяся с возрастом (возрастные изменения) без других причин	Саркопения, связанная с ограничением физической активности (постоянный постельный режим, ограниченная подвижность, пребывание в условиях отсутствия гравитации)
	Саркопения, ассоциированная с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (терминальные стадии болезни печени, почек, сердца, легких; эндокринные, воспалительные, онкологические и другие заболевания)
	Саркопения, обусловленная дефицитом питания (особенно недостаточным потреблением или усвоением белков)

анаэробные физические упражнения, состояние скелетных мышц существенно не отличалось от молодых [67]. Анаэробная нагрузка повышает чувствительность к инсулину, способствует синтезу белка в мышце. У лиц старше 90 лет, участвовавших в 8-недельном физическом тренинге высокой интенсивности, отмечался значительный прирост мышечной массы и скорости ходьбы [68].

A.M. Holwerda et al. оценили кинетику переваривания и абсорбции белков пищи, а также скорость синтеза мышечных белков у пожилых мужчин [69]. Оказалось, что физическая активность именно в вечернее время увеличивает ночной синтез мышечных белков.

### **Роль микронутриентов, биологически активных добавок и медикаментов в сохранении здоровья мышечной ткани**

Ряд веществ могут оказывать влияние на сохранение объема и функциональной активности мышечной ткани. По данным некоторых исследований, к ним относятся витамины С, Е и D, тиоктовая (липовая) кислота (ТК), ресвератрол [70].

ТК играет важную роль в энергетическом гомеостазе. Являясь мощным антиоксидантом, она защищает мышцы от последствий окислительного стресса [71]. Механизм антиоксидантного действия ТК заключается в снижении активности реактивных форм кислорода (РФК), восстановлении уровня эндогенных антиоксидантов (глутатиона, витаминов С и Е), металл-хелатирующей активности. Скелетные мышцы особенно уязвимы при окислительном стрессе, т. к. их работа требует большого количества кислорода, и поэтому миоциты накапливают значительные количества продуктов перекисного окисления. РФК ведут к повреждению многих клеточных компонентов, включая ДНК, липиды мембран и белки. Физические упражнения как неотъемлемый компонент программ по предотвращению саркопении, вызывают аэробные биоэнергетические реакции в митохондриях и цитозоле, результатом которых является увеличение производства активных форм кислорода. ТК уменьшает проявления окислительного стресса у пациентов старшей возрастной группы, а также при расширении физической активности у лиц с метаболическим синдромом и ожирением.

Последние исследования на животных моделях показали, что введение ТК может значительно увеличивать синтез белка в мышцах [72], что способствует сохранению объема мышечной массы и силы.

Особый интерес вызывает использование ТК в комплексном лечении саркопенического ожирения. Наряду с положительным действием на состояние мышечной ткани ТК способствует некоторому дополнительному снижению избыточного веса при соблюдении гипокалорийной диеты [73].

Следует учитывать, что при пероральном приеме эффективность ТК может значительно различаться в зависимости от формы препарата. Это связано с достаточно быстрой фармакокинетикой ТК. При приеме обычных форм ТК (не быстрого высвобождения) большая часть активного вещества теряется (выводится в неизменном виде), поскольку не успевает высвободиться из таблетки, и удаляется с кишечным содержимым либо разрушается ферментами печени и поджелудочной железы. Это приводит к высокой вариабельности терапевтического действия и недостаточной эффективности препарата.

Для решения такой проблемы была разработана специальная пероральная форма ТК быстрого высвобождения с низкой вариабельностью абсорбции – эта технология реализована в препарате Тиоктацид. Низкая вариабельность действия Тиоктацида позволяет обеспечить необходимую концентрацию лекарственного вещества в плазме крови и стойкий терапевтический эффект. Тиоктацид принимают внутрь по 600 мг (1 таблетка) 1 р./сут за 30 мин до завтрака, не разжевывая и запивая водой. Длительность приема необходимо подбирать индивидуально, курсовой прием – не менее 6 мес.

По данным некоторых исследований, полиненасыщенные жирные кислоты (3 г/сут рыбьего жира) улучшают качество и функциональный резерв скелетных мышц у пожилых женщин. Тестостерон (трансдермально до 10 г/сут) у пожилых мужчин увеличивает объем и силу мышц и повышает выносливость [74]. Восполнение дефицита витамина D в течение 6 мес приводит к увеличению мышечной силы и уменьшению болей в спине и нижних конечностях [75].

В последние годы ряд фармацевтических компаний испытывают лекарственные препараты для лечения саркопении. Их эффект основан на увеличении силы мышц через ингибирующее влияние на белок миостатин. Моноклональное антитело LY2495655 (LY) связывает и нейтрализует миостатин. Поскольку миостатин препятствует росту мышц, ингибиторы миостатина, такие как фоллистатин или пропептид, могут быть мощными стимуляторами роста мышц и существенно замедлять потерю мышечной массы.

### **Заключение**

Саркопеническое ожирение – избыточное накопление жировой ткани в сочетании с прогрессирующей потерей мышечной массы и силы скелетных мышц в процессе старения – оказывает существенное неблагоприятное влияние на метаболический статус человека, приводя к снижению качества жизни, повышению инвалидизации и смертности, а также развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

Диагностика саркопенического ожирения в группах риска является актуальной задачей в целях выработки стратегии лечения данного состояния. Особое внимание необходимо уделить лицам старшей возрастной группы со сниженной способностью выполнять повседневную физическую работу, при наличии у них хронических состояний, ассоциированных с потерей мышечной массы, рецидивирующими падениями, длительной иммобилизацией. В комплексную диагностику должна включаться оценка мышечной массы посредством двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, мышечной силы и функциональных возможностей обследуемого, с использованием стандартных тестов в соответствии с разработанным алгоритмом диагностики.

Профилактика и лечение саркопенического ожирения заключается, с одной стороны, в коррекции питания – соблюдении гипокалорийной диеты с увеличенной долей белка в суточном рационе, с другой стороны – в регулярной анаэробной и аэробной физической нагрузке, преимущественно в вечернее время, а также применении антиоксидантных препаратов.

*Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>*

# Эпидемиология, диагностика и лечение гиперпролактинемии, ассоциированной с приемом нейролептиков

К.м.н. О.А. Юнилайнен<sup>1</sup>, профессор Е.Г. Старостина<sup>2</sup>, д.м.н. Л.К. Дзеранова<sup>3</sup>,  
к.м.н. П.А. Баранов<sup>4</sup>, академик РАН И.И. Дедов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

<sup>3</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, Москва

<sup>4</sup>ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

## РЕЗЮМЕ

Истинная распространенность гиперпролактинемии, ассоциированной с приемом нейролептиков (ГАН), неизвестна. Эффективность и безопасность медикаментозного лечения ГАН остаются предметом дискуссий.

**Цель:** изучение эпидемиологии ГАН с определением влияния разных нейролептиков на уровни пролактина, оценка эффективности и безопасности лечения ГАН каберголином.

**Материал и методы:** поперечное скрининговое исследование с последовательным набором 244 пациентов психиатрического стационара (140 женщин, 104 мужчин в возрасте 19–45 лет), у которых измеряли уровень общего и биоактивного пролактина независимо от наличия симптомов ГАН. Эффективность и безопасность каберголина изучали в открытом нерандомизированном проспективном контролируемом («натуралистическом») исследовании у 84 больных с ГАН. Для оценки качества жизни использовали опросник SF36, для оценки побочных действий нейролептиков и сексуальных расстройств – шкалы UKU и PRSexDQ.

**Результаты:** распространенность ГАН при сплошном скрининге составила 53% (женщины – 64%, мужчины – 38%). Макропролактинемия у мужчин отсутствовала, у женщин была выявлена лишь в пределах 4%. Клинически бессимптомная ГАН у мужчин обнаруживалась чаще, чем у женщин (37 и 16%;  $p=0,03$ ). В наибольшей степени повышению уровня пролактина способствовали рисперидон и сульпирид, тогда как влияние флуфеназина, перициазина, хлорпротиксена, перфеназина, кветиапина и клоzapина было пренебрежимо мало. Лечение ГАН каберголином было эффективным у 95% пациентов, эффективная доза каберголина составила от 0,25 до 3 мг/нед. (медиана 0,5 (0,5–1,25) мг). Для нормализации пролактина требовалось от 4 до 44 нед. терапии (медиана 14 (4–22) нед.). Нормализация пролактина сопровождалась уменьшением выраженности сексуальных нарушений у пациентов обоего пола и восстановлением регулярного менструального цикла у женщин, а также улучшением качества жизни по ряду доменов SF36. При суммарной экспозиции к каберголину 534 пациенто-недель обострений психических расстройств не было.

**Выводы:** при сплошном скрининге ГАН обнаруживается в 1,5 раза чаще, чем при обращаемости. Предложен алгоритм замены нейролептиков в случае ГАН. Лечение каберголином позволяет достичь клинико-лабораторного эффекта у большинства пациентов и сопровождается значимым улучшением состояния здоровья и ряда показателей качества жизни. Длительный прием каберголина не приводит к ухудшению течения психического расстройства.

**Ключевые слова:** пролактин, нейролептик, скрининг, лечение, каберголин.

**Для цитирования:** Юнилайнен О.А., Старостина Е.Г., Дзеранова Л.К. и др. Эпидемиология, диагностика и лечение гиперпролактинемии, ассоциированной с приемом нейролептиков // PMЖ. 2017. № 1. С. 30–36.

## ABSTRACT

Epidemiology, diagnostics and treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia

Yunilainen O.A.<sup>1</sup>, Starostina E.G.<sup>2</sup>, Dzeranova L.K.<sup>3</sup>, Baranov P.A.<sup>4</sup>, Dedov I.I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Scientific center of mental health, Moscow

<sup>2</sup>M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow

<sup>3</sup>Endocrinology research center, Moscow

<sup>4</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

True prevalence of antipsychotic-induced hyperprolactinemia (AIH) is unknown. Efficacy and safety of medical treatment for AIH remains disputable.

**Aim:** To study epidemiology of AIH with evaluation of the effects of various antipsychotics on prolactin levels and to assess efficacy and safety of cabergolin in the treatment of AIH.

**Materials and methods:** This was a cross-sectional screening study with consecutive recruitment of 244 in-patients in a psychiatric hospital (140 women and 104 men aged from 19 to 45 years), in whom total and bioactive prolactin levels were measured, irrespective on presence or absence of AIH-related symptoms. Efficacy and safety of cabergolin was assessed in a non-randomized prospective controlled (“naturalistic”) study in 84 patients with AIH. Quality of life was assessed with SF 36 questionnaire, side effects of antipsychotics and sexual dysfunction with UKU and PRSexDQ questionnaires.

**Results:** AIH prevalence by unselected screening was 53% (64% among women and 38% among men). Macroprolactinemia was absent in men and found only in 4% of women with AIH. Clinically asymptomatic AIH in men was more frequent than in women (37% vs 16%,  $p=0,03$ ). Risperidone and sulpirid were the

most potent prolactin inducers, whereas the effects of fluphenazine, periciazine, chlorprotixene, perphenazine, quetiapine and clozapine on prolactin levels were negligible. Treatment of AIH with cabergolin was effective in 95% of patients. The effective cabergolin dose was in the range from 0,25 to 3 mg once weekly (median, 0,5 [0,5-1,25] mg). Normalization of prolactin levels required from 4 to 44 weeks of treatment (median, 14 [4-22] weeks) and was associated with amelioration of sexual problems in both genders and restoration of regular menstrual cycle in women, as well as with improvement in some SF36 domains. With total exposure to cabergolin of 534 patient-weeks, there were no exacerbations of mental disorders.

**Conclusions:** AIH prevalence assessed by screening is 1,5-fold higher than that assessed by referrals. We proposed an algorithm for switching of antipsychotics in case of AIH. Cabergolin treatment is clinically and hormonally effective in the majority of AIH patients and is associated with significant improvement of health status and quality of life. Long-term cabergolin therapy does not result in any deterioration in the course of mental disorders.

**Key words:** prolactin, antipsychotic, screening, treatment, cabergolin, quality of life.

**For citation:** Yunilainen O.A., Starostina E.G., Dzeranova L.K. et al. Epidemiology, diagnostics and treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia // RMJ. 2017. № 1. P. 30–36.

## Введение

Гиперпролактинемия – один из наиболее распространенных эндокринных синдромов, приводящих к нарушению репродуктивной и сексуальной функции и лакторее. Примерно в 50–60% случаев гиперпролактинемия обусловлена аденомой гипофиза [1, 2]. Подходы к фармако-терапии гиперпролактинемии отражены в соответствующих международных и российских клинических рекомендациях [3, 4]. Одна из причин неопухолевой гиперпролактинемии – прием некоторых лекарств; ее механизм в подобном случае связан со снижением синтеза дофамина в ЦНС, блокадой транспорта дофамина в гипофиз и его взаимодействия с рецепторами [3]. Так, уровень пролактина повышается на фоне приема антипсихотических препаратов (нейролептиков), антидепрессантов, ряда гипотензивных средств, комбинированных оральных контрацептивов и противорвотных.

Нейролептики чаще повышают уровень пролактина, чем другие группы препаратов. В общей популяции частота психических расстройств, требующих их длительного применения, составляет 1–5% [5]. «Малые» нейролептики широко используются у соматических больных, страдающих заболеваниями с психосоматическим компонентом, депрессивными и тревожными расстройствами. Интересно, что гиперпролактинемия у пациентов с психическими расстройствами может быть вызвана не только воздействием нейролептиков, но и влиянием основного заболевания на обмен нейромедиаторов. Так, у больных с впервые возникшим психозом, еще не получавших психотропных препаратов, частота гиперпролактинемии достигала 40,5% (50% у женщин и 36,5% у мужчин) [6].

Общая распространенность ГАН достигает 39–70% [7, 8]: 52–75% у женщин и 26–70% у мужчин [9]. В большинстве работ ГАН регистрируется соответственно обращаемости за медицинской помощью, т. е. при появлении симптомов; таким образом, некоторые из приведенных в литературе данных явно занижены [9]. Существуют факты, указывающие на связь ГАН с развитием аденомы гипофиза. При анализе данных FDA (база регистрации побочных эффектов лекарственных препаратов, США) была выявлена ассоциация между типом нейролептика, встречаемостью аденомы гипофиза, частотой ГАН и галактореей. Наибольшая частота аденомы гипофиза, ГАН и галактореей отмечалась при приеме рисперидона, минимальная – при приеме арипипразола и кветиапина [10]. Учитывая возможное влияние ГАН на развитие аденомы гипофиза, своевременное выявление и коррекция гиперпролактинемии весьма актуальны даже в отсутствие клинической симптоматики.

Несмотря на частую встречаемость ГАН, данная патология изучена недостаточно. Она остается недиагностированной у многих пациентов с психическими расстройства-

ми [11]. Большинство практикующих врачей-психиатров недооценивают значимость данной патологии как для самих пациентов, так и в клиническом плане, традиционно уделяя основное внимание экстрапирамидным побочным эффектам нейролептиков, тогда как на эндокринных нарушениях, ассоциированных с их приемом, обращают меньшее внимания. Активно обсуждается вопрос целесообразности скрининга пациентов, длительно принимающих нейролептики, на гиперпролактинемии, однако пока рекомендуется определять уровень пролактина только при наличии клинических симптомов [12, 13].

Терапевтические подходы к ГАН остаются предметом дискуссий [14]. В клинических рекомендациях Американской психиатрической ассоциации по лечению шизофрении предлагаются следующие методы лечения ГАН: снижение дозы нейролептика или его отмена; замена препарата на другой, в меньшей степени повышающий пролактин; добавление к психотропной терапии арипипразола – нейролептика, являющегося одновременно антагонистом и агонистом дофаминовых рецепторов. Главная проблема заключается в том, что психическое состояние больного не всегда позволяет снизить дозу нейролептика, заменить и тем более отменить препарат. Кроме того, для радикального изменения лечебной схемы пациентам с психозами необходима госпитализация в специализированный стационар. Арипипразол может назначать только врач-психиатр, этот препарат относится к дорогостоящим и подходит далеко не всем пациентам с психическими расстройствами; в ряде случаев он может ухудшить психическое состояние. Один из методов коррекции ГАН, описанный в литературе, назначение метформина [15–17]. Данный лечебный подход пока недостаточно изучен и нуждается в дальнейшей разработке [18].

Для купирования ГАН могут назначаться агонисты дофаминовых рецепторов [13]. Большинство психиатров в нашей стране избегают их назначения из-за возможности обострения психического расстройства. Так, описано обострение шизофреноподобного психоза у больных, получавших высокие дозы бромокриптина при болезни Паркинсона [19, 20]. Обострение или дебют психического расстройства отмечались у отдельных больных и при терапии каберголином [21, 22]. Эксперты Международного эндокринологического общества также высказываются с осторожностью: терапия ГАН агонистами дофаминовых рецепторов не всегда эффективна и может увеличивать риск обострения психического расстройства [3]. Наряду с этим ряд публикаций сообщает о безопасном использовании агонистов дофаминовых рецепторов у этих больных [23–25]. В большинстве работ для лечения ГАН агонисты дофаминовых рецепторов применялись в минимальных терапевтических дозах и в течение короткого времени, что

не позволяет надежно оценить влияние терапии на течение психического расстройства, клинические симптомы ГАН и другие показатели состояния здоровья.

В связи с вышеизложенным наша работа была направлена на изучение эпидемиологии ГАН, сравнительный анализ нейролептиков по вероятности развития ГАН, оценку безопасности и эффективности медикаментозного лечения ГАН у больных с психическими расстройствами, длительно получающих нейролептики. Из группы агонистов дофаминовых рецепторов был выбран каберголин, который имеет удобный режим дозирования – 1 раз в неделю: это чрезвычайно актуально для данной группы больных, ежедневно получающих несколько психотропных препаратов.

### Материал и методы

В ходе поперечного (одномоментного) исследования мы выполнили сплошной скрининг: пациенты включались в исследование независимо от наличия симптомов гиперпролактинемии. Больных последовательно набирали в отделения для лечения острых форм психических расстройств психиатрического стационара (ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева г. Москвы) с февраля 2011 г. по ноябрь 2012 г. (46% пациентов), в санаторном (23%) и в дневном стационаре (31%). Критериями включения были возраст 19–45 лет и психическое расстройство, требующее длительного приема нейролептиков; критериями исключения – заболевание гипофиза, прием других препаратов, кроме нейролептиков, которые могут вызывать гиперпролактинемия, беременность и послеродовая лактация, эндокринные и соматические заболевания, которые могут приводить к повышению пролактина (гипотиреоз, почечная, печеночная недостаточность и т. д.). 88,7% набранных в исследование больных страдали расстройствами шизофренического спектра, 4,8% – аффективными, 1,8% – невротическими и стрессовыми и 3,3% – иными психическими расстройствами. У всех больных в крови определяли содержание пролактина (норма для женщин 90–540 мЕд/л, для мужчин – 60–510 мЕд/л). Биоактивный пролактин определяли методом ПЭГ-преципитации (норма 64–395 мЕд/л у женщин и 73–380 мЕд/л у мужчин) [26]. Уровень макропролактина рассчитывали как разность между значением общего и биоактивного пролактина.

Лечение каберголином рекомендовали всем больным с ГАН после купирования острой психотической симптоматики. Согласие на прием каберголина дали 44 пациента (4 мужчины, 40 женщин); 40 больных с ГАН, отказавшиеся от терапии, вошли в контрольную группу, которая была сопоставима с группой лечения по возрасту, диагнозам, продолжительности психического расстройства, компонентам психотропной терапии. Рандомизация не проводилась, пациенты распределялись на группы в зависимости от их согласия принимать каберголин. Это зависело в т. ч. от экономических возможностей пациентов, которым предстояло приобретать препарат самостоятельно. Данный дизайн исследования называется «натуралистическим», он максимально приближен к реальной клинической практике.

Пациенты находились под динамическим наблюдением эндокринолога и психиатра. Эндокринолог осматривал пациентов 1 раз в 1–2 мес. – проводилось физикальное обследование, расчет индекса массы тела, исследование с помощью шкал (см. далее). Каберголин (джереник) назначали в начальной дозе 0,25 мг/нед. с последующим уве-

личением дозы на 0,25–0,5 мг в месяц под контролем пролактина. Уровень пролактина и биоактивного пролактина оценивали до начала лечения, затем каждые 1–1,5 мес. до нормализации, затем каберголин отменяли и через 3 мес. после отмены выполняли повторный анализ крови на пролактин. Больные контрольной группы наблюдались на протяжении 2-х лет, фиксировались данные об обострении психического расстройства и госпитализациях.

**Методы шкальной оценки.** Для полуколичественной оценки побочных действий нейролептиков использовалась шкала побочного действия препаратов (UKU – Udvalg for Kliniske Undersogelser scale) в той ее части, которая оценивает массу тела, сексуальную сферу, галакторею, менструальный цикл у женщин. Наличие и выраженность каждого побочного эффекта оценивали в баллах (0 баллов – отсутствие побочного эффекта, 1 балл – легкая степень, 2 балла – умеренная, 3 балла – тяжелая) [27].

Для оценки нарушений половых функций использовали шкалу сексуальных расстройств на фоне лечения психотропными препаратами (PRSexDQ). Наличие и выраженность сексуальных нарушений оценивались в баллах (0 баллов – отсутствие нарушения, 1 балл – легкая степень, 2 балла – умеренная, 3 балла – тяжелая) [28].

Качество жизни, связанное со здоровьем, оценивали с помощью опросника SF-36. Его результаты представлены в баллах по 8 шкалам: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненная активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), психическое здоровье. По значениям шкал рассчитывали 2 показателя – физический и психический компоненты здоровья [29].

**Статистический анализ** осуществляли с использованием программы «Stata 11» компании Stata Corp LP, США. Для количественных данных приведены среднее и стандартное отклонение, при необходимости – медианы, 1-й и 3-й квартили. Для сравнения групп, в зависимости от типа распределения, использовали t-критерий Стьюдента (для данных с нормальным типом распределения) и критерий Манна – Уитни (для данных с распределением, отличающимся от нормального). Для анализа связи признаков применялся параметрический корреляционный анализ Пирсона и непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Для сравнения процентных долей использовался точный тест Фишера и тест хи-квадрат. Критическим значением статистической значимости считалось  $\alpha=0,05$ .

Для оценки независимой взаимосвязи параметров пациента (пол, возраст, вид психического расстройства, продолжительность и течение заболевания, применяемые лекарственные препараты) с уровнем биоактивного пролактина была построена множественная регрессионная модель. В модель вводили параметры: пол, возраст, вид психического расстройства, продолжительность и течение психического расстройства (острый приступ, хроническое течение, ремиссия, вялотекущее заболевание), различные группы психотропных препаратов. За уровень статистической значимости в регрессионном анализе брали  $p<0,1$ .

Протокол исследования был утвержден этическим комитетом учреждения, все больные подписывали информированное согласие на участие.

### Результаты и их обсуждение

Суммарная распространенность ГАН среди обследованных пациентов составила 53% (N=129). Феномен макропролактинемии отсутствовал у мужчин и имел место лишь у 5 из 136 женщин (4%), в то время как при идиопатической или опухолевой гиперпролактинемии макропролактин повышен примерно в 25% случаев [30]. Повышение уровня пролактина при ГАН обычно было умеренным (в среднем  $1022,2 \pm 609$  мЕд/л).

Средний возраст больных с ГАН не отличался от аналогичного показателя в группе с нормальным уровнем пролактина. Группы ГАН и без ГАН не различались и по количеству лет с момента постановки психиатрического диагноза. Выявлена слабая отрицательная корреляция между известной продолжительностью заболевания и уровнем биоактивного пролактина ( $R=-0,17$ ;  $p=0,014$ ).

Медиана уровня биоактивного пролактина среди больных с острой психотической симптоматикой (N=86) была выше (508 (302; 1109) мЕд/л), чем у пациентов вне обострения (N=126) – 336 (202; 658);  $p<0,001$ . Данные различия, по всей видимости, связаны с тем, что при обострении психического расстройства пациенты получали большую дозу нейролептиков, чем в ремиссии. Кроме

того, высокий уровень пролактина может отражать совокупное действие как нейролептика, так и непосредственное влияние психического расстройства на нейро-модуляторы ЦНС.

**Особенности ГАН в зависимости от пола.** ГАН была выявлена у 89 из 140 женщин (64%). Медиана биоактивного пролактина у женщин с ГАН была выше, чем у мужчин с ГАН (1026 (662,6; 1650) и 540 (454; 732) мЕд/л;  $p<0,001$ ). В группе с нормальным уровнем пролактина медианы биоактивного пролактина у женщин и мужчин не различались. Средний возраст пациенток с ГАН и без нее был одинаковым; различий в средней продолжительности заболевания в зависимости от наличия или отсутствия ГАН также не выявлено.

Среди мужчин ГАН была диагностирована у 40 (38%) из 104 человек. Средний возраст пациентов с ГАН был меньше, чем возраст мужчин с нормальным уровнем пролактина (соответственно  $30 \pm 6,5$  и  $34 \pm 6,5$  года;  $p=0,004$ ). Уровень биоактивного пролактина находился в обратной слабкой, но значимой корреляции с возрастом ( $r=-0,25$ ;  $p=0,012$ ). Средняя продолжительность заболевания в группе мужчин с ГАН не отличалась от таковой в группе мужчин с нормопролактинемией. Клинически бессимптомные варианты ГАН чаще встречались у мужчин (37%, 15 из 40), чем у женщин (16%, 13 из 80;  $p=0,03$ ). Бессимптомное течение отмечалось как при умеренной, так и при выраженной гиперпролактинемии. Уровень биоактивного пролактина у пациентов с бессимптомным течением ГАН не отличался от аналогичного показателя у мужчин и женщин с клиническими проявлениями.

**ГАН и виды нейролептиков.** Для каждого нейролептика рассчитывали отношение шансов (ОШ) развития ГАН по отношению к галоперидолу как к стандартному нейролептику (табл. 1).

Значения ОШ больше 1,0 с 95% ДИ, нижняя граница которого превышает 1,0, означают, что вероятность появления ГАН на конкретном препарате значимо выше, чем на фоне приема галоперидола. Если ОШ больше 1,0, но нижняя граница 95% ДИ меньше 1,0, это свидетельствует о тенденции к повышению риска ГАН на конкретном препарате, не достигшей статистической значимости из-за недостаточного количества пациентов в подгруппе. Значения ОШ меньше 1,0 указывают на более низкую, чем при лечении галоперидолом, вероятность ГАН. Из таблицы видно, что, хотя наиболее сильным провоцирующим фактором развития ГАН у мужчин и женщин был атипичный нейролептик рисперидон, многие другие препараты по вероятности развития ГАН у мужчин и женщин различались. Опираясь на ОШ, указанные в таблице 1, можно выбирать нейролептик для замены у больных с ГАН, отдельно у мужчин и у женщин, при этом препарат, вызвавший ГАН, можно заменить на препарат с более низким ОШ.

Однако расчет ОШ без учета других факторов, которые могут влиять на ГАН, мог дать неполную картину. По этой причине для выявления факторов, независимо ассоциированных с ГАН у женщин и мужчин и включающих не только нейролептики, был выполнен множественный регрессионный анализ, зависимой переменной в котором была гиперпролактинемия (табл. 2).

По результатам множественного регрессионного анализа ГАН у женщин связана с приемом рисперидона, сульпирида, трифлуоперазина, тиоридазина и комбинации галоперидола с клозапином, а также с обострением психического расстройства.

**Таблица 1. Вероятность развития гиперпролактинемии при приеме различных нейролептиков у женщин и мужчин**

Нейролептик	Отношение шансов ГАН (95% ДИ) (по сравнению с галоперидолом)		
	Все больные	Мужчины	Женщины
<b>1. Атипичные</b>			
Рisperидон	7,1 (2,4–51,8)	16,0 (1,88–138,5)	4,0 (0,38–41,2)
Амисульприд	6,7 (0,33–137,0)	7,2 (0,3–161,9)	1,1 (0,04–31,6)
Оланзапин	1,4 (0,4–5,7)	НД	1,1 (0,2–7,4)
Клозапин	0,7 (0,4–1,7)	0,6 (0,2–1,7)	0,6 (0,16–2,4)
Сертиндол	1,3 (0,3–6,3)	0,2 (0,01–4,3)	0,9 (0,1–11,5)
Кветиапин	0,6 (0,2–1,8)	0,4 (0,04–3,6)	0,6 (0,1–2,8)
<b>2. Типичные</b>			
Сульпирид	5,8 (0,7–123,5)	НД	4,7 (0,2–101,0)
Флулентиксол	1,4 (0,2–9,4)	1,5 (0,1–25,3)	0,7 (0,1–9,5)
Перициазин	1,0 (0,4–4,8)	0,3 (0,04–3,6)	1,8 (0,2–20,2)
Хлорпромазин	1,2 (0,5–2,4)	1,6 (0,6–4,4)	0,7 (0,1–3,2)
Тиоридазин	1,3 (0,5–3,1)	0,2 (0,02–1,6)	1,4 (0,3–6,8)
Трифлуоперазин	1,2 (0,5–2,9)	0,9 (0,3–2,9)	0,9 (0,2–4,2)
Флуфеназин	1,0 (0,2–5,2)	2,9 (0,2–35,3)	0,6 (0,04–8,7)
Хлорпротиксен	0,3 (0,3–1,7)	0,5 (0,3–3,0)	0,2 (0,1–1,3)
Перфеназин	0,2 (0,04–1,1)	0,1 (0,01–2,6)	0,2 (0,02–1,2)

ДИ – доверительный интервал.

НД – данных нет в связи с отсутствием пациентов этого пола, принимавших данный препарат.

По данным множественного регрессионного анализа, ГАН у мужчин связана с приемом амисульприда, рисперидона, комбинации галоперидола с хлорпромазином, галоперидола с клозапином, трифлуоперазина с хлорпротиксеном и с обострением психического расстройства.

**Эффективность и безопасность каберголина в лечении ГАН.** Лечение ГАН каберголином было начато у 44 пациентов, из них 6 больных прекратили терапию досрочно: 4 – из-за недостаточной комплаентности; 2 – вследствие субъективного ухудшения самочувствия, субъективно выражавшегося в усилении тревоги и эмоциональной лабильности. При этом психиатр, наблюдавший больных, не обнаружил клинически значимого ухудшения психического состояния. Два пациента принимали каберголин длительно и прекратили лечение самостоятельно из-за неэффективности, при этом у 1 пациентки была неэффективной доза каберголина 2 мг/нед., у 1 пациента – 2,5 мг/нед. У 36 больных (3 мужчины, 33 женщины) была достигнута нормализация пролактина, у 1 пациентки наступила беременность. Таким образом, при хорошей переносимости каберголина и высокой комплаентности к лечению уровень пролактина нормализовался у 95% больных.

Доза каберголина, с помощью которой удалось добиться нормализации пролактина, составила 0,25–3 мг/нед. (медиана 0,5 (0,5; 1,25) мг). У 17% больных клинический и лабораторный эффект был достигнут при приеме 0,25 мг/нед., у

34% – 0,5 мг/нед., у 9% – 0,75 мг/нед., у 14% – 1,0 мг/нед., у 3% – 1,25 мг/нед., у 11% – 1,5 мг/нед., у 6% – 1,75 мг/нед., у 3% – 2,5 мг/нед., у 3% – 3 мг/нед. Эффективные дозы каберголина у пациентов с ГАН на фоне приема типичных и атипичных нейролептиков значимо не различались и составляли соответственно 1,0 (0,5; 1,) и 0,5 (0,25; 1,0) мг/нед.

Продолжительность приема препарата до нормализации пролактина варьировала от 4-х до 44 нед. (медиана 14 (4; 22) нед.). Суммарная длительность приема каберголина варьировала от 4 до 92 нед. У 37% пациентов нормализация пролактина отмечалась через 4–8 нед. лечения, у 34% – через 10–17 нед., у 17% – через 22–25 нед., у 11% – через 36–44 нед. терапии.

После нормализации пролактина каберголин был отменен у 34 пациентов, 2 пациентки продолжали терапию по показаниям. Уровень пролактина исследовали через 3 мес. после прекращения приема препарата, при этом рецидив ГАН с появлением клинической симптоматики был выявлен у 10 пациенток (29%). Большинству больных с рецидивом ГАН каберголин был назначен повторно.

Для оценки влияния каберголина на клиническую симптоматику ГАН мы проанализировали подгруппу больных, достигших нормализации пролактина (табл. 3). Большинство пациентов были женщины (n=33), но это лишь отражает преобладание женщин среди пациентов, которые начали лечение. Нарушения менструального цикла до начала терапии отмечались у 29 пациенток (87,9%). После нормализации пролактина нарушения менструального цикла сохранялись у 5 (15%) пациенток. Снижение частоты нарушений менструального цикла и частоты галактореи после нормализации пролактина было статистически значимым (см. табл. 3). Масса тела до начала приема каберголина составила 65 (55; 73) кг, после нормализации уровня пролактина она увеличилась до 68 (60; 76) кг (p=0,0047). Следовательно, можно предположить, что увеличение массы тела при приеме нейролептиков связано с ГАН, а опосредуется иными механизмами.

Положительная динамика клинических проявлений ГАН при лечении каберголином подтвердилась и при анализе результатов шкалы UKU (табл. 4) по суммарному баллу побочных эффектов нейролептиков и баллов по таким нежелательным явлениям, как нарушение менструального цикла по типу олиго- и аменореи, галакторея, снижение полового влечения, нарушение оргазма.

**Таблица 2. Признаки, значимо ассоциированные с биоактивным пролактином (результаты множественного регрессионного анализа)**

Признак	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	t	p> t	Бета
А. Женщины. Число наблюдений – 85, скорректированное R <sup>2</sup> =0,5711, F-критерий=10,32, p=0,0000					
Острый психоз	268,48	116,49	2,30	0,02	0,18
Прием рисперидона	955,23	174,20	5,48	0,00	0,41
Прием сульпирида	1272,68	274,45	4,64	0,00	0,36
Прием тиоридазина	375,35	158,80	2,36	0,02	0,20
Прием трифлуоперазина	292,84	161,86	1,81	0,08	0,15
Прием комбинации галоперидола и клозапина	633,03	224,16	2,82	0,01	0,22
Б. Мужчины. Число наблюдений – 85, скорректированное R <sup>2</sup> =0,5815, F-критерий=13,97, p=0,0000					
Острый психоз	65,34	34,02	1,92	0,06	0,15
Прием рисперидона	213,28	48,62	4,39	0,00	0,37
Прием комбинации галоперидола и хлорпромазина	244,64	42,25	5,79	0,00	0,44
Прием комбинации галоперидола и клозапина	164,80	78,92	2,09	0,04	0,16
Прием комбинации трифлуоперазина и хлорпротиксена	277,19	80,97	3,03	0,00	0,22
Прием амисульприда	731,29	103,51	7,07	0,00	0,58

**Таблица 3. Динамика клинических симптомов ГАН после нормализации уровня пролактина на фоне лечения каберголином**

Показатель	Исходно	После нормализации пролактина	p*
Частота нарушений менструального цикла, %	87,9	15,0	<0,001
олигоменорея	48	9	0,002
аменорея	30	6	НЗ
полименорея	6	0	НЗ
дисменорея	3	0	НЗ
Частота галактореи (%)	84	3	<0,001
спонтанной	25	0	0,04
при надавливании	59	3	<0,001
Масса тела, кг	65	68 (60–76)	0,0047
Медиана [1 и 3 квартили]	(55–73)		

\*Тест Мак-Немара для категориальных показателей, критерий Вилкоксона для количественных показателей

При сравнении показателей опросника PRSexDQ у пациентов исходно и после нормализации пролактина статистически значимых различий не получено.

При сравнении показателей качества жизни (опросник SF-36) у пациентов исходно и после нормализации пролактина, получены следующие данные (табл. 5).

Пациенты хорошо переносили лечение, побочных эффектов не было даже при длительном приеме каберголина. Суммарная экспозиция к препарату составила 534 пациенто-недель. Ни один больной, получавший каберголин, за время лечения не был госпитализирован в психиатрический стационар. В отличие от этого, у 37,5% (15 из 40) больных контрольной группы за период наблюдения отмечалось обострение психического расстройства, которое потребовало госпитализации в психиатрический стационар. Одна из возможных причин высокой частоты обострений в группе не лечившихся каберголином, – более низкая общая мотивация на лечение у этих пациентов, что приводило к отказу как от приема каберголина, так и, возможно, от регулярного приема психотропных препаратов.

Таким образом, нормализация пролактина при ГАН сопровождается улучшением показателей качества жизни по шкалам социального функционирования, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, и по психологическому компоненту здоровья. Увеличение баллов по шкале социального функционирования означает вовлечение больных в социальную активность и уменьшение ограничений, связанных с физическим или эмоциональным состоянием. Увеличение баллов по шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, свидетельствует об улучшении выполнения повседневной работы и об уменьшении ограничения, обусловленного эмоциональным состоянием.

Проведенное исследование продемонстрировало более высокую распространенность ГАН, чем указывается в большинстве публикаций [7, 8]. Несомненно, это объясняется тем, что мы проводили сплошной скрининг на гиперпролактинемия, независимо от наличия ее симптомов. В связи с выявлением высокой частоты бессимптомного течения мы полагаем целесообразным определять уровень

пролактина у всех пациентов репродуктивного возраста, получающих антипсихотические препараты.

Полученные результаты влияния препаратов на уровень пролактина у мужчин и женщин демонстрируют, что большинство нейролептиков неодинаково влияют на уровень пролактина у пациентов разного пола: у женщин развитием ГАН в большей степени способствует прием тиоридазина и перициазина, а у мужчин – рисперидона и хлорпромазина. Разное влияние антипсихотиков на пролактин у мужчин и женщин может объясняться различиями в фармакокинетике препаратов в зависимости от пола [31], а также особенностями действия нейролептиков у мужчин и женщин. Уточнение причины полученных результатов может послужить задачей дальнейших исследований.

С помощью логистического регрессионного анализа мы подтвердили, что обострение психического расстройства способствует ГАН, причем это влияние не опосредовано видом и числом принимаемых нейролептиков. Механизмы, путем которых обострение психического расстройства способствует гиперпролактинемии, до конца не ясны, возможно, это связано с непосредственным влиянием психического расстройства на обмен нейромедиаторов в головном мозге. С учетом приведенных выше результатов, вызывает интерес вопрос взаимосвязи гиперпролактинемии с особенностями психопатологии у пациентов с психическими расстройствами. Данный вопрос изучен недостаточно, и имеющиеся результаты исследований крайне противоречивы [32]. Существует гипотеза, согласно которой стресс может приводить к гиперпролактинемии, что, в свою очередь, может служить триггером увеличения продукции дофамина путем регуляции с помощью обратной связи [6]. Возможно, именно с этим фактом связана самопроизвольная нормализация пролактина после купирования острой психотической симптоматики.

В нашем исследовании у большинства пациентов лечение ГАН каберголином проводилось более длительное

**Таблица 4. Динамика показателей опросника UKU после нормализации пролактина на фоне лечения каберголином**

Шкала UKU	Медианы баллов (25–75%)		p*
	Исходно, баллов	После нормализации пролактина, баллов	
Суммарный балл	8 (6–9)	4,5 (2,5–7)	0,0014
Увеличение массы тела	1 (0–2)	0,5 (0–1)	НЗ
Снижение массы тела	0 (0–0)	0 (0–0)	НЗ
Нарушение менструального цикла по типу полименореи	0 (0–1)	0 (0–0)	НЗ
Нарушение менструального цикла по типу олиго- и аменореи	2 (0–1)	1 (0–2)	0,04
Галакторея	1 (1–1)	0 (0–1)	<0,001
Усиление полового влечения	0 (0–0)	0 (0–0)	НЗ
Снижение полового влечения	1 (0–3)	0 (0–1)	0,028
Нарушение оргазма	1 (0–3)	1 (0–1)	0,028
Вагинальная сухость	0 (0–1)	0 (0–1)	НЗ

\*Критерий Вилкоксона. НЗ – не значимо

**Таблица 5. Результаты опросника SF-36 исходно и после лечения каберголином**

Шкала SF-36	Медианы баллов (25–75%)		p*
	Исходно, баллов	После нормализации пролактина, баллов	
Физический компонент здоровья	49,3 (42,4–54,6)	51,7 (47,1–54,4)	НЗ
Психический компонент здоровья	40,3 (33,9–50,3)	45,0 (36,7–53,4)	0,049
Физическое функционирование	85 (75–90)	85 (70–95)	НЗ
Ролевое функционирование, связанное с физическим состоянием	72 (25–100)	72 (25–100)	НЗ
Интенсивность боли	74 (52–100)	100 (62–100)	НЗ
Общее состояние здоровья	61 (49,5–77)	66 (50–77)	НЗ
Жизненная активность	50 (40–67,5)	57,5 (40–67,5)	НЗ
Социальное функционирование	62,5 (50–87,5)	75 (56,3–100)	0,0062
Ролевое функционирование, связанное с эмоциональным состоянием	33 (0–100)	72 (33–100)	0,042
Психическое здоровье	54 (48–74)	60 (40–76)	НЗ

\*Критерий Вилкоксона. НЗ – не значимо

время (почти до 2-х лет у ряда больных) и в больших дозах, чем это указывается в других опубликованных исследованиях [23, 24, 33–35]. Впервые каберголин применяли дольше 6 мес. (8 пациентов, 18%) и почти 12 мес. (3 пациента, 7%). Продолжительный прием препарата позволил надежно оценить возможную частоту обострений психического расстройства в процессе терапии. Нам удалось показать, что терапия ГАН каберголином не приводит к ухудшению течения психического расстройства даже в случае длительного приема препарата. Впервые оценивался уровень пролактина спустя 3 мес. после отмены каберголина, и была определена частота рецидива ГАН.

Наши данные подтвердили, что лечение ГАН каберголином приводит к восстановлению регулярного менструального цикла и к исчезновению галактореи у женщин, что совпадает с литературными данными [33–35]. В представленной работе нормализация уровня пролактина с помощью каберголина сопровождалась уменьшением выраженности сексуальных нарушений. Коррекция сексуальных нарушений крайне актуальна для больных – этот побочный эффект психотропной терапии является, по мнению пациентов, самым неблагоприятным и больше ухудшает качество жизни, чем выраженная седация, экстрапирамидные нарушения или расстройства вегетативной регуляции [36].

Впервые также удалось показать влияние коррекции ГАН каберголином на показатели качества жизни: лечение сопровождалось улучшением показателей качества жизни по шкалам социального функционирования, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, и по психологическому компоненту здоровья. Однако интерпретация полученных результатов требует учета ограничений нашего исследования, в рамках которого не оценивалось влияние других факторов на качество жизни. Не исключено, что терапия агонистами дофаминовых рецепторов влияет на течение психического расстройства независимо от динамики уровня пролактина. Например, в литературе сообщается об эффективности агонистов дофамина при негативных симптомах шизофрении [37], возможно, именно с этим связано улучшение социального функционирования и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, при приеме каберголина у обследуемых больных. При изучении динамики психопатологических проявлений у 80 пациентов, получавших каберголин для коррекции ГАН в течение 6 мес., С. Kalkavoura et al. продемонстрировали значимое снижение показателей шкалы PANSS в сравнении с исходными, что свидетельствует об улучшении психического состояния [25]. Не исключено и положительное влияние каберголина на течение психического расстройства и негативные симптомы шизофрении, изучение этого эффекта представляется весьма перспективным.

Таким образом, ГАН широко распространена среди пациентов с психическими расстройствами и нередко протекает бессимптомно. Лечение каберголином может рассматриваться как эффективный и безопасный метод коррекции ГАН. Этот препарат могут назначать как эндокринологи, так и психиатры, не изменяя психотропную терапию. На современном этапе развития психиатрии многие больные с психозами (и тем более пациенты с пограничными психическими расстройствами) могут достичь стойкой и длительной клинической ремиссии благодаря терапии на основе нейролептиков.

Обеспечить пациентам максимальную переносимость нейролептиков путем выбора препарата с меньшим риском, в частности каберголина, – общая задача эндокринологов и психиатров.

### Выводы

1. При обследовании методом сплошного скрининга ГАН обнаруживается у 53% больных с психическими расстройствами, что в 1,5 раза больше, чем при обращаемости. Частота ГАН, включая бессимптомные формы, у женщин достигает 64%, у мужчин – 38%. В связи с этим всем больным, принимающим нейролептики с высоким риском развития ГАН, рекомендуется определение уровня пролактина.

2. У женщин ГАН встречается чаще, а повышение пролактина более выражено, чем у мужчин. У мужчин фактором риска ГАН является молодой возраст.

3. Лечение ГАН каберголином позволяет достичь клинико-лабораторного эффекта у большинства пациентов. Прием каберголина длительностью до 92 нед. не сопровождается ухудшением течения психического расстройства.

4. Нормализация уровня пролактина у пациентов с ГАН с помощью каберголина сопровождается значимым улучшением качества жизни, в частности социального функционирования и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, психологического компонента качества жизни. Кроме того, лечение ГАН сопровождается существенным улучшением сексуальных функций (полового влечения и оргазма).

### Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М. – Тверь: Триада, 2004. С. 165 [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Romancova T.I. - Sindrom giperprolaktinemii. M.–Tver': Triada. 2004. S.165 (in Russian)].
2. Majumdar A., Mangal N.S. Hyperprolactinemia // J Hum Reprod Sci. 2013. Vol.6. P. 168–175.
3. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., Kleinberg D.L., Montori V.M., Schlechte J.A., and Wass J.A. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol.96. P.273–288.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Воротникова С.Ю., Рожинская Л.Я. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения // Проблемы эндокринологии. 2013. № 6. С. 19 [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Dzeranova L.K., Pigarova E.A., Vorotnikova S.Ju., Rozhinskaja L.Ja. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po giperprolaktinemii: klinika, diagnostika, differencial'naja diagnostika i metody lechenija // Problemy jendokrinologii. 2013. № 6. S.19 (in Russian)].
5. Дмитриева Т.В. Клиническая психиатрия / пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа. 1998. С. 112 [Dmitrieva T.B. Klinicheskaja psixiatrija / per. s angl. M.: GEOTAR-Media. 1998. S. 112 (in Russian)].
6. Riecher-Ressler A., Rybakowski J. K., Pflueger M. O. et al. Hyperprolactinemia in antipsychotic-naive patients with first-episode psychosis // Psychological Medicine. 2013. Vol. 43(12). P. 2571–2582.
7. Johnsen E., Kroken R., Abaza M. et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a cross-sectional survey // J Clin Psychopharmacol. 2008. Vol. 28(6). P.686–690.
8. Bushe C., Shaw M. Prevalence of hyperprolactinaemia in a naturalistic cohort of schizophrenia and bipolar outpatients during treatment with typical and atypical antipsychotics // J Psychopharmacol. 2007. Vol. 21(7). P.768–773.
9. Madhusoodanan S., Parida S., Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics – a review // Hum Psychopharmacol. 2010. Vol.25(4). P.281–297.
10. Szarfman A., Tonning J. Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study // Pharmacotherapy. 2006. Vol. 26(6). P.748–745.
11. Walters J., Jones I. Clinical questions and uncertainty - prolactin measurement in patients with schizophrenia and bipolar disorder // J Psychopharmacol. 2008. Vol. 22. P. 82.
12. Bushe C., Shaw M., Peveler R. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia // J Psychopharmacol. 2008. Vol.22. P.46.
13. Arlington V.A. American Psychiatric Association. Practice Guidelines for the Treatment of Patients With Schizophrenia: American Psychiatric Association. 2004. Vol.6. P.14–16.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Особенности обследования и лечения заболеваний щитовидной железы во время беременности. Современное состояние проблемы (обзор литературы)

К.м.н. Т.П. Шестакова

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

## РЕЗЮМЕ

Обзор литературы посвящен вопросам диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы во время беременности. При обследовании и лечении беременных женщин необходимо учитывать физиологические изменения, свойственные беременности. Подробно обсуждается проблема определения нормы тиреотропного гормона (ТТГ) для беременных. В настоящее время увеличилась распространенность субклинического гипотиреоза. Вопрос о целесообразности лечения субклинического гипотиреоза, диагностированного по новым нормам ТТГ, не решен. Доказано положительное влияние левотироксина натрия у беременных с субклиническим гипотиреозом и положительными антителами к тиреоидной пероксидазе. Не подтверждается влияние субклинического гипотиреоза на психоневрологическое развитие плода. В настоящее время уделяется большое внимание вопросам безопасности антигипотиреозных препаратов при беременности. Выявлено тератогенное влияние на плод пропилтиоурацила, поэтому рекомендуется ограничить применение этого препарата I триместром. Затрагиваются вопросы обследования и лечения беременных с узловыми образованиями щитовидной железы.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, беременность, гипотиреоз, тиреотоксикоз, узлы щитовидной железы.

**Для цитирования:** Шестакова Т.П. Особенности обследования и лечения заболеваний щитовидной железы во время беременности. Современное состояние проблемы (обзор литературы) // PMJ. 2017. № 1. С. 37–40.

## ABSTRACT

Diagnosis and treatment of thyroid gland disorders in pregnancy: current conception (a review)

Shestakova T.P.

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow

The paper reviews the issues regarded diagnosis and treatment of thyroid gland disorders in pregnancy. Physiological changes that are typical of pregnancy should be considered when examining and treating pregnant women. The estimation of TSH normal ranges in pregnancy is discussed. Currently, the occurrence of subclinical hypothyroidism is raising. The indications to the treatment of subclinical hypothyroidism diagnosed by novel TSH normal ranges are not determined yet. Sodium levothyroxin provides beneficial effects in pregnant women with subclinical hypothyroidism and anti-TPO antibodies. The influence of subclinical hypothyroidism on fetal psychoneurological development is not evident. Currently, the safety of anti-thyroid agents in pregnancy is of special importance. Previously unrecognized effect of propylthiouracil on the fetus was demonstrated. Additionally, the risk of liver failure due to propylthiouracil is an issue. Therefore, this agent should be used in the first trimester of pregnancy only. Finally, the paper addresses examination algorithms and treatment approaches to nodular thyroid gland disorders in pregnant women.

**Key words:** thyroid gland, pregnancy, hypothyroidism, thyrotoxicosis, thyroid gland nodules.

**For citation:** Shestakova T.P. Diagnosis and treatment of thyroid gland disorders in pregnancy: current conception (a review) // RMJ. 2017. № 1. P. 37–40.

В настоящее время накоплены новые данные, которые меняют тактику лечения беременных женщин с гипотиреозом, тиреотоксикозом и узловыми образованиями щитовидной железы.

Особенности диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы у беременных связаны с физиологическими изменениями, свойственными беременности. Эти изменения касаются метаболизма йода, связывающей способности сыворотки крови относительно тиреоидных гормонов, появления и функционирования плаценты, а также активности иммунной системы.

## Физиологические изменения тиреоидной функции во время беременности

При обследовании и лечении беременных с заболеваниями щитовидной железы необходимо учитывать физиологические изменения, свойственные беременности. Во время беременности увеличиваются потери йода из кровотока за счет повышения фильтрации в почках и потребления йода плацентой. Кроме этого потребность в йоде увеличивается за счет повышения синтеза тиреоидных гормонов. Начиная с 5–7-й недели и до 20-й недели беременности увеличивается концентрация тиреоидсвязывающего глобулина (ТСГ), кото-

рая остается повышенной до завершения беременности. В результате ТСГ связывает больше тиреоидных гормонов, что проявляется увеличением общей фракции  $T_3$  и  $T_4$ . Свободные фракции тиреоидных гормонов менее подвержены изменениям, но и их уровень не остается постоянным на протяжении беременности. В I триместре свободные фракции  $T_3$  и  $T_4$  увеличиваются в результате стимулирующего влияния хорионического гонадотропина на щитовидную железу, а в III триместре уровень  $T_3$  и  $T_4$  снижается [1]. Это происходит не столько за счет реального уменьшения уровня гормонов, сколько за счет колебаний его значений при определении наиболее часто используемым хемилюминесцентным методом. Точность определения концентрации гормонов этим методом снижается в случае нарушения равновесия между свободной и связанной фракциями. Во время беременности изменяется количество не только тиреоидсвязывающего глобулина, но и альбумина, что изменяет соотношение свободной и связанной фракций тиреоидных гормонов [2]. В связи с этим некоторые исследователи рекомендуют использовать общую фракцию гормонов, которая более точно коррелирует с уровнем тиреотропного гормона (ТТГ). При этом необходимо учитывать, что нормальные показатели общего  $T_3$  и  $T_4$  отличаются у беременных. Начиная с середины беременности уровень общего  $T_4$  на 50% превышает уровень, имевшийся до беременности. Сложнее определить нормальный уровень на сроках беременности между 7-й и 16-й неделями, когда уровень общего  $T_4$  динамично изменяется. Считается, что начиная с 7-й недели каждую последующую неделю уровень свободного  $T_4$  увеличивается на 5%; исходя из этого можно рассчитать верхнюю границу нормы для общей фракции  $T_4$  по формуле: (неделя беременности от 8-й до 16-й – 7) × 5 [3].

Если же использовать значения свободных фракций, то необходимо учитывать, что у беременных нормы для тиреоидных гормонов значительно различаются при разных методиках определения гормонов. Поэтому рекомендуется в каждой лаборатории, которая выполняет гормональные анализы для беременных, определить свой референсный интервал не только для каждого триместра беременности, но и для каждого применяемого метода исследования [4].

Хорионический гонадотропин (ХГЧ), вырабатываемый плацентой, оказывает стимулирующее воздействие на щитовидную железу вследствие его способности взаимодействовать с рецептором ТТГ. В результате этого в I триместре, на пике секреции ХГЧ, повышается выработка тиреоидных гормонов, причем увеличивается не только общая, но и свободная фракция  $T_3$  и  $T_4$ . При этом по механизму обратной отрицательной связи снижается уровень ТТГ. У большинства беременных изменения происходят в пределах референсных значений, но у 1–3% беременных ТТГ и свободный  $T_4$  выходят за пределы нормы и тогда развивается транзиторный гестационный тиреотоксикоз, требующий дифференциальной диагностики с диффузным токсическим зобом и другими заболеваниями, сопровождающимися тиреотоксикозом. Изменения уровня гормонов, возникающие вследствие стимуляции ХГЧ, обычно исчезают к 18–20-й неделе беременности, но в редких случаях ТТГ остается подавленным во II и даже III триместрах [5].

### Йод и беременность

Йод – микроэлемент, необходимый для синтеза тиреоидных гормонов. Потребность в йоде увеличивается во вре-

мя беременности примерно на 50%. По мнению ВОЗ, йодурия у беременных должна быть в пределах 150–249 мкг/л [6]. Рекомендации в отношении дополнительного потребления йода беременными не меняются: 250 мкг йода ежедневно на протяжении всей беременности. В регионе легкого йодного дефицита это достигается добавлением к пище 200 мкг йода в виде калия йодида. Даже в таких регионах, как США, где дефицит йода полностью восполняется, во время беременности рекомендуется дополнительное потребление 150 мкг йода в сутки. Положительными эффектами восполнения дефицита йода является уменьшение перинатальной смертности, увеличение окружности головы новорожденных, а также повышение IQ, и особенно уменьшение проблем с чтением и восприятием прочитанного [6].

### Гипотиреоз и беременность

В последние годы увеличилась распространенность гипотиреоза среди беременных до 15% за счет субклинических форм, тогда как распространенность манифестного гипотиреоза не изменяется и составляет 2,0–2,5%. В крупном исследовании в США выявлена распространенность гипотиреоза на уровне 2,5% [7]. В Италии частота гипотиреоза, с учетом субклинического, составила 12,5% [8].

Увеличение количества беременных с субклиническим гипотиреозом в большой мере связано с изменением нормы для ТТГ во время беременности.

В 2011 г. Американской ассоциацией тиреологов (АТА) было рекомендовано применение у беременных специфичных для каждого триместра норм ТТГ, определяемых для каждой этнической группы, либо использование предложенных: для I триместра – 0,1–2,5 мЕд/л, для II триместра – 0,2–3,0 мЕд/л, для III триместра – 0,3–3,0 мЕд/л [9]. Предложенные референсные нормы основывались на результатах шести исследований, в которых приняли участие в общей сложности 5500 беременных. Использование рекомендованных значений ТТГ привело к закономерному увеличению частоты субклинического гипотиреоза. Например, в Китае при переходе на новые нормативы распространенность субклинического гипотиреоза достигла 28% [10]. В связи с этим во многих странах были проведены собственные исследования для определения нормальных показателей ТТГ у беременных.

В настоящее время общее количество беременных, принявших участие в исследовании тиреоидного статуса, превышает 60 тыс. Вновь проведенные исследования показали, что нормы ТТГ различаются в зависимости от обеспеченности региона йодом, индекса массы тела и этнической принадлежности [10–13].

Так, в Китае установлено нормальное содержание ТТГ для I триместра в пределах 0,14–4,87 мЕд/л, при переходе на эти показатели частота субклинического гипотиреоза составила 4% [10]. Схожие данные были получены в Корее, где верхняя граница референсных значений ТТГ составила от 4,1 мЕд/л в I триместре до 4,57 мЕд/л в III триместре [14]. Подобные результаты были получены при обследовании беременных в Европе. Так, в Чехии нормой для I триместра беременности признан уровень ТТГ 0,06–3,67 мЕд/л. При применении таких показателей распространенность гипотиреоза среди беременных составила 4,48% [15]. Суммарные данные нескольких исследований показывают, что в I триместре беременности верхняя граница нормы ТТГ находится в интервале от 2,15 до 4,68 мЕд/л [16].

На основании последних исследований АТА рекомендует в случае отсутствия собственного референсного интервала использовать в качестве верхней границы нормы ТТГ обычно применяемый критерий – 4 мЕд/л либо, учитывая физиологические особенности беременной, снизить этот верхний порог на 0,5 мЕд/л [4].

Манифестный гипотиреоз не только снижает фертильность женщины, но и неблагоприятно влияет на течение беременности и здоровье плода. Некомпенсированный гипотиреоз увеличивает риск гибели плода (OR 1,26; 95% CI 1,1–1,44;  $p=0,0008$ ), преждевременных родов (OR 1,96; 95% CI 1,4–2,73;  $p=0,0008$ ), преэклампсии и гестационного сахарного диабета (OR 1,69; 95% CI 1,27–2,43;  $p=0,002$ ), оказывает негативное влияние на психоневрологическое развитие плода [17]. При этом в многочисленных исследованиях показано, что компенсация гипотиреоза уменьшает риск осложнений беременности до общепопуляционного [18].

При гипотиреозе, диагностированном до наступления беременности, необходима коррекция дозы левотироксина натрия во время беременности. Повышение дозы диктуется физиологическими изменениями, свойственными беременности, но зависит от многих факторов, в частности от уровня ТТГ на момент наступления беременности и причины гипотиреоза. Опрос врачей из Европейского общества эндокринологов выявил, что около половины врачей (48%) коррекцию дозы левотироксина натрия проводят после контроля ТТГ на фоне беременности [19]. Такой подход приемлем у комплаентных женщин, когда коррекцию дозы можно проводить по результатам гормонального исследования крови. Однако у женщин, которые нерегулярно посещают врача и редко контролируют гормональный статус, рекомендуется превентивное увеличение дозы левотироксина натрия на 50% сразу после наступления беременности.

В настоящее время не решен вопрос о влиянии на течение беременности и здоровье плода субклинического гипотиреоза, т. е. изолированного повышения ТТГ, или изолированной гипотироксинемии во время беременности.

Для того чтобы решить, необходимо ли активное лечение беременных с субклиническим гипотиреозом, особенно при незначительном повышении ТТГ в пределах 2,5–5,0 мЕд/л, нужно определить влияние этого состояния на вынашивание, течение беременности и здоровье плода. Ранее исследования показывали, что субклинический гипотиреоз увеличивает частоту выкидышей в той же мере, что и манифестный гипотиреоз [20, 21]. Но подобные исследования были немногочисленными, часто в ходе их объединялись беременные с субклиническим и манифестным гипотиреозом. Исследование, проведенное в Австралии, не выявило зависимости осложнений беременности от повышенного в пределах 10 мЕд/л ТТГ и изолированного снижения свободного  $T_4$  [22]. В другом крупном исследовании с участием более 5000 беременных, 3/4 которых имели субклинический гипотиреоз, было показано, что выкидыш чаще, чем у эутиреоидных женщин, происходил в группах с содержанием ТТГ от 5 до 10 мЕд/л в сочетании с антитиреоидными антителами или без такового, тогда как при более низких значениях ТТГ (2,5–5,22 мЕд/л) повышение частоты выкидышей отмечалось только при наличии антител к ТПО. При субклиническом гипотиреозе выкидыши случались на более ранних сроках беременности по сравнению с беременными с эутиреозом [23]. Это исследование подтвердило результаты более ранних исследований, показывающих, что влияние на вынашивание беременности ока-

зывает снижение функции щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите. В случае отсутствия повышенного титра антитиреоидных антител влияние повышенного ТТГ на вынашивание беременности недостаточно доказано.

Другой важный аспект – это влияние субклинического гипотиреоза на течение беременности и здоровье плода. При обследовании более 8000 беременных выявлена повышенная частота гестационной гипертензии (OR 2,2) и внутриутробной задержки развития плода (OR 3,3), низкий вес плода (OR 2,9) у беременных с субклиническим гипотиреозом по сравнению с эутиреоидными беременными [24]. Схожие данные были получены в другом исследовании, которое подтвердило, что суммарный риск неблагоприятных исходов (преждевременные роды или выкидыш, низкий вес плода, преэклампсия) был повышен в 2 раза у беременных с субклиническим гипотиреозом [25].

Влияние некомпенсированного гипотиреоза на психоневрологическое развитие плода, имеющее отдаленные последствия, хорошо известно. Проведенные за последние 5 лет исследования беременных с субклиническим гипотиреозом, особенно с незначительным повышением ТТГ, не подтвердили негативного воздействия на плод. Интервенционные исследования также не показали положительного эффекта лечения. Возможно, это объясняется включением в исследование беременных с ТТГ от 2,5 мЕд/л, что может являться вариантом нормы для данной популяции. Второй ограничивающий фактор – срок начала лечения. В нескольких исследованиях, которые не подтвердили положительного эффекта лечения, оно было начато во II триместре, что, вероятно, следует считать поздним началом [26].

Суммарные данные 21 исследования по изучению влияния субклинического гипотиреоза на течение и исход беременности и здоровье плода подтвердили негативное влияние дефицита тиреоидных гормонов на течение и исход беременности, особенно в группах, где субклинический гипотиреоз сочетался с высоким титром антитиреоидных антител. При этом необходимо заметить, что данных о влиянии субклинического гипотиреоза на психоневрологическое состояние плода на сегодня недостаточно [4].

Влияние изолированной гипотироксинемии на течение беременности и здоровье плода также вызывает интерес. V. Pop в ранних исследованиях показал, что снижение свободного  $T_4$  у беременных в I триместре влияет на психоневрологическое развитие плода [27]. Высокий риск преждевременных родов, в т. ч. ранее 34-й недели беременности, выявлен у женщин с гипотироксинемией на ранних сроках беременности и позитивными антителами к ТПО на ранних сроках [28]. Однако рандомизированные исследования не доказали положительного влияния лечения изолированной гипотироксинемии на исходы беременности [29]. Учитывая отсутствие убедительных данных о положительном влиянии коррекции изолированной гипотироксинемии, в настоящее время не рекомендуется проведение лечения беременных с такими лабораторными отклонениями. Кроме того, необходимо учитывать частые лабораторные погрешности при определении уровня свободного  $T_4$  у беременных.

### Тиреотоксикоз и беременность

Основной причиной тиреотоксикоза у беременных является диффузный токсический зоб (ДТЗ), который необходимо дифференцировать с транзиторным гестационным тиреотоксикозом (ТГТ). ТГТ – это состояние, обусловленное избыточной стимуляцией щитовидной железы со

стороны ХГЧ. Распространенность ТГТ составляет 1–3% и превышает распространенность ДТЗ, частота которого составляет не более 0,2%. ТГТ ассоциирован с многоплодной беременностью и тошнотой и рвотой беременных [30, 31]. Дифференциальная диагностика основывается на анамнезе, осмотре с целью выявления характерных для ДТЗ симптомов (зоб, эндокринная офтальмопатия, претибальная микседема), определении антител к рецепторам ТТГ, исследовании соотношения  $T_3/T_4$  и ТТГ и тиреоидных гормонов в динамике. Исследование ХГЧ не позволяет определенно дифференцировать ТГТ и ДТЗ [32].

Основной метод лечения ДТЗ во время беременности – консервативный. В последние годы изменение подходов к лечению беременных связано с вопросами безопасности применения тиреостатиков. Одним из опасных побочных эффектов тиреостатиков является развитие агранулоцитоза или панцитопении. Это осложнение может развиваться в любые сроки лечения, но более характерно для первых 90 дней [33]. При обследовании беременных, получавших тиреостатики, выявлено, что агранулоцитоз и поражение печени встречались гораздо реже, чем в общей популяции (примерно по 1 случаю на 2500 беременных). Самый частый побочный эффект применения тиреостатиков беременными – врожденные патологии плода, причем, по данным S. Anderson, они встречались с одинаковой частотой на фоне приема пропилтиоурацила и метимазола [34]. Однако в другом исследовании частота врожденных аномалий на фоне пропилтиоурацила не отличалась от таковой в контрольной группе, тогда как метимазол вызывал малые эмбриопатии (аплазию кожи на волосистой части головы, атрезию пищевода и др.) [35]. Ранее полагали, что пропилтиоурацил не обладает тератогенным эффектом, но опубликованные недавно результаты исследования датских ученых показали, что это не так. Выявлено, что у 2–3% детей, внутриутробное развитие которых проходило на фоне приема пропилтиоурацила, развиваются кисты лица и шеи, а также патология мочевыводящих путей (киста почки, гидронефроз). Эта патология не диагностируется в большинстве случаев сразу после родов, а проявляется клинически гораздо позже, поэтому ранее отсутствовала информация о тератогенном эффекте пропилтиоурацила [36–38]. Учитывая, что пропилтиоурацил вызывает менее тяжелые аномалии развития, в настоящее время в целях минимизации побочных эффектов рекомендуется для лечения тиреотоксикоза в I триместре беременности применять пропилтиоурацил, а во II и III триместрах – метимазол.

#### Узлы щитовидной железы и беременность

Обследование беременных с узловыми образованиями щитовидной железы не отличается от общепринятого. Однако необходимо учитывать некоторые особенности.

Хорошо известно, что во время беременности увеличивается объем щитовидной железы. Информация о росте узлов и их количестве противоречива. В недавнем исследовании S. Sahin показал, что размер узлов увеличивался одновременно с ростом общего объема щитовидной железы, без изменения количества узлов. У 6,6% беременных, по данным пункционной биопсии, был выявлен рак щитовидной железы (РЩЖ) [39].

Данные о распространенности РЩЖ у беременных различаются в исследованиях, достигая высоких показателей – 15–34% [40, 41]. Более того, по некоторым данным, дифференцированные РЩЖ оказались более агрессивными,

склонными к прогрессированию и рецидивам, если они выявлялись во время беременности или сразу после нее. Это объяснялось наличием рецепторов к эстрогенам в опухоли [42]. Однако в более позднем исследовании хотя и была подтверждена повышенная агрессивность дифференцированных РЩЖ, обнаруженных во время беременности, но причина этого не была установлена. Не было обнаружено ни BRAF-мутации, ни рецепторов эстрогенов [43].

Оперативное лечение во время беременности по поводу РЩЖ сопряжено с повышенной частотой осложнений и представляет угрозу для плода. По последним данным, отложенное до окончания беременности оперативное лечение не приводило к уменьшению продолжительности жизни по сравнению с оперированными во время беременности и не влияло на частоту рецидива и персистенцию заболевания [44]. Таким образом, если РЩЖ выявлен в первой половине беременности, то целесообразно проведение оперативного лечения во II триместре. Если же узел обнаружен во второй половине беременности, то оперативное лечение может быть отложено до послеродового периода.

#### Скрининг на заболевания щитовидной железы во время беременности

Проводить ли скрининг на заболевания щитовидной железы у всех беременных или только в группах риска – этот вопрос остается предметом дискуссии. Главным образом при избирательном обследовании пропускаются случаи гипотиреоза у беременных. При опросе американских врачей 42% респондентов сообщили, что проводят тотальный скрининг беременных женщин на заболевания щитовидной железы, 43% – только в группах риска и 17% – не проводят вообще. Европейские врачи в основном проводят скрининг в группах риска [45].

Таким образом, в настоящее время продолжают исследования для уточнения нормального уровня ТТГ во время беременности и определения патологического значения незначительно повышенного ТТГ. Учитывая накопленные данные по безопасности тиреостатиков, изменились рекомендации по их применению во время беременности.

#### Литература

1. Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Ларина А.А., Лесникова С.В. Эндокринные заболевания и беременность в вопросах и ответах под ред. Дедова И.И., Бурумкуловой Ф.Ф. // Москва. Е-нот. 2015. 272 с. [Andreeva E.N., Grigorjan O.R., Larina A.A., Lesnikova S.V. Jendokrinnye zabojevanija i beremennost' v voprosah i otvetah pod red. Dedova I.I., Burumkulovoj F.F. // Moskva. E-noto. 2015. 272 s. (in Russian)].
2. Soldin O.P., Tractenberg R.E., Hollowell J.G. et al. Trimesterspecific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency // *Thyroid*. 2004. Vol. 14. P. 1084–1090
3. Weeke J., Dybjaer L., Granlie K. et al. A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy // *Acta Endocrinologica*. 1982. Vol. 101. P. 531.
4. Alexander E., Pearce E., Brent G. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum // *Thyroid*. 2016. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
5. Древал А.В., Шестакова Т.П., Нечаева О.А. Заболевания щитовидной железы и беременность // М.: Медицина. 2007. 80 с. [Dreval A.V., Shestakova T.P., Nechaeva O.A. Zabojevanija shhitovidnoj zhelezy i beremennost' // M.: Medicina. 2007. 80 s. (in Russian)].
6. Zimmermann M.B. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy // *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012. Vol. 26 (Suppl 1). P. 108–117.
7. Blatt A.J., Nakamoto J.M., Kaufman H.W. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum // *Jl of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012. Vol. 97. P. 777–784.
8. Altomare M., La Vignera S., Asero P. et al. High prevalence of thyroid dysfunction in pregnant women // *Jo of Endocrinological Investigation*. 2013. Vol. 36. P. 407–411.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Лечение пациенток с бесплодием, ассоциированным с метаболическим синдромом, и его влияние на качество жизни

А.Ю. Гордеева<sup>1</sup>, М.В. Ткачева<sup>2</sup>, Д.М.Н. Р.А. Чилова<sup>1</sup>, Г.Ф. Проклова<sup>1</sup>, С.И. Мазур<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

<sup>2</sup>ООО «Клиника Сесиль», Москва

<sup>3</sup>ООО «Медэко», Москва

## РЕЗЮМЕ

Проблема метаболического синдрома (МС) во всех странах имеет острую социальную значимость. Висцеральное ожирение связано с комплексом гормональных и метаболических нарушений, приводящих у женщин к целому кластеру патологических событий – это олиго- и ановуляторные нарушения менструального цикла, синдром поликистозных яичников, бесплодие, которые ассоциированы с нарушениями секреции половых гормонов и гиперпластическими изменениями эндометрия.

**Цель исследования:** определить влияние снижения веса на фоне лечения Редуксином (сIBUTРАМИН + микрокристаллическая целлюлоза) на репродуктивную функцию и качество жизни пациенток.

**Материал и методы:** исследование проведено на базе клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. В нем участвовали 150 женщин с бесплодием, ассоциированным с МС, из которых 138 – получали лечение Редуксином в дозировке 10–15 мг/сут в течение 6 мес. согласно инструкции по медицинскому применению препарата. Все методы обследования и лечения были стандартизированы и проводились в полном соответствии с рекомендациями по организации научных исследований в популяционной гинекологии и эндокринологии.

**Результаты:** показано, что снижение веса пациенток на фоне лечебно-профилактических мероприятий привело к значительному улучшению показателей липидного и углеводного обмена, артериального давления, восстановлению овуляторных циклов. Уменьшилось число пациенток с висцеральным ожирением и повышенным индексом массы тела.

**Заключение:** профилактика и лечение бесплодия, ассоциированного с метаболическим синдромом и ожирением, должны быть направлены на формирование принципов здорового питания с обязательным ведением пищевого дневника, с анализом пищевого поведения совместно с лечащим врачом. В программу лечения рекомендуется включать препарат Редуксин как эффективное средство для снижения веса и улучшения метаболического статуса.

**Ключевые слова:** Редуксин, сIBUTРАМИН, ожирение, бесплодие, синдром поликистозных яичников, метаболический синдром.

**Для цитирования:** Гордеева А.Ю., Ткачева М.В., Чилова Р.А. и др. Лечение пациенток с бесплодием, ассоциированным с метаболическим синдромом, и его влияние на качество жизни // РМЖ. 2017. № 1. С. 41–45.

## ABSTRACT

The treatment of infertility associated with metabolic syndrome and its effect on the quality of life

Gordeeva A.Yu.<sup>1</sup>, Tkacheva M.V.<sup>2</sup>, Chilova R.A.<sup>1</sup>, Proklova G.F.<sup>1</sup>, Mazur S.I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup>Clinic «Sesil», Moscow

<sup>3</sup>Clinic «Medeco», Moscow

Metabolic syndrome is an important social issue worldwide. Visceral obesity is associated with a complex of hormonal and metabolic disorders which result in a myriad of conditions, i.e., oligoovulation and anovulation, polycystic ovary syndrome, and infertility resulting from abnormal secretion of sex hormones and endometrial hyperplasia.

**Aim:** To assess the effect of weight reduction on reproductive functions and the quality of life under the treatment with Reduxin (sibutramine plus microcrystalline cellulose).

**Materials and methods:** The study enrolled 150 women with metabolic syndrome, obesity, and infertility. 138 patients received Reduxin 10 to 15 mg daily for 6 months as recommended. All examinations and treatments were standard and performed according to the principles of the studies on population gynecology and endocrinology.

**Results:** It was demonstrated that weight reduction resulting from therapeutic and preventive measures significantly improved lipid and carbohydrate metabolism parameters and blood pressure and restored ovulatory cycles. The total number of patients with visceral obesity has decreased. Body mass index has reduced.

**Conclusions:** Preventive and treatment approaches to the metabolic syndrome associated with female obesity and infertility should include the development of healthy eating principles. Keeping a food diary and analyzing eating behavior are obligatory. The algorithm should also include Reduxin (sibutramine plus microcrystalline cellulose), an effective medication to reduce weight and to improve metabolic status.

**Key words:** Reduxin, sibutramine, obesity, infertility, polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome.

**For citation:** Gordeeva A.Yu., Tkacheva M.V., Chilova R.A. et al. The treatment of infertility associated with metabolic syndrome and its effect on the quality of life // RMJ. 2017. № 1. P. 41–45.

Исследователи различных областей клинической медицины все чаще обращаются к изучению метаболического синдрома (МС) как одному из основных социально значимых патологических состояний, которые приводят к значительному снижению продолжительности и качества жизни. Проблема МС в последние десятилетия приняла угрожающий характер и стала значительным аспектом общественного здоровья в большинстве стран мира. Всемирная организация здравоохранения признала МС новой, неинфекционной пандемией. Длительное бессимптомное развитие МС осложняет диагностику этого патологического состояния. Больные, как правило, обращаются за медицинской помощью, когда развиваются осложнения. Своевременная диагностика МС, вовремя начатые терапевтические мероприятия позволяют приостановить прогрессирование осложнений и улучшить прогноз. Висцеральное ожирение – определяющий компонент МС – неблагоприятно влияет на репродуктивную функцию женщин, в основе этого лежит сопутствующая ожирению функциональная гиперандрогения. В 1979 г. Hartz в своих исследованиях пришел к однозначному выводу, что женщины с гирсутизмом и ановуляторными циклами страдали ожирением и имели вес в среднем на 13,5 кг больше, чем женщины с нормальным циклом и без проявлений гирсутизма [1, 2]. Многочисленные исследования показали, что в 30–60% случаев у женщин с МС и ожирением формируется синдром поликистозных яичников (СПЯ). В результате периферической конверсии андрогенов ожирение может сочетаться с повышенной продукцией эстрогенов. В 1981 г. П. Синтери и П. Макдональд в ряде своих исследований выявили связь между уровнем эстрогенов и количеством жировой ткани и пришли к выводу, что в жировой ткани происходит ароматизация андрогенов и таким путем образуется треть циркулирующих эстрогенов [1–3]. Немаловажная роль в этих процессах отведена инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Гиперпластические изменения слизистой матки при МС и ожирении неблагоприятно влияют на процесс имплантации плодного яйца и вносят существенный вклад в проблему бесплодия. Наиболее распространенной патологией репродуктивной системы, ассоциированной с МС, является СПЯ [3, 4].

В патогенезе МС и инсулинорезистентности у пациенток с СПЯ играют роль ряд взаимосвязанных факторов: генетический, нарушения внутриутробного развития, гормональные расстройства, внешние воздействия. То есть патогенез МС и инсулинорезистентности у женщин с СПЯ носит гетерогенный характер. Необходимо отметить, что ожирение как ассоциированная с МС патология часто предшествует манифестации СПЯ. При этом ожирение в сочетании с СПЯ часто сопровождается дислипидемией различной степени и повышением уровня тестостерона и лютеинизирующего гормона [5, 6].

При клиническом обследовании пациенток следует учитывать, что в формировании СПЯ принимает участие вся эндокринная система: происходящие в ней патологические процессы приводят к нарушению механизмов регуляции роста и созревания фолликулов и структурным изменениям в яичниках.

S. Cook et al. (2003) и J. Dekker et al. (2005) в опубликованных собственных исследованиях установили, что у женщин репродуктивного возраста частота проявления различных симптомов МС составляет от 6 до 35% [5–7].

M.R. Palmet (2002), Ю.И. Строев (2003), R. Azziz (2004), изучая проявления СПЯ у девочек-подростков, пришли к одинаковым выводам, что в пубертатном периоде начинаются метаболические нарушения, а при СПЯ, даже при отсутствии ожирения, наблюдаются нарушения толерантности к глюкозе. У 12% девушек отмечены выраженная инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, указывающие на риск развития ожирения, гиперандрогении, артериальной гипертензии. Ю.И. Строев оценил такое состояние как гипоталамический синдром пубертатного периода. Позднее этот же автор и Л.П. Чурилов (2004) уточнили, что СПЯ и МС имеют общий патогенез, а гипоталамический синдром пубертатного возраста является дебютом МС и СПЯ [5–8].

До последних научных открытий основные лечебные мероприятия у больных с ановуляторным бесплодием и СПЯ были направлены на уменьшение гирсутизма и устранение ановуляции. В настоящее время, учитывая гетерогенность патогенеза СПЯ и бесплодия, проводят комплексное лечение таких больных, направленное не только на восстановление репродуктивных функций, но и на факторы риска развития ассоциированных с МС патологических состояний. Обследование пациенток с бесплодием и СПЯ не должно ограничиваться только гинекологическими мероприятиями, обязательным для таких пациенток должно быть измерение ИМТ, индекса окружности талии и бедер (ОТ/ОБ), роста, веса, а также определение артериального давления (АД), показателей липидно-углеводного обмена и проведение глюкозотолерантного теста. Известно, что у 25% пациенток с СПЯ к 30 годам обнаруживается нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2-го типа (СД-2) [7]. Поскольку большинство пациенток с СПЯ имеют ожирение, играющее важнейшую роль в механизмах развития инсулинорезистентности, то трудно переоценить роль снижения массы тела и ИМТ в лечении этого заболевания. R. Pasquali et al. анализировали эффективность низкокалорийной диеты (1000–1500 ккал) в течение 8 мес. у 20 больных с СПЯ (ИМТ=32). Средняя потеря веса составила 10 кг и сопровождалась значительным снижением уровня инсулина после глюкозотолерантного теста [7]. Подобные результаты сообщали и другие исследователи, показавшие, что снижение массы тела оказывает положительное влияние на гиперинсулинемию у женщин с СПЯ [7, 8]. Именно при таком снижении массы тела восстанавливается овуляция, уменьшается гиперандрогения, улучшаются метаболические показатели, а примерно в 30% случаев наступает беременность. M. Huber-Bucholz et al. показали, что у каждой второй пациентки на фоне умеренного снижения массы тела (2–5%) восстановился менструальный цикл, а у 2-х из 18 наступила беременность. В 2003 г. L. Monin-Papunen в исследовании, посвященном терапии женщин с СПЯ сибутрамином, помимо улучшения метаболических показателей у пациенток обнаружил эффект уменьшения концентрации С-реактивного белка, который, как известно, у женщин с ожирением является маркером риска развития сердечно-сосудистых патологий [6–8].

Снижение общего холестерина (ХС) на 15% и увеличение ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 10% на фоне лечения сибутрамином и строгого соблюдения диеты, включающей низкокалорийные продукты, в течение 6 мес. у женщин с ожирением и СПЯ наблюдали P. Andersen et al. [7, 8]. Подтверждено, что умеренное снижение массы тела эффективно в предупреждении развития СД-2 у больных с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе. Иссле-



# Редуксин®

Здоровье  
в правильной  
форме

- Способствует формированию правильных привычек питания<sup>1-5</sup>
- Достоверно снижает вес и уменьшает окружность талии<sup>1-5</sup>
- Не вызывает привыкания и синдрома отмены<sup>1</sup>
- Обладает высоким профилем безопасности<sup>1-6, \*</sup>



на правах рекламы

РУ № ЛС 002110 от 29.02.12

1  
капсула  
в день

## Принимать можно длительно – 1 год

### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Редуксин®

**Регистрационный номер:** № ЛС-002110 от 29.02.2012; **МНН:** сибутрамин + целлюлоза микрокристаллическая; **Лекарственная форма:** капсулы 10 мг (сибутрамина гидрохлорида моногидрат 10 мг и целлюлоза микрокристаллическая 158,5 мг), капсулы 15 мг (сибутрамина гидрохлорида моногидрат – 15 мг и целлюлоза микрокристаллическая – 153,5 мг). **Показания к применению:** снижение массы тела при алиментарном ожирении с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> и более или с индексом массы тела  $27$  кг/м<sup>2</sup> и более при наличии сахарного диабета 2 типа и дислипидемии. **Противопоказания:** установленная повышенная чувствительность к сибутрамину или к другим компонентам препарата, наличие органических причин ожирения, нервная анорексия или нервная булимия, психические заболевания, синдром Жилье де ля Туретта (генерализованные тики), одновременный прием ингибиторов МАО или применение в течение 2-х недель до приема препарата Редуксин® и 2-х недель после окончания его приема других препаратов, действующих на центральную нервную систему, ингибирующих обратный захват серотонина, снотворных препаратов, содержащих триптофан, а также других препаратов центрального действия для снижения массы тела или для лечения психических расстройств, сердечно-сосудистые заболевания (в анамнезе и в настоящее время): ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, окклюзирующие заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения), неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление выше 145/90 мм рт.ст.), тиреотоксикоз, тяжелые нарушения функции печени и/или почек, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, феохромоцитомы, закрытоугольная глаукома, фармакологическая, наркотическая или алкогольная зависимость, беременность и период грудного вскармливания, возраст до 18 лет и старше 65 лет. **С осторожностью** при наличии: хронической недостаточности кровообращения, глаукоме, кроме закрытоугольной глаукомы, холелитиазе, артериальной гипертензии (контролируемой и в анамнезе), неврологических нарушениях, включая задержку умственного развития и судороги (в т.ч. в анамнезе), эпилепсии, нарушении функции печени и/или почек легкой и средней степени тяжести, моторных и вербальных тиках в анамнезе, склонности к кровотечениям, нарушению свертываемости крови, приеме препаратов, влияющих на гемостаз или функцию тромбоцитов. **Способ применения и дозь:** Редуксин® принимается внутрь 1 раз в сутки. Начальная доза 10 мг/сутки, при плохой переносимости возможен прием 5 мг/сут. Капсулы принимают утром. Если в течение 4-х недель приема снижение массы тела менее 2 кг, то доза увеличивается до 15 мг/сут. Лечение препаратом Редуксин® не должно продолжаться более 3 месяцев, если масса тела за это время снизилась менее, чем на 5%. Лечение не следует продолжать, если масса тела пациента стала вновь увеличиваться на 3 кг и более. Длительность лечения не более 1 года. Лечение препаратом Редуксин® должно осуществляться в комплексе с диетой и физическими упражнениями под контролем врача, имеющего практический опыт лечения ожирения. **Побочное действие:** Чаще всего побочные эффекты возникают в первые 4 недели лечения. Их выраженность и частота с течением времени ослабевают и носят, в целом, незначительный и обратимый характер. Очень часто или часто возникает сухость во рту, бессонница, головная боль, головокружение, беспокойство, парестезии, а также изменение вкуса, тахикардия, ощущение сердцебиения, повышение артериального давления, вазодилатация, потеря аппетита и запор, тошнота и обострение геморроя, повышенное потоотделение. **Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению**

1. Аметов А.С. Эффективное лечение ожирения – путь борьбы с эпидемией Diabetsmetipridus. Всероссийская наблюдательная программа «ВЕОНА»: результаты и выводы. //Эффективная фармакология, Эндокринология.- Спецвыпуск.- 2013.-Май.- с.7-11. 2. Журалова М.В., Черных Т.М. Рациональная фармакотерапия ожирения:особенности применения препарата Редуксин®//Вестник семейной медицины.-2013.- № 4.-С.44 – 50 3. Мельничко Г.А., Романцова Т.И., Журалова М.В.Всероссийская программа безопасного снижения веса «ПримаВера». Итоги первого года проведения. // Ожирение и метаболизм, 2014.- No1.- С.62-68, 4. Никитченко Т.В. Эпидиология, патогенез, лечение ожирения// Практическая медицина. Акушерство, Гинекология, Эндокринология, 2015-№ 1.- С. 158-162. 5. Романцова Т.И. Основные принципы регуляции энергетического баланса.//ConstiliumMedicost. 2014.- № 4.- С.98 -102 в. Ершова Е.В., Кошчинова К.А., Галиева М.О.Сибутрамин: мифы и реальность.// Ожирение и метаболизм. 2014.-№04.-С.12 -17.

\*Обладает самой широкой собственной доказательной базой по безопасности применения среди всех сибутраминсодержащих лекарственных препаратов, зарегистрированных в РФ

дования Diabetes Prevention Program (DPP) и Diabetes Prevention Study (DPS) показали: в течение 3-х лет на фоне снижения массы тела на 7% от исходной частота развития СД-2 уменьшилась на 58% [8]. Поэтому можно ожидать, что мероприятия, направленные на снижение ИМТ и индекса ОТ/ОБ, могут привести не только к уменьшению клинических проявлений заболевания – восстановить нарушенную функцию яичников и оказать положительное влияние на липидный и углеводный обмен, но и в целом улучшить прогноз жизни пациенток. В связи с этим, несомненно, терапией первой линии для женщин с СПЯ и ожирением должен быть комплекс мер, направленных на снижение массы тела и увеличение аэробной физической нагрузки. Чтобы изменение пищевого поведения было эффективным, стабильным и длительным, рекомендуют ведение дневника питания, это помогает пациенткам упорядочить рацион питания, осознанно относиться к изменению качества и режима питания, а врачу – оценить количественный и качественный состав продуктов и корректировать диету [6, 7]. М.М. Huber-Buchholz et al. провели широкомасштабное исследование влияния на течение заболевания у женщин с ановуляторным бесплодием и ожирением, сопряженным с МС, физических упражнений, низкокалорийной диеты и терапии сибутрамином. Результаты оказались впечатляющими: за 6 мес. наблюдения у 50% пациенток при средней потере веса на 15–17% восстановилась овуляция и повысилась чувствительность к инсулину [6, 7].

**Цель исследования:** определить влияние снижения веса на фоне лечения Редуксином (сIBUTРАМИН + микрокристаллическая целлюлоза) на репродуктивную функцию и качество жизни пациенток.

#### Материал и методы

В проведенном нами исследовании участвовали 150 женщин с бесплодием, в т. ч. 138 (92%) женщин с избыточной массой тела и ожирением разной степени, которым был назначен Редуксин в дозировке 10–15 мг/сут на 6 мес. На начало исследования ни у одной из 150 пациенток дефицит массы тела не наблюдался. У 12 (8%) пациенток в возрасте 40–45 лет на фоне нормального ИМТ (18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>) наблюдались признаки высокого риска развития МС (индекс НОМА-IR ≤2,7, нарушения липидного обмена и повышение уровня глюкозы натощак выше 6,1), эти пациентки получали лечение метформином 2500 мг/сут.

**Таблица 1. Динамика изменения ИМТ на фоне лечения Редуксином**

ИМТ	Кол-во пациенток до лечения, абс.	Кол-во пациенток до лечения, %	Кол-во пациенток после лечения, абс.	Кол-во пациенток после лечения, %
Низкий (18,5–24,9)	12	8,0	30	20
Средний (25,0–29,9)	25	16,7	51	34
Повышенный (30,0–34,9)	46	30,7	36	24
Высокий (35,0–39,9)	48	32,0	30	20
Очень высокий (≥40)	11	7,3	3	2
Крайне высокий (≥45)	8	5,3	–	–

Избыточная масса тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>) наблюдалась у 25 (16,7%) женщин, ожирение I степени (ИМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>) – у 46 (30,7%), ожирение II степени (ИМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>) – у 48 (32%), ожирение III степени (ИМТ ≥40) – у 11 (7,3%). У 8 (5,3%) женщин ИМТ превышал 45 кг/м<sup>2</sup>.

#### Результаты

После шестимесячного курса лечения Редуксином на фоне коррекции образа жизни и пищевого поведения наблюдалось существенное улучшение ИМТ. Количество пациенток с ожирением III степени с очень высоким и крайне высоким риском развития осложнений уменьшилось с 19 (12,7%) до 3-х (2%), со II степенью ожирения – с 48 (32%) до 30 (20%), с I степенью ожирения – с 46 (30,7%) до 36 (24%).

При этом значительно увеличилось число пациенток с ИМТ 25,0–29,9 (избыточная масса тела), до начала лечения эта цифра наблюдалась у 25 (16,7%) пациенток, после лечения 51 (34%) пациентка перешла в категорию с избыточной массой тела со средним риском развития осложнений. Существенно увеличилось число пациенток с нормальным весом – от 12 (8%) до 30 (20%). Следует отметить, что ИМТ улучшался быстрее, чем показатели ОТ/ОБ. Динамика изменения ИМТ на фоне лечебно-профилактических мероприятий показана в таблице 1.

Параллельно с ИМТ изучались показатели индекса ОТ/ОБ, важные для определения висцерального ожирения, ассоциированного с МС (табл. 2). В исследовании до начала лечебных мероприятий частота висцерального ожирения средней степени (индекс ОТ/ОБ 0,8–0,9) наблюдалась у 55 (36,7%) женщин, после шестимесячного курса лечения Редуксином это число уменьшилось до 43 (28,7%). В то же время высокая степень висцерального ожирения (индекс ОТ/ОБ ≥0,9), наблюдалась у 49 (32,7%) женщин, после шестимесячного курса лечения Редуксином их число снизилось до 30 (20%). На первом этапе исследования, до начала лечебно-профилактических мероприятий, у 46 (30,7%) женщин индекс ОТ/ОБ был в пределах нормы (0,7–0,8), после проведенных лечебно-профилактических мероприятий (увеличение аэробных физических нагрузок, диета, ведение дневника питания) у 77 (51,3%) пациенток индекс ОТ/ОБ был в пределах физиологической нормы. Произошло значительное улучшение показателей висцерального ожирения при снижении индекса ОТ/ОБ после лечебно-профилактических мероприятий.

В исследуемой группе два компонента МС (висцеральное ожирение и артериальная гипертензия) встречаются у подавляющего большинства пациенток (70%), что указывает на риск развития МС и ряда ассоциированных с ним заболеваний.

В нашем исследовании у пациенток с симптомами МС в сочетании с бесплодием на фоне приема препарата Редуксин эффективно снижался вес. Это достоверно показывает,

**Таблица 2. Динамика изменения индекса ОТ/ОБ и показателя висцерального ожирения на фоне лечения Редуксином**

Индекс ОТ/ОБ	Показатель висцерального ожирения	Кол-во пациенток до начала лечения, абс.	Кол-во пациенток до начала лечения, %	Кол-во пациенток после лечения, абс.	Кол-во пациенток после лечения, %
До 0,8	Норма	46	30,7	77	51,3
0,8–0,9	Средний	55	36,6	43	28,7
Выше 0,9	Высокий	49	32,7	30	20,00

что лечение Редуксином приводит к выраженному снижению ИМТ, ОТ/ОБ, артериального давления (АД) (у 92 (61,3%) пациенток до лечебно-профилактических мероприятий АД составляло 125–140/90 мм рт. ст., после терапии у 68 (45,3%) пациенток АД было в пределах 125/85–90 мм рт. ст.), улучшению показателей липидного профиля (до лечения у 57 (38%) пациенток: общий ХС  $\geq 5,18$ –6,22; ХС ЛПВП  $\leq 1,15$ ; ХС ЛПНП  $\geq 4,12$ ; после лечения Редуксином у всех пациенток: ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП в пределах референсных значений).

Положительный эффект от медикаментозного лечения был закреплен коррекцией пищевого поведения и увеличением физических нагрузок.

Важно отметить, что в результате терапии, направленной на снижение веса, у большинства пациенток наблюдалось восстановление овуляторной функции: у 143 (95,3%) пациенток до начала лечебно-профилактических мероприятий наблюдалось нарушение менструального цикла разной степени, после терапии овуляторные циклы восстановились у 87 (58%) пациенток). У 7 (4,7%) пациенток наступила беременность: у 3-х женщин родились здоровые младенцы, 4 беременные находятся на наблюдении.

#### Заключение

Проведенное исследование показало, что лечение Редуксином (сIBUTРАМИН + микрокристаллическая целлюлоза) у пациенток с компонентами МС в сочетании с бесплодием приводит к выраженному снижению ИМТ, ОТ, АД и улучшению показателей липидного и углеводного обмена, способ-

ствует восстановлению овуляторных циклов (в 95,3% случаев) и наступлению беременности. Таким образом, включение препарата Редуксин в схему коррекции МС и ассоциированного с ним бесплодия является обоснованным.

#### Литература

1. Бутрова С.А. Эндокринологический научный центр РАМН, Москва. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // ПМЖ. 2012. № 32. С. 24 [Butrova S.A. Endokrinologicheskii nauchnyi centr RAMN, Moskva. Metabolicheskiy sindrom: patogenez, klinika, diagnostika, podhodi k lecheniyu // RMJ. 2012. № 32. S. 24 (in Russian)].
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.). Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М.: МИА, 2004. 449 с. [Dedov I.I., Melnichenko G.A. (red.) Ojireniye: etiologiya, patogenez, klinicheskiye aspekti. M.: MIA, 2004. 449 s. (in Russian)].
3. Беляева О.Д. Метаболический синдром у больных абдоминальным ожирением: клинические и молекулярно-генетические аспекты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2011. 35 с. [Beliyaeva O.D. Metabolicheskiy sindrom u bolnih abdominalnim ojireniyem: klinicheskiye i molekulyarno-geneticheskiye aspekti: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb., 2011. 35 s. (in Russian)].
4. Вискунова А.А. Разработка и оценка эффективности оптимизированных диетических рационов для пациентов с метаболическим синдромом: дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 181 с. [Viskunova A.A. Razrabotka i otsenka effektivnosti optimizirovannyh diyeticheskikh racionov dlya pacientov s metabolicheskim sindromom: dis. ... kand. med. nauk. M., 2010. 181 s. (in Russian)].
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.). Синдром поликистозных яичников. М.: МИА, 2007. С. 242–272 [Dedov I.I., Melnichenko G.A. (red.) Sindrom polikistoznyh yaichnikov. M.: MIA, 2007. S. 242–272 (in Russian)].
6. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.И. Клинические варианты метаболического синдрома. М.: Мед. информ. агентство, 2012. С. 216 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Korneyeva O.I. Klinicheskiye varianty metabolicheskogo sindroma. M.: Med. inform. agentstvo, 2012. S. 216 (in Russian)].
7. Мамедов М.Н. Метаболический синдром в России: распространенность, клинические особенности и лечение. М.: Известия. 2011. С. 160 [Mamedov M.N. Metabolicheskiy sindrom v Rossii: rasprostranennost, klinicheskiye osobennosti i lecheniye. M.: Izvestiya, 2011. S. 160 (in Russian)].
8. Zhao Y., Qiao J. Ethnic differences in the phenotypic expression of polycystic ovary syndrome. Steroids. 2013. Vol. 78. P. 755–760.

## Системное действие глюкокортикоидных препаратов: в помощь врачу общей практики (обзор литературы)

К.м.н. И.В. Комердус, Н.А. Будул, А.В. Чеканова

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

#### РЕЗЮМЕ

Глюкокортикоиды (ГК), обладая противовоспалительным, иммунорегулирующим и противоаллергическим свойствами, являются ценным, а иногда и жизненно необходимым составляющим терапии для лечения ряда заболеваний бронхо-легочной системы, соединительной ткани, кожных, аутоиммунных и некоторых видов онкологических заболеваний. Несмотря на эффективность лечения данными препаратами, ретроспективные наблюдения пациентов, находящихся на терапии ГК, показывают, что использование ГК, особенно в больших дозах или в течение длительного периода, в большинстве случаев сопровождается существенным риском возникновения серьезных побочных эффектов. Прием ГК ассоциирован с развитием нарушений углеводного, липидного обменов, костно-мышечной, сердечно-сосудистой систем и т.д. В данной статье представлен обзор данных литературы о влиянии ГК на различные системы организма, а также клинические рекомендации по ведению пациентов, находящихся на терапии препаратами ГК. Обзор должен помочь врачам различных терапевтических специальностей, назначающим лечение ГК, вовремя диагностировать побочные эффекты, возникшие на фоне терапии и назначить соответствующую терапию.

**Ключевые слова:** глюкокортикоиды, аваскулярный некроз, стероид-индуцированный СД, проксимальная миопатия, надпочечниковая недостаточность, дисфония, гиперкортицизм, синдром Кушинга.

**Для цитирования:** Комердус И.В., Будул Н.А. Чеканова А.В. Системное действие глюкокортикоидных препаратов: в помощь врачу общей практики (обзор литературы) // ПМЖ. 2017. № 1. С. 45–48.

## ABSTRACT

## Systemic effects of glucocorticoid drugs: a guide for the General practitioner (literature review)

Komerdus I.V., Budul N.A., Chekanova A.V.

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow

Glucocorticoids (GC) possess the anti-inflammatory, immunoregulatory and anti-allergic properties, they are a valuable, and sometimes vital component of therapy for the treatment of several diseases of broncho-pulmonary system, connective tissue, skin, autoimmune diseases and some types of cancer. Despite the effectiveness of these drugs, the retrospective observation of the patients undergoing GC therapy indicates that the use of GC, especially in large doses or over an extended period, in most cases is accompanied by a significant risk of serious side effects. GC taking is associated with the development of carbohydrate metabolism disorder and lipid storage disease, musculoskeletal and cardiovascular systems, etc. This article presents a literature review of the impact of GC on various systems of the body, and clinical recommendations for the management of patients during GC treatment. The review should help the doctors of various therapeutic specialties, while prescribing GC treatment, to diagnose the side effects that occurred during therapy, and assign an appropriate therapy.

**Key words:** corticosteroids, avascular necrosis, steroid-induced diabetes, proximal myopathy, adrenal insufficiency, dysphonia, hypercortisolism, Cushing's syndrome.

For citation: Komerdus I.V., Budul N.A., Chekanova A.V. Systemic effects of glucocorticoid drugs: a guide for the General practitioner (literature review) // RMJ. 2017. № 1. P. 45–48.

**Введение**

Глюкокортикоиды (ГК) – препараты, которые широко применяются в клинической практике и зачастую спасают жизнь пациента. По разным данным, около 1% всего взрослого населения получают ГК в качестве противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии в пульмонологии, дерматологии, гастроэнтерологии, офтальмологии, неврологии, ревматологии и других отраслях медицины [1]. Вместе с тем они могут оказывать серьезные нежелательные эффекты, о которых врач должен знать, чтобы минимизировать риски их возникновения и коррекции возникших нарушений.

**Изменение внешности**

Наиболее яркие изменения при приеме ГК происходят во внешнем виде пациентов. Эти проявления отмечают до 70% пациентов в зависимости от длительности приема ГК [2]. Известно, что избыток ГК приводит к увеличению веса и характерному («кушингоидному») перераспределению подкожной жировой клетчатки (избыточное отложение жировой ткани в области живота, лунообразное лицо, дорсоцервикальная жировая подушка). Выявлена линейная зависимость частоты указанных изменений от дозы ГК: при приеме дозы преднизолона менее 5 мг/сут изменения выявляются в 4,3% случаев, при дозе более 7,5 мг/сут – в 24,6% [3].

Одновременно ГК оказывают значимое влияние на большинство органов и систем организма.

**Костно-мышечная система**

ГК оказывают как прямое, так и опосредованное действие на костную ткань – нарушая всасывание кальция, приводя к развитию миопатии, увеличивающей риск падений и др. [1]. Быстрое снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) наблюдается в течение первых 3-х месяцев приема ГК, достигая пика к 6-му месяцу. При продолжении приема ГК следует период медленного постоянного снижения МПК [4–6]. Наиболее ранние изменения костной ткани выявляются в поясничном отделе позвоночника [7]. Приблизительно у 33% пациентов, принимающих ГК, развиваются переломы [8]. На риск переломов влияет и качество костной ткани, которое на фоне приема ГК значительно меняется. В исследовании S. Suissa et al. показано, что у лиц, принимающих ГК, переломы происходят при более высоких значениях МПК, по сравнению с пациентами с сенильным или постменопаузальным остеопорозом [9]. Риск переломов возрастает в первые 3–6 мес. от

начала приема ГК, снижаясь после их отмены [10], однако неизвестно, достигает ли риск исходного уровня. Переломам подвержены ребра, плюсневые кости, но чаще – позвоночник. До определенного момента у ряда пациентов компрессионный перелом может быть нераспознанным в связи с анальгезирующим эффектом ГК [11, 8]. Некоторые исследователи рекомендуют проведение рентгенографии позвоночника в течение первого года приема ГК через 6 мес. и далее – 1 раз в 1–2 года [8].

Редким осложнением применения ГК является аваскулярный некроз. Механизм его развития до конца неизвестен. Предполагают, что ГК повреждают эндотелиальные клетки сосудов, приводя к стазу, повышению внутрикостного давления, снижают артериальную перфузию, приводя к инфаркту кости [12]. Также отмечено прямое действие на клетки костной ткани, повышение апоптоза остеоцитов [12]. Риск аваскулярного некроза повышается при злоупотреблении алкоголем, наличии антифосфолипидных антител, подагре и др. Частота его развития также прямо пропорционально коррелирует с дозой и длительностью приема ГК. Так, в одном проспективном исследовании все пациенты с развившимся аваскулярным некрозом получали ГК больше 20 мг/сут, из них у 93% доза была выше – 40 мг/сут [12]. Однако аваскулярный некроз может возникнуть и при кратковременном приеме небольших доз ГК [13]. На ранних стадиях симптомы неспецифичны: отечность вокруг пораженного сустава и ограничение подвижности в нем, часто заболевание протекает до определенного момента бессимптомно. Болевой синдром и хромота возникают на поздних стадиях. Для диагностики этого осложнения применяют рентгенографию, МРТ, КТ. Терапия включает постельный режим, разгрузку поврежденной конечности, прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) или других препаратов для снятия болевого синдрома. В дальнейшем часто требуется хирургическое лечение (замена сустава). Для раннего выявления этого осложнения при каждом посещении врачу рекомендуется уточнить у пациента наличие ограничения движения в суставах, припухлости, болевого синдрома.

Катаболический эффект ГК на мышечную ткань проявляется развитием проксимальной миопатии: выраженной мышечной слабостью, истончением верхних и нижних конечностей [11]. Более высокие дозы ГК способствуют

более раннему развитию этого симптома [12]. Некоторые исследователи рекомендуют неинтенсивные физические упражнения для снижения потери мышечной массы [12].

Режим приема ГК может по-разному влиять на развитие указанных осложнений: прием ГК через день не снижает частоту возникновения осложнений, а пульс-терапия ГК оказывает менее выраженное действие. Влияние ингаляционных ГК на костную ткань спорно [14–16]. Некоторые авторы указывают, что на риск переломов оказывают влияние основные заболевания (в частности, бронхолегочные), т. к., по наблюдениям, риск повышался на фоне приема нестероидных бронходилататоров.

Учитывая снижение всасывания кальция в ЖКТ на фоне приема ГК, большинство исследователей рекомендуют прием препаратов кальция (1000–1500 мг/сут) и витамина D (800 МЕ/сут) как первичную профилактику переломов пациентам, получающим дозы ГК, эквивалентные 5 мг преднизолона и выше 3 мес. и более [17]. При приеме меньших доз или менее длительном лечении решение о назначении терапии принимают индивидуально на основании абсолютного риска переломов. Пациентам, получающим ГК, рекомендуют проведение денситометрии. При этом решение о назначении патогенетической терапии принимается при более высоких показателях МПК, по сравнению с пациентами, не принимающими ГК [17, 18]. Помимо денситометрии риск переломов можно оценить по специальной модели FRAX, адаптированной для российской популяции. Важным является информирование пациента о возможных осложнениях, возникающих на фоне приема ГК, поддержании адекватной физической активности, соответствующей состоянию здоровья. Общими рекомендациями являются расширение физических упражнений, исключение курения, ограничение приема алкоголя. Длительность приема и доза ГК, по возможности, должны быть минимальными.

#### Углеводный обмен

Прием ГК ухудшает течение имеющихся нарушений углеводного обмена (НУО), а также может приводить к их развитию у пациентов без НУО [19, 20]. Непрерывное мониторирование гликемии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, получающих ГК, показало, что гипергликемия чаще возникала во второй половине дня и вечером [21]. В то же время уровень глюкозы натощак, как правило, остается без изменений. То есть ГК вносят большой вклад в постпрандиальную, а не тощаковую гипергликемию [21]. Для ранней диагностики стероид-индуцированного СД рекомендуют проведение перорального глюкозотолерантного теста пациентам, получающим ГК и имеющим факторы риска развития СД [22]. Помимо дозы ГК и длительности их приема, факторами риска развития стероид-индуцированного СД являются традиционные факторы риска развития СД [23]. Критерии диагностики НУО, в том числе и СД, развившихся на фоне приема ГК, такие же, как у пациентов, не получающих ГК. Несмотря на высокую частоту развития НУО при приеме ГК, единые подходы к диагностике и лечению до настоящего времени не разработаны. По разным данным, контроль гликемии необходимо проводить через 8–48 ч после приема ГК [21, 24]. Ассоциация диабетологов Великобритании рекомендует контроль уровня глюкозы в крови не менее 1 р./сут перед обедом или ужином либо, в качестве альтернативы, спустя 1–2 ч после обеда или ужина [25]. Если уровень гликемии не превышает 12 ммоль/л, более частый контроль гликемии и инициация терапии не рекомендуются. Если же уровень глюкозы выше 12 ммоль/л, рекомендуется проводить контроль

гликемии перед каждым основным приемом пищи и на ночь. При двукратном повышении дозы 12 ммоль/л назначают сахароснижающую терапию [19, 25]. Соблюдение диеты и расширение физических нагрузок в случае приема ГК на фоне основного заболевания не всегда осуществимо [19]. Поэтому основным компонентом лечения стероид-индуцированного СД является применение тех же препаратов, что и для лечения СД в целом [24, 26]. Учитывая особенности гипергликемии, сахароснижающая терапия должна быть направлена на достижение нормогликемии в постпрандиальном периоде и не приводить к гипогликемии в ночное и утреннее время [27]. ГК-индуцированные НУО улучшаются при снижении дозы ГК и их отмене, что требует снижения или отмены сахароснижающей терапии. В ряде случаев СД может сохраниться после отмены ГК [27].

#### Сердечно-сосудистая система

Применение ГК ассоциировано с развитием артериальной гипертензии, нарушениями липидного обмена (повышение уровня общего холестерина и триглицеридов), снижением уровня калия, ожирением. Все это в совокупности отрицательно влияет на сердечно-сосудистую систему, увеличивая риски возникновения инсультов и инфарктов. Результаты обширного популяционного исследования случай-контроль [28], включавшего более 50 тыс. человек, показали достоверную ассоциацию между приемом ГК и повышением риска сердечной недостаточности (ОШ 2,66) и менее выраженным, но достоверным повышением риска ишемической болезни сердца (ОШ 1,2). Однако не выявлено ассоциации между приемом ГК и развитием ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки [28]. Механизм такого действия ГК полностью не изучен, полагают, что большой вклад вносят минералокортикоидные эффекты ГК, повышение сосудистого периферического сопротивления и др. [29]. Все эффекты ГК имели дозозависимый характер. Терапия осложнений в целом не отличается от общепринятых клинических рекомендаций по ведению больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Однако при назначении соответствующей терапии (например, мочегонных препаратов), необходимо учитывать тяжесть основного заболевания, а также побочные действия ГК (например, частое развитие гипокалиемии).

#### Влияние на центральную нервную систему

Прием ГК может оказывать влияние на настроение, память, а также психическую сферу. В проспективном исследовании D. Naber et al. с участием 50 пациентов, получающих ГК по поводу заболеваний глаз, у 10% из них диагностирована депрессия и у 30% – гипомания (осмотр психиатра проводился до и после назначения ГК). Симптомы развились через неделю после начала применения ГК [12]. В исследовании L. Fardet et al. проведен анализ базы данных «the Health Improvement Network (THIN)», и в результате показано, что у 52,5% пациентов развились те или иные психические нарушения: раздражительность (25,0%), эйфорическая гиперактивность (12,5%), депрессия (11,3%), эпизоды маниакального состояния (3,8%). В результате приема ГК в 7 раз вырос риск попыток самоубийства и значительно увеличился риск возникновения остальных тяжелых нервных-психических заболеваний (делирий, панические атаки, депрессии, мании) [30]. Риск возникновения указанных нарушений был выше при назначении длительно действующих ГК (дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон), наличии семейного анамнеза депрессии или алкоголизма [31, 12]. Возраст влиял на структуру психических изменений: пациенты 30–50 лет более склонны к суициду, 18–30 лет – к па-

ническим атакам [32]. Назначение ГК в вечернее время может нарушить режим сна и бодрствования и привести к бессоннице, поэтому ГК рекомендуют назначать днем или, желательнее, утром, иногда в комбинации с седативными препаратами. В большинстве случаев указанные симптомы не постоянны и проходят после уменьшения дозы или отмены ГК. Реже может потребоваться назначение специальной терапии [12, 33]. До назначения ГК рекомендуют тщательно собрать анамнез, с уточнением ранее имевшиеся психиатрических заболеваний.

#### **Пищеварительная система**

Применение системных ГК ассоциировано с повышенным риском гастрита, язвенного поражения ЖКТ и кровотечений. Однако в ряде исследований показано, что поражение ЖКТ обусловлено, кроме того, сочетанным приемом ГК и НПВС [34]. Последние исследования показали, что ГК не являлись этиологическим фактором развития острого панкреатита [35]. Риск побочных явлений возрастает с возрастом и при наличии заболеваний ЖКТ в анамнезе, что требует соответствующей терапии до назначения ГК.

#### **ГК и глаза**

ГК часто применяются в офтальмологической практике. Следствием применения топических (мазей) или инъекционных (интравитреальных) ГК-содержащих препаратов может стать развитие ГК-индуцированной внутриглазной гипертензии, которая, в свою очередь, чревата развитием вторичной открытоугольной глаукомы [36]. Риск повышения внутриглазного давления (ВГД) возрастает с увеличением продолжительности приема ГК. Известно, что ГК по-разному влияют на развитие вышеуказанных осложнений. Так, дексаметазон и преднизолон приводят к повышению ВГД чаще, чем, например, гидрокортизон, что связано с различной способностью препаратов проникать внутрь глаза [37]. Длительный прием таблетированных форм ассоциирован с развитием катаракты. Механизмы, ответственные за помутнение хрусталика, неизвестны, и лечится катаракта только хирургически [38]. Анализ нескольких ретроспективных исследований показал, что чаще катаракта развивается у пожилых людей, получающих длительную высокодозную терапию ГК [39]. Таким образом, пациенты, получающие ГК, должны находиться под регулярным наблюдением у офтальмолога с обязательным периодическим измерением ВГД [40].

#### **Влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось**

Действие ГК отражается в снижении продукции кортизола вследствие подавляющего действия ГК на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, т. е. снижается секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом. Как результат, снижается синтез и секреция кортизола надпочечниками – развивается вторичная (центральная) надпочечниковая недостаточность (ЦНН). Этот эффект возникает после отмены ГК. Симптомы ЦНН у большинства пациентов неспецифичны: слабость, боль в мышцах или суставах, иногда тошнота, снижение артериального давления. Симптомы могут быть выражены неярко, т. к. минералокортикоидная функция надпочечников сохранена. У таких пациентов не будет гиперпигментации, поскольку уровень АКТГ снижен на фоне приема ГК. Ухудшение состояния пациента может возникнуть при резкой отмене ГК или на фоне присоединения инфекционно-воспалительного процесса при ранее нераспознанной ЦНН.

Супрессивное действие может оказывать не только пероральный прием ГК, но и их применение в виде мазей, ингаляций, инъекций [41–43]. Дозы и длительность приема ГК не все-

гда являются предиктором подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [27]. Риск этого осложнения повышается при применении длительно действующих ГК (например, дексаметазона) и при приеме их в вечернее время [27]. Эффект назначения ГК «через день» до конца не известен. Диагностика ЦНН заключается в подтверждении низкой секреции кортизола надпочечниками. При этом на фоне приема препаратов диагностику ЦНН проводить нецелесообразно, т. к. уровень кортизола в этом случае не отразит реальную секрецию его надпочечниками. Довольно часто для диагностики ЦНН проводятся пробы, направленные на стимуляцию продукции АКТГ и получение ответа на эту стимуляцию надпочечников (проба с инсулиновой гипогликемией).

До настоящего времени нет четких рекомендаций относительно схемы отмены ГК, большинство исследователей рекомендуют постепенную отмену для того, чтобы восстановилась гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось. В некоторых случаях, если пациент длительное время принимал длительно действующие препараты, восстановления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси может не произойти, либо может потребоваться прием ГК при стрессовых состояниях, требующих увеличения синтеза кортизола надпочечниками.

#### **Другие эффекты ГК**

Нередко на фоне терапии ингаляционными ГК возникает дисфония (осиплость голоса). Частота ее развития варьирует от 1 до 60% случаев в зависимости от используемого ингаляционного устройства, дозы и продолжительности терапии. Дисфония является следствием развития миопатии, раздражения слизистой оболочки или кандидоза гортани. Нарушение исчезает при прекращении терапии ГК. Устройства с большим объемом распыления препарата могут защитить от возникновения местных побочных эффектов за счет снижения локальной дозы ГК, которая осаждается в ротоглотке [44].

Известно, что ГК обладают иммуносупрессивным действием (подавляют активность нейтрофилов и моноцитов, могут вызывать лимфопению), тем самым снижая устойчивость организма к инфекциям. Риск присоединения вторичной инфекции, как правило бактериальной, прямо зависит от дозы принимаемых ГК, в результате локальная инфекция может стать системной, а латентная – активной. На фоне терапии ГК инфекционные процессы могут протекать скрыто. При наличии инфекционного процесса ГК-терапию необходимо проводить в сочетании с противогрибковыми и антибактериальными препаратами [45].

#### **Выводы**

Глюкокортикоиды при многих заболеваниях важны и порой незаменимы. Несмотря на положительные свойства, их длительный прием ассоциирован с развитием различных побочных явлений. ГК могут влиять на углеводный обмен, костно-мышечную, сердечно-сосудистую, пищеварительную, иммунную системы и др. Зная эффекты и побочные действия ГК, можно предотвратить или минимизировать их отрицательное влияние. Перед началом терапии обязателен полный физикальный осмотр пациента, с уточнением анамнеза для прогнозирования возникновения тех или иных побочных эффектов. Пациент должен быть предупрежден о возможном развитии нежелательных побочных эффектов ГК-терапии и незамедлительном обращении к врачу при их возникновении. Отмена ГК должна проводиться по схеме, рекомендованной врачом. Принимая данные препараты, пациенты должны находиться под регулярным наблюдением врача с целью ранней диагностики и коррекции возникших осложнений ГК-терапии.

*Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.pmj.ru>*

# Роль альфакальцидола в лечении остеопороза

К.м.н. А.В. Пашенцева, к.м.н. Л.А. Шаронова, профессор А.Ф. Вербовой

ФГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

## РЕЗЮМЕ

Остеопороз является одной из актуальных проблем современного здравоохранения ввиду его высокой распространенности, риска инвалидизации и смерти от осложнений. Главные клинические проявления этого заболевания – переломы костей при минимальной травме, так называемые низкоэнергетические переломы. Любой перелом значительно ухудшает качество жизни больного и становится существенной статьёй расходов в здравоохранении. В связи с неуклонным старением населения экономические затраты, обусловленные остеопорозом, могут только расти.

Ухудшение качества костной ткани при остеопорозе связано с рядом различных факторов, среди которых крайне важную роль играет дефицит витамина D и его активной формы – D-гормона, поскольку он является основным регулятором кальций-фосфорного обмена. Помимо этого дефицит витамина D оказывает влияние на ухудшение нервно-мышечной проводимости и снижение мышечной массы, что приводит к увеличению риска падений. В данной статье рассматриваются биологические эффекты активного метаболита витамина D – альфакальцидола – и возможности его применения в терапии остеопороза.

**Ключевые слова:** остеопороз, лечение, витамин D<sub>3</sub>, альфакальцидол.

**Для цитирования:** Пашенцева А.В., Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф. Роль альфакальцидола в лечении остеопороза // PMJ. 2017. № 1. С. 49–52.

## ABSTRACT

Alphacalcidol and its role in the treatment of osteoporosis

Pashentseva A.V., Sharonova L.A., Verbovoy A.F.

Samara State Medical University

Osteoporosis is an important issue of modern health care due to its high occurrence, risks of disability and death from complications. Major clinical manifestation of this disorder is bone fractures even after minimal injury (low-energy fractures). Every fracture significantly reduces the quality of life thus increasing health care costs. Considering progressive population ageing, economic costs of osteoporosis will continue to grow.

Reduced quality of osteoporotic bone tissue results from various factors. Among them, the deficiency of vitamin D and its active metabolite, D-hormone, is of particular importance since vitamin D is the key regulator of calcium and phosphorus metabolism. In addition, vitamin D deficiency results in neuromuscular conduction block and reduced muscle mass thus increasing the risk of falls.

The paper discusses biological effects of alphacalcidol, active metabolite of vitamin D, and its potential use for osteoporosis therapy.

**Key words:** osteoporosis, treatment, vitamin D<sub>3</sub>, alphacalcidol.

**For citation:** Pashentseva A.V., Sharonova L.A., Verbovoy A.F. Alphacalcidol and its role in the treatment of osteoporosis // RMJ. 2017. № 1. P. 49–52.

Остеопороз (ОП) – заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костной ткани и ухудшением ее качества (микроархитектоники), что приводит к хрупкости костей и развитию переломов. По мнению экспертов ВОЗ, ОП – одно из наиболее распространенных заболеваний, которое наряду с инфарктом миокарда, онкологической патологией и внезапной смертью занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения. Старение населения ведет к значительному увеличению количества остеопоротических переломов, особенно у женщин постменопаузального возраста. Снижение плотности, а соответственно и прочности костной ткани неизбежно в процессе старения организма. Возраст старше 65 лет у лиц обоего пола считается фактором риска переломов костей [1]. Низкоэнергетические переломы, развивающиеся вследствие ОП, сопровождаются острым и хроническим болевым синдромом, обострением сердечно-сосудистой патологии, инвалидизацией, ограничением подвижности, утратой самостоятельности в повседневной жизни, а в некоторых случаях – полной социальной изоляцией.

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в России, самый тяжелый остеопоротический перелом – перелом проксимального отдела бедренной кости – в течение года развивается в РФ у 2-х человек из 1000 в возрасте 50 лет и старше. Согласно прогнозу к 2035 г. его частота может возрасти на 136% у мужчин и на 143% у женщин [2, 3]. По данным Л.В. Меньшиковой и соавт. [4], смертность в течение первого года после перелома в различных городах России колебалась от 30,8 до 35,1%, причем из выживших 78,0% спустя год и 65,5% по истечении 2-х лет нуждаются в постоянном уходе.

Постменопаузальный ОП характеризуется усилением резорбции костной ткани, которая может происходить при нормальной или исходно низкой пиковой массе. Основным звеном патогенеза постменопаузального ОП является снижение концентрации эстрогенов в крови и связанное с этим уменьшение активности фермента 1 $\alpha$ -гидроксифермента, что приводит к ухудшению синтеза кальцитриола в почках [5]. Ведущей причиной развития сенильного (инволютивного) ОП является возрастное снижение синтеза кальцитриола в результате дефицита почечной 1 $\alpha$ -гидроксилазы, а также уменьшение количества рецепторов к кальцитриолу в ор-

ганах-мишенях: желудочно-кишечном тракте, костях и паразитовидных железах и снижение их чувствительности. Ухудшение усвоения кальция из пищи и, следовательно, вымывание его из кости, а также снижение экспрессии генов, ответственных за синтез матриксных белков, вырабатываемых остеобластами, в конечном итоге оказывают отрицательное влияние на массу и качество костной ткани [6].

Основной задачей лечения ОП является нормализация процесса костного ремоделирования. Она предполагает в первую очередь подавление усиленной костной резорбции и стимуляцию сниженного костеобразования, что приводит к увеличению минеральной плотности кости (МПК) или по крайней мере к ее стабилизации, улучшению микроархитектоники кости и уменьшению частоты переломов. Среди лекарственных средств, применяющихся для лечения и профилактики системного ОП, важное место занимают препараты, оказывающие многостороннее действие на костную ткань, к которым относятся витамин D и его активные метаболиты – альфакальцидол и кальцитриол.

Термин «витамин D» в некоторой степени условен. Он объединяет группу сходных по химическому строению форм – от D<sub>1</sub> до D<sub>5</sub>. Витамин D<sub>3</sub> – холекальциферол – синтезируется в организме животных и человека под действием ультрафиолетового излучения; именно его рассматривают как «истинный» витамин D, другие же представители этой группы считаются его модифицированными производными. В результате двух последовательных реакций гидроксирования он превращается в биологически активную форму – 1 $\alpha$ ,25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub> (1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), который также называют кальцитриолом или D-гормоном. В клетках различных органов и тканей (головного мозга, предстательной и молочной желез, кишечника, иммунокомпетентных клетках) обнаружены специфические рецепторы к активной форме витамина D. D-гормон осуществляет регуляцию кальций-фосфорного обмена, принимает участие в поддержании минеральной плотности костей, метаболизма липидов, регуляции уровня артериального давления, стимуляции клеточной дифференцировки, ингибирования клеточной пролиферации, реализации иммунологических реакций (обладает иммуносупрессивным эффектом) [7].

Рассматривая метаболизм витамина D, стоит отметить, что после синтеза холекальциферол подвергается процессу гидроксирования в печени с образованием неактивного метаболита – 25-гидроксивитамина D – 25(OH)D. Уровень этого вещества отражает как синтез витамина D в организме, так и его поступление с продуктами питания, в связи с чем он может применяться в качестве диагностического маркера содержания витамина D. Значение этого показателя менее 20 нг/мл в сыворотке крови считается дефицитом витамина D; концентрация более 20 нг/мл, но менее 30 нг/мл расценивается как недостаточность витамина D, а уровень более 30 нг/мл – как оптимальный [8].

Частота встречаемости дефицита витамина D в популяции увеличивается с возрастом вследствие ограничения пребывания на солнце, несбалансированного питания, снижения способности организма к синтезу этого витамина. В постменопаузальном периоде только у 3% женщин сохраняются нормальные уровни витамина D. У пожилых лиц, перенесших перелом шейки бедра, дефицит витамина D выявляется в 92% случаев. Состояние гиповитаминоза D изучалось у женщин в постменопаузе, проживающих в Москве. Самые низкие показатели витамина D были отмечены в период с января по апрель. Даже летом среди

российских женщин в постменопаузе только 23% имели нормальный уровень витамина D [9].

Дефицит витамина D у лиц пожилого возраста существенно увеличивает риск перелома. Это обусловлено тем, что у этих лиц более низкая МПК, слабые мышцы, неустойчивая походка; они чаще теряют равновесие и падают [10]. Проведенный Н.А. Bischoff-Ferrari et al. [11] анализ 11 клинических исследований с участием 31 тыс. человек показал, что у лиц с уровнем витамина D более 60 нмоль/л риск внепозвоночных переломов ниже на 31% по сравнению с пациентами, у которых его концентрация была менее 30 нмоль/л, а снижение риска переломов шейки бедра у таких лиц составило 37%.

Помимо усиления костной резорбции и соответствующего снижения прочности кости особую роль в повышении риска переломов играют падения. У пациентов пожилого возраста происходит уменьшение общей мышечной массы (саркопения) и развивается слабость отдельных мышц (синдром слабости). Снижение остроты и сужение полей зрения, нарушения функции вестибулярного аппарата также служат причинами падений. Известно, что более чем у 50% пациентов с ОП имеется саркопения, примерно у 25% из них обнаруживается ортостатическая гипотензия, а у подавляющего большинства ухудшено зрение и частично нарушена способность к передвижению [12]. Ю.А. Тишова и соавт. [13] установили, что тяжелый дефицит D-гормона (уровень 25-гидроксивитамина D в крови <10 нг/мл) имел место у 5,26% женщин и 5,38% мужчин старше 40 лет с саркопенией. У 26,32% женщин и 27,96% мужчин отмечался дефицит средней степени тяжести, у 42,11% женщин и 29,03% мужчин – легкой степени. Учитывая высокую распространенность (74% у женщин и 62% у мужчин) дефицита витамина D у пациентов с саркопенией, можно предположить, что его недостаточность – один из значимых компонентов в патогенезе этого состояния [13].

Витамин D<sub>3</sub> способствует абсорбции кальция из кишечника и правильному его распределению в организме, что очень важно для развития костной ткани, работы центральной нервной системы, других органов. Без витамина D всасывается только 10–15% кальция из продуктов питания и 60% фосфора, в то время как при нормальном содержании витамина D усваивается 30–40% кальция и 80% фосфора. Кроме того, D-гормон способствует реабсорбции кальция в почках. Взаимодействуя со специфическим рецептором на остеобластах, он повышает экспрессию RANKL, который, в свою очередь, стимулирует дифференцировку проостеокластов в зрелые остеокласты, формирование хондроцитов, синтез коллагена в эпифизах трубчатых костей [14]. Соответственно остеокласты мобилизуют кальций и фосфор из костной ткани в процессе резорбции, поддерживая тем самым нормальный уровень этих макроэлементов в крови.

Препараты нативных витаминов D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> подвергаются гидроксированию в печени с последующим превращением в почках в активные метаболиты, оказывающие соответствующие биологические эффекты. Снижение функции почек, что часто наблюдается у пожилых пациентов, сопровождается уменьшением активности 1 $\alpha$ -гидроксилазы – ключевого фермента в синтезе D-гормона. Назначение препаратов нативного витамина D для повышения уровня D-гормона дает значимый клинический эффект только при установленном дефиците витамина D и нормальной функции почек. У лиц пожилого возраста, па-

циентов, длительно принимающих глюкокортикостероиды, страдающих артериальной гипертензией, больных со сниженной функцией почек различного генеза (нефропатией, хроническими воспалительными заболеваниями, сахарным диабетом) терапия добавками нативного витамина D часто может оказаться недостаточно эффективной [15]. Кроме того, дозы витаминов D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> и их аналогов в лекарственных формах (близких к физиологическим потребностям в витамине D – 400–800 МЕ/сут) способны в обычных условиях усилить абсорбцию кальция в кишечнике, но не позволяют преодолеть его мальабсорбцию при разных формах ОП и не оказывают отчетливого положительного влияния на костную ткань.

Альфакальцидол (препарат Альфа-Д3 Тева®) представляет собой синтетический активный метаболит витамина D<sub>3</sub>. Его применение позволяет миновать этап происходящего в почечной ткани гидроксилирования, что важно при лечении пожилых больных и взрослых лиц, страдающих хроническими заболеваниями почек. К основным биологическим и клиническим эффектам альфакальцидола относятся: усиление абсорбции кальция в кишечнике; подавление гиперсекреции паратиреоидного гормона паращитовидными железами и уменьшение благодаря этому костной резорбции; стимуляция костного ремоделирования и увеличение синтеза костного матрикса путем повышения дифференцировки остеобластов и их функциональной активности; улучшение качества кости; снижение риска падений в результате увеличения мышечной силы и способности удерживать равновесие [6].

Н.В. Торопцовой и О.А. Никитинской [16] приводятся данные анкетирования врачей 6 специальностей, занимающихся лечением ОП, и пациентов, страдающих данным заболеванием. Опрос врачей показал, что они назначают альфакальцидол (Альфа-Д3 Тева®) 27% больных, в т. ч. в 8% случаев – как монотерапию. Среди пациентов 25% опрошенных получали альфакальцидол в комбинации с другими препаратами для лечения ОП (22%) или в качестве монотерапии (3%).

Назначение активных метаболитов витамина D сопровождается нормализацией кальций-фосфорного обмена, процессов костеобразования и резорбции, усилением процесса минерализации костей, улучшением нервно-мышечной передачи и функционирования мышц. У пациентов с дефицитом витамина D и низким потреблением кальция с пищей применение альфакальцидола увеличивает МПК и уменьшает частоту внепозвоночных переломов [17].

Метаанализ S. Voonen et al. [18], включивший в себя 9 рандомизированных клинических исследований с общим количеством пациентов 53 260, показал, что комбинированное применение кальция и витамина D снижает риск перелома шейки бедра на 25% и риск всех периферических переломов на 23% в сравнении с монотерапией витамином D.

В работе R. Nuti et al. [19] были продемонстрированы преимущества альфакальцидола по сравнению с нативным витамином D в отношении влияния на МПК у женщин с постменопаузальным ОП и нормальным уровнем витамина D в сыворотке крови. У пациенток, участвующих в исследовании, был исключен вторичный ОП, и они ранее не полу-

# Альфа D<sub>3</sub> Тева®

## ЗАПУСТИТЕ ПРОЦЕСС ОМОЛОЖЕНИЯ\* КОСТЕЙ И МЫШЦ УЖЕ СЕГОДНЯ

Важно понимать, что остеопороз — это заболевание, которое нужно лечить. Профилактического пополнения запасов витамина D уже явно недостаточно. Активный метаболит витамина D<sub>3</sub>, содержащийся в лекарственном препарате Альфа Д3-Тева®, способен бороться с остеопорозом<sup>1</sup> и избавлять от его последствий<sup>2</sup>.



**Торговое название:** Альфа Д3-Тева®. **Международное непатентованное название:** альфакальцидол. **Лекарственная форма:** таблетки. **Фармакотерапевтическая группа:** витамин-кальций-фосфорного обмена регулятор. **Показания к применению:** Остеопороз (в т.ч. постменопаузальный, сенесцальный), остеопороз при хронической почечной недостаточности, гиперпаратиреоз и гиперкальциемия, связанные с недостаточностью питания или всасыванием, гипофосфатемический витамин-дефицитный рахит и остеопения, гиповитаминоз (витаминоз-зависимый) рахит и остеопения, синдром Фанкони (консидерный почечный ацидоз с нефрокальцием, падением рН и ацидозом/гиперкалиемией), почечный гиперкальциемический кризис и остеопения, гиповитаминоз (витаминоз-зависимый) рахит и остеопения, синдром Фанкони (консидерный почечный ацидоз с нефрокальцием, падением рН и ацидозом/гиперкалиемией), почечный гиперкальциемический кризис и остеопения. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к альфакальцидолу и другим компонентам препарата; гиперкальциемия, гиперпаратиреоз, гиперпаратиреоз при гиперпаратиреозе; гиперпаратиреоз в детском возрасте до 3 лет. **Беременность и период грудного вскармливания. Способ применения и дозы (Полная информация см. Инструкцию по применению).** Вскрыть. Рекомендованную суточную дозу препарата можно принимать сразу за один прием, можно разделить дозу на 2 приема. Терапия может продолжаться от 3-х месяцев до 1 года и более. Продолжительность лечения определяется врачом для каждого пациента индивидуально. **Возможные действия:** анорексия, рвота, жажда, боль в животе, тошнота, сухость слизистой оболочки полости рта, падение диастолического давления, запор, диарея, незначительное повышение активности печеночных ферментов, общая слабость, утомляемость, головная боль, головокружение, сыпь, зуд, повышение артериального давления (АД), острая сыпь, зуд, угревая сыпь в мышцах, костях, суставах, гиперкальциемия, незначительное повышение калиевого и натриевого уровня в моче. У пациентов с выраженными нарушениями функции почек возможно развитие гиперпаратиреоза. **Срок годности:** 3 года. Не использовать по истечении срока годности. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. **Регистрационный номер:** П N012070/01 и ЛСР-007833/10.

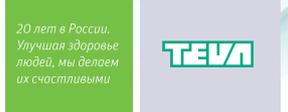
Перед назначением необходимо ознакомиться с инструкцией по индивидуальной форме препарата.

\*Под влиянием костей и мышц повышается уровень минерализации и повышается плотность кости, увеличивается уровень мышечной силы, улучшается функционирование периферического аппарата (Schacht E., Ringe J.D. Alfacalcidol improves muscle power, muscle function and balance in elderly patients with reduced bone mass. Rheumatol Int. 2012; 32:207-215).

1. Richey F., Schacht E., Bruenig D., Elphart O., Gouillon M., Vogtner U. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. J. Calcif. Tissue Int. 2005; Vol. 76, pp. 354-359.

2. Под воздействием остеопороза повышается падение и связанные с ними переломы. E. Schacht, F. Richey, J. et al. The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures. J. Musculoskelet. Rehabil. 2005; 18(3): 272-284.

Альфа Д3-Тева® (альфакальцидол) таблетки имеют следующие формы выпуска: 0,25 мг №30 и №60, 0,5 мг №30 и №60, 1 мг №30. Рег. Номер: ЛСР-007833/10, П N012070/01. **Претензии направлять:** ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Вавилова д.35, тел. (495) 644-22-34, факс (495) 644-22-35/36.



чали терапии по поводу данного заболевания. Назначение 1 мкг альфакальцидола в сочетании с кальцием приводило к большему приросту МПК в позвоночнике по сравнению с контрольной группой, получавшей 880 МЕ нативного витамина D и кальций (2,33 и 0,70% соответственно;  $p=0,018$ ) через 12 мес., а к 18-му месяцу увеличение МПК в группе альфакальцидола составило 2,87%, тогда как в группе, получавшей нативный витамин D, дальнейшего увеличения плотности кости не наблюдалось ( $p=0,005$ ). Авторами также установлено снижение риска переломов в группе женщин, принимавших альфакальцидол, в большей степени по сравнению с контролем (11,9 и 7,1% соответственно). В отношении побочных эффектов различий между группами не выявлено [19]. Установлено, что альфакальцидол в большей степени, чем нативный витамин D, снижал боли в позвоночнике [20].

В работе J.D. Ringe et al. [21] изучалась эффективность монотерапии альфакальцидолом в лечении остеопороза у мужчин. В исследовании приняли участие 214 пациентов, которые были разделены на две группы. Группу альфакальцидола (1 мкг/сут и 500 мг кальция) составили пациенты, перенесшие переломы позвонков, а группу нативного витамина D (1000 МЕ вместе с 1000 мг кальция) – пациенты без переломов в анамнезе. Более значимое увеличение МПК в области позвоночника и бедра было выявлено у пациентов, получавших альфакальцидол. В этой же группе за период наблюдения отмечалось меньше переломов позвонков и периферических переломов и сокращение числа падений [21]. С.С. Родионовой и У.Р. Хакимовым [22] была оценена безопасность длительного применения альфакальцидола в комбинации с карбонатом кальция у мужчин с первичными формами системного остеопороза. В исследование были включены 114 мужчин, которые в течение 5 лет принимали комбинацию альфакальцидола и препарата кальция. Длительное наблюдение за пациентами позволило получить доказательства не только эффективности, но и безопасности лечения.

Альфакальцидол показал свою эффективность и в терапии глюкокортикоидного ОП. По данным метаанализа 54 клинических исследований, проведенного R.N. de Nijs et al. [23], на фоне приема глюкокортикоидов активные метаболиты витамина D оказывают значимо более выраженный положительный эффект на МПК и риск переломов позвонков по сравнению с плацебо и нативным витамином D. Применение альфакальцидола на 61% более эффективно снижает риск развития новых переломов позвонков и на 52% – риск любых новых переломов по сравнению с терапией нативным витамином D.

Большинство исследований современных препаратов для лечения ОП проводились с назначением препаратов кальция и витамина D<sub>3</sub> как в основной, так и в контрольной группе. Согласно клиническим рекомендациям, данные препараты необходимо применять во всех случаях терапии ОП [24].

В последние годы большинство экспертов пришли к заключению, что терапия ОП бисфосфонатами должна продолжаться не менее 5 лет в случае перорального приема и 3-х лет в случае парентерального введения. Увеличение продолжительности лечения до 10 и 6 лет соответственно возможно у пациентов с высоким риском переломов [25]. В качестве поддерживающей терапии во время лекарственных каникул можно использовать активный метаболит витамина D – альфакальцидол, который в этом случае

продемонстрировал эффективность в поддержании МПК. В работе J.D. Ringe и E. Schacht [26] проведено сравнение влияния нативного витамина D и альфакальцидола на плотность костной ткани у женщин с постменопаузальным ОП, до этого продолжительное время принимавших бисфосфонаты. Одна группа пациенток ежедневно получала 800 МЕ нативного витамина D и 1200 мг кальция, вторая – 1 мкг альфакальцидола и 500 мг кальция. Авторами выявлен существенный прирост МПК позвоночника в группе принимавших альфакальцидол. Данный эффект отсутствовал на фоне терапии нативным витамином D ( $p<0,02$ ). В области бедра в группе альфакальцидола отмечен незначительный прирост МПК, в то время как в группе нативного витамина D – ее снижение. Таким образом альфакальцидол не только стабилизирует МПК после окончания приема бисфосфонатов, но и способствует ее увеличению. Стоит также отметить, что у женщин, принимавших альфакальцидол, уменьшилась частота падений [26].

Применение альфакальцидола в дозе 1 мкг/сут у пожилых женщин (средний возраст 75 лет) в течение 9 мес. способствовало снижению количества падений по сравнению с группой плацебо [27]. Режим терапии альфакальцидолом в суточной дозе 1 мкг/сут на протяжении 12–24 нед. сопровождался относительным увеличением числа мышечных волокон типа А и их поперечного сечения на фоне незначительного уменьшения доли волокон типа В. При этом время, затраченное пациентами на то, чтобы одеться, статистически значимо сокращалось. Наряду с этим 24-недельная терапия альфакальцидолом у пациенток пожилого возраста с дефицитом витамина D способствовала статистически значимому увеличению силы мышц (изометрической силы разгибания колена) и функциональных возможностей (расстояние, которое они могли пройти за 2 мин) [28]. По данным М.В. Струниной и соавт. [29], у женщин, получавших альфакальцидол в дозе 1 мкг/сут в течение 12 мес., при приверженности терапии более 80% отмечалось улучшение способности сохранять равновесие в статике и при ходьбе [29].

Препараты активных метаболитов витамина D оказывают лечебный эффект при разных типах и формах ОП. Альфакальцидол не только эффективно повышает МПК, улучшает качество костной ткани, но и улучшает нервную проводимость и сократимость двигательных мышц, а также координацию движений, что в итоге снижает тенденцию к падениям, а значит, и риск переломов. Препарат Альфа-Д3 Тева® может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с другими антиостеопоротическими средствами.

### Литература

1. Кривцунов А., Злобина И. Остеопороз и остеоартроз в пожилом и старческом возрасте // Вrach. 2014. № 6. С. 6–9 [Krivcunov A., Zlobina I. Pavlova I. Osteoporoz i osteoartroz v pozhilom i starchyem vozraste // Vrach. 2014. № 6. S. 6–9 (in Russian)].
2. Lesnyak O., Ershova O., Belova K. et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model // Arch. Osteoporos. 2012. Vol. 7. № 1–2. P. 67–73.
3. Цейтлин О.Я. Частота переломов проксимального отдела бедренной кости у городских жителей Среднего Поволжья // Вестн. травматол. ортопед. 2003. № 2. С. 62–64 [Cejtlin O.Ja. Chastota perelomov proksimal'nogo otdela bedrennoj kosti u gorodskih zhitelej Srednego Povolzh'ja // Vestn. travmatol. ortoped. 2003. № 2. S. 62–64 (in Russian)].
4. Меньшикова Л.В., Храмова Н.А., Ершова О.Б. и др. Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования) // Остеопороз и остеопатия. 2002. № 1. С. 8–11 [Men'shikova L.V., Hramcova N.A., Ershova O.B. i dr. Blizhajshie i otdalennye ishody perelomov proksimal'nogo otdela bedra u lic pozhilogo vozrasta i ih mediko-social'nye posledstvija (po dannym mnogocentrovogo issledovanija) // Osteoporoz i osteopatii. 2002. № 1. S. 8–11 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Внекостные эффекты витамина D (обзор литературы)

Профессор А.В. Древаль, к.м.н. И.В. Крюкова, к.м.н. И.А. Барсуков, Л.Х. Тевосян

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

## РЕЗЮМЕ

В последние десятилетия в мире проведены многочисленные клинические исследования по всестороннему изучению эффектов витамина D. Многие из них доказывают роль витамина D в снижении риска развития ряда заболеваний. Популяционные эпидемиологические исследования показали высокую распространенность дефицита витамина D у лиц разных возрастных групп в отдельных странах. Установлена необходимость своевременного выявления дефицита витамина D и его коррекции в целях снижения риска развития многих заболеваний. В настоящее время изучены физиология и метаболизм, получены доказательства его влияния на органы и системы. Исследована роль витамина D в процессах старения, развитии опухолей и атеросклероза, состоянии иммунитета, экспрессии генов.

В обзоре обобщены данные об уровне витамина D в популяции, о влиянии на него ожирения, показана патогенетическая роль дефицита витамина D в развитии кардиоваскулярных расстройств и нарушении углеводного обмена. Результаты обобщенных клинических исследований дают более полное представление о протективной роли витамина D при различных патологиях.

**Ключевые слова:** витамин D, дефицит витамина D,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ,  $25(\text{OH})\text{D}$ , кальций, рецепторы витамина D, холекальциферол, кальцитриол, паратиреоидный гормон.

**Для цитирования:** Древаль А.В., Крюкова И.В., Барсуков И.А., Тевосян Л.Х. Внекостные эффекты витамина D (обзор литературы) // РМЖ. 2017. № 1. С. 53–56.

## ABSTRACT

Extra-osseous effects of vitamin D (a review)

Dreval' A.V., Kryukova I.V., Barsukov I.A., Tevosyan L.Kh.

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow

In the last decades, a myriad of comprehensive clinical studies on vitamin D effects were performed worldwide. Many of these studies illustrate the role of vitamin D in reducing the risk of various disorders. Population epidemiological studies demonstrated high rate of vitamin D deficiency in various age groups of certain countries. Early diagnosis and treatment of vitamin D deficiency may reduce the risk of many disorders. At present, we are familiar with the physiology, metabolism, and bone effects of vitamin D as well as its impact on human organs and systems. According to several authors, vitamin D affects ageing, tumorigenesis, atherosclerosis, immune responses, and gene expression.

The paper summarizes the results of clinical studies on vitamin D levels in the population and the influence of obesity on vitamin D levels. Pathogenic role of vitamin D deficiency in cardiovascular and carbohydrate metabolism disorders is illustrated. The results of summarized clinical studies give an idea of protective role of vitamin D in various conditions.

**Key words:** vitamin D, vitamin D deficiency,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ,  $25(\text{OH})\text{D}$ , calcium, vitamin D receptors, cholecalciferol, calcitriol, parathyroid hormone.

**For citation:** Dreval' A.V., Kryukova I.V., Barsukov I.A., Tevosyan L.Kh. Extra-osseous effects of vitamin D (a review) // RMJ. 2017. № 1. P. 53–56.

Витамин D играет важную роль в минерализации костей и других метаболических процессах в организме человека. В последние годы возрос интерес к плейотропным эффектам витамина D, т. к. в ряде исследований выявлена ассоциация его низких значений с повышенным риском некоторых внескелетных патологий, включая определенные виды рака, инфекций, аутоиммунных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), психических расстройств, а также осложнений во время беременности [1–4].

### Физиология витамина D

Известно, что витамин D усиливает абсорбцию кальция в тонком кишечнике путем индукции синтеза энтероцитом кальцийсвязывающего протеина и повышает реабсорбцию кальция в почечных канальцах. При взаимодействии с ре-

цепторами на остеобластах стимулирует экспрессию лиганда рецептора активатора фактора транскрипции каппа-бета (кВ), который, в свою очередь, приводит к взаимодействию с рецептором активатора ядерного фактора кВ и превращению незрелых моноцитов в зрелые остеокласты. При гипокальциемии витамин D влияет на кость подобно паратгормону (ПТГ), т. е. усиливает резорбцию костной ткани и одновременно всасывание кальция из кишечника. При дефиците витамина D в кишечнике абсорбируется лишь 10–15% кальция и 60% фосфора, поступившего с пищей [1–3].

Термин «витамин D» объединяет витамин  $\text{D}_3$  – холекальциферол и витамин  $\text{D}_2$  – эргокальциферол. Витамин  $\text{D}_3$  синтезируется в коже (мальпигиевом слое эпидермиса) под воздействием ультрафиолетового излучения солнечного света из 7-дегидрохолестерола. Далее он проходит два процесса гидроксирования: в печени под действием

25-гидроксилазы образуется 25-гидроксивитамин D (25(OH)D), или кальцидиол, и в почках под действием 1 $\alpha$ -гидроксилазы синтезируется биологически активный 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), или кальцитриол. Известно, что 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> может синтезироваться не только в почках, но и в клетках поджелудочной железы, желудка, толстого кишечника, эпидермиса, эндотелия сосудов, а также в макрофагах и плаценте, что говорит о пара- и аутокринной функции холекальциферола. Другая форма витамина D – D<sub>2</sub> поступает в организм с пищей [5]. Метаболиты витамина представлены в таблице 1.

Рецепторы к активным метаболитам витамина D присутствуют в большинстве клеток и тканей организма, что также свидетельствует об участии витамина D в регуляции различных биологических функций. Внеклеточные эффекты включают в себя регуляцию клеточной пролиферации и дифференцировки клеток, ингибирование ангиогенеза, стимуляцию выработки инсулина, ингибирование синтеза ренина, стимуляцию образования макрофагов. Витамин D участвует в транскрипции около 200 генов [6, 7]. Исследование A. Hossein-nezhad et al. показало, что восполнение дефицита витамина D существенно влияет на экспрессию генов, которые имеют широкий спектр биологических функций, связанных с некоторыми видами рака, аутоиммунными нарушениями и ССЗ [8]. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> также контролирует собственную концентрацию в сыворотке крови. При повышении уровня 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> происходит угнетение активности 1 $\alpha$ -гидроксилазы и повышение активности 24-гидроксилазы, которая приводит к образованию из 25(OH)D метаболита 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, не обладающего биологической активностью. Синтез 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> зависит от уровня ПТГ, кальция и фосфора крови, фактора роста фибробластов 23 (FGF-23). Повышение уровня ПТГ и гипофосфатемия стимулируют синтез фермента 1 $\alpha$ -гидроксилазы и соответственно 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, FGF-23 (вырабатывается остеоцитами и остеобластами), ингибирует син-

тез 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, уменьшает экспрессию почечных натрий-фосфорных транспортеров и стимулирует переход в неактивную форму 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Выводится из организма витамин D через желчь и частично через почки.

Для количественной оценки витамина D в крови рекомендуется определить содержание его метаболита 25(OH)D, поскольку его полураспад составляет 2–3 нед., в то время как полураспад 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> составляет примерно 4 ч. Кроме того, концентрация 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в крови в 1000 раз меньше по сравнению с 25(OH)D, она не отражает запасы витамина D в организме и не подходит для мониторинга уровня витамина D. Количественная оценка 25(OH)D в крови отражает наличие двух основных форм: кальцидиола – D<sub>3</sub> и эргокальциферола – D<sub>2</sub>, обе формы измеряются эквивалентно. Определение 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> имеет значение в диагностике наследственной или приобретенной патологии метаболизма 25(OH)D и фосфатов, онкогенной остеомалации, витамин-D-резистентного рахита, гранулематозных заболеваний (саркоидоз), некоторых форм лимфом [2].

#### Уровень витамина D в популяции

В систематическом обзоре литературы по оценке витамина D в популяции J. Hilger et al. проанализировали 195 исследований, проведенных в 44 странах мира с участием более чем 168 тыс. человек в период с 1990 по 2011 г. [9]. Исходные данные для исследования – пол, возраст, характер питания, защитная роль одежды, время пребывания на открытом воздухе, частота использования солнцезащитных кремов, время года, расстояние от экватора, тип анализа – были неоднородны, что, возможно, повлияло на гетерогенность результатов. Значительная неоднородность исследований в рамках каждого географического региона не позволяет делать выводы об общей картине содержания витамина D на популяционном уровне.

Тем не менее результаты данного исследования показали, что 37,3% обследованной популяции имело уровень

**Таблица 1. Метаболиты витамина D (по С. Geisesler, Н. Powers, 2006, О.А. Громовой, 2007)**

Наименование (рус., лат.)	Альтернативное название	Формула	Молярная масса, г/моль
<b>Витамин D<sub>2</sub></b>			
Эргокальциферол (ergocalciferol)	Эргокальциол (ercalciol)	–	396,6
25-гидроксиэргокальциферол (25-hydroxyergocalciferol)	Эргокальцидиол (ercalcidiol)	25-(OH)D <sub>2</sub>	412,6
24,25-дигидроксиэргокальциферол (24,25-dihydroxyergocalciferol)	24(R)-гидроксиальцидиол (24(R)-hydroxyercalcidiol)	24,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>2</sub>	428,6
1,25-дигидроксиэргокальциферол (1,25-dihydroxyergocalciferol)	Эркальцитриол (ercalcitriol)	1,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>2</sub>	428,6
1,24,25-тригидроксиэргокальциферол (1,24,25-trihydroxyergocalciferol)	Эркальцитетрол (ercalcitretol)	1,24,25-(OH) <sub>3</sub> D <sub>2</sub>	444,6
<b>Витамин D<sub>3</sub></b>			
Холекальциферол (cholecalciferol)	Кальциол (calciol)	–	384,6
25-гидроксиальциферол (25-hydroxycalciferol)	Кальцидиол (calcidiol)	25-(OH)D <sub>3</sub>	400,6
1-гидроксихолекальциферол (1-hydroxycholecalciferol)	1(S)-гидроксиальциол (1(S)-hydroxycalcilol)	1-(OH)D <sub>3</sub>	400,6
24,25-дигидроксихолекальциферол (24,25-dihydroxycholecalciferol)	24(R)-гидроксиальцидиол (24(R)-hydroxycalcidiol)	24,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	416,6
1,25-дигидроксихолекальциферол (1,25-dihydroxycholecalciferol)	Кальцитриол (calcitriol)	1,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	416,6
1,24,25-тригидроксихолекальциферол (1,24,25-trihydroxycholecalciferol)	Кальцитетрол (calcitretol)	1,24,25-(OH) <sub>3</sub> D <sub>3</sub>	432,6

25(OH)D ниже 50 нмоль/л (20 нг/мл). Дети и подростки в Тихоокеанском регионе имеют значительно более низкие показатели 25(OH)D, чем взрослые и пожилые. У новорожденных во всех странах выявлены более низкие показатели по сравнению с другими возрастными группами. Средние уровни витамина D у пожилых людей в Швеции выше, чем в других европейских странах. У жителей Северной Америки средние значения витамина D выше, чем в Европе и на Ближнем Востоке. Авторы делают вывод о необходимости изменения системы здравоохранения различных стран в целях минимизации дефицита витамина D у населения различных возрастных групп.

### Влияние витамина D на сердечно-сосудистую систему

Известно, что ведущей причиной смертности являются ССЗ. Эпидемиологическими исследованиями установлено, что низкие показатели 25(OH)D связаны с ССЗ [10]. Роль устранения дефицита витамина D в снижении заболеваемости ССЗ и смертности является спорной. Ряд исследований [11, 12] демонстрируют отсутствие статистически значимого снижения смертности от инфаркта и инсульта, другие показывают, что добавки витамина D значительно снижают смертность [13]. Так, ученые из Копенгагенского университета провели наблюдательное исследование в 2004–2011 гг. с участием 247 574 датчан [14] с целью определить взаимосвязь между уровнем 25(OH)D и смертностью от ССЗ (инсульта, острого инфаркта миокарда) на протяжении семилетнего периода. Было выявлено наличие обратной J-образной корреляции между уровнем смертности и низкими уровнями витамина D, т. е. имел место высокий риск смерти при низких показателях витамина D. Авторы исследования утверждают, что смертность от ССЗ повышается при уровнях 25(OH)D ниже 50 нмоль/л и выше 100 нмоль/л. Уровень 25(OH)D, который ассоциировался с низкой сердечно-сосудистой смертностью, составил 70 нмоль/л.

Основу патофизиологических механизмов повышения сердечно-сосудистых рисков при дефиците витамина D составляют: активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дисфункция эндотелия, прямое действие кальция на сократительную функцию миоцитов. Низкие уровни витамина D приводят к повышению уровня паратгормона, что ассоциировано с диастолической дисфункцией, кальцификацией, хроническим воспалением, инсулинорезистентностью, повышенным риском метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа (СД2) [12, 15]. Большое значение имеют работы американского ученого Yan Chun Li [16], который показал, что 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> способен подавлять секрецию ренина юкстагломерулярными клетками в стенках артериол почечных клубочков посредством снижения транскрипции гена ренина [17]. В экспериментальных работах была показана роль кальцитриола в развитии ССЗ. Данные исследования показали, что кальцитриол подавляет высвобождение воспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-10), регулирует артериальное давление, электролитный баланс, гомеостаз [18, 19]. Механизм развития ССЗ при дефиците витамина D представлен на рисунке 1 [17].

### Влияние витамина D на углеводный обмен

В работах J.A. Johnson et al. [20] показана роль витамина D в секреции инсулина β-клетками. Дефицит витамина D приводит к снижению секреции инсулина, не влияя на сек-

рецию глюкагона [21]. Активная форма витамина D – 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> – регулирует уровень глюкозы путем связывания с рецепторами витамина D β-клеток и модулируя секрецию инсулина [22, 23], обеспечивает высокую чувствительность к инсулину путем стимуляции экспрессии рецепторов инсулина и повышает инсулиновый ответ [24]. Кальцитриол регулирует также баланс внеклеточного и внутриклеточного уровней кальция β-клеток, что играет важную роль в инсулиноопосредованных внутриклеточных процессах, протекающих в инсулинозависимых тканях [25].

Е. Hyppönen et al. [26] показали, что добавки витамина D (2000 МЕ/сут) у новорожденных приводят к снижению частоты развития сахарного диабета 1-го типа в позднем возрасте.

Метаанализ, проведенный Meng-Xi Zhang et al. [23], включивший 20 исследований с участием 9209 женщин, показал, что при дефиците витамина D значительно выше риск развития гестационного диабета. Авторы сделали вывод, что дефицит витамина D, вероятно, является независимым фактором риска гестационного диабета. При этом известно, что прием витамина D во время беременности оказывает благотворное воздействие на гликемию, влияет на чувствительность и резистентность к инсулину [27, 28] и другие метаболические процессы [22].

Метаанализ Y. Song [29] с участием более 76 тыс. пациентов (21 проспективное исследование) показал значимую обратную связь между уровнем 25(OH)D и риском развития СД2. Высокие уровни 25(OH)D ассоциированы с более низким риском развития СД2 независимо от пола, методики определения 25(OH)D, продолжительности наблюдений. Риск развития СД2 снижался на 4% при повышении уровня 25(OH)D на каждые 10 нмоль/л (95% ДИ: 3–6; p<0,0001). Относительный риск развития СД2 (рис. 2) составил 0,62 (95% ДИ: 0,54–0,70).

### Витамин D и ожирение

Существует ряд причин, приводящих к дефициту витамина D: проживание в регионах с низкой инсоляцией, систематическое использование в ряде стран закрытой одежды, чрезмерное применение кремов с УФ-фильтром как профилактики злокачественных новообразований кожи, несбалансированный пищевой рацион, низкая физическая активность, прием препаратов, ухудшающих метаболизм витамина D, снижение способности кожи к синтезу витамина D у людей старше 65 лет, вегетарианство [6, 30]. Еще один фактор дефицита витамина D – ожирение. Известно, что витамин D депонируется в жировой ткани и его



Рис. 1. Механизм развития сердечно-сосудистой патологии при дефиците витамина D [17]

концентрация при этом уменьшается в центральном кровотоке. Люди, страдающие ожирением, ведут малоактивный образ жизни и недостаточно пребывают на солнце. Биодоступность витамина D при ожирении снижается на 50% [31–34]. Искусственный свет или прием 250 000 МЕ витамина D повышает его содержание в крови у лиц с ожирением не более чем на 50% в сравнении с лицами без ожирения. Поэтому пациентам с ожирением следует принимать витамин D в количестве 6000–10 000 МЕ/сут, а поддерживающая доза должна составлять 3000–6000 МЕ/сут [6]. Так, в США у пациентов с морбидным ожирением дефицит витамина D диагностирован в 60% случаев, а повышенный уровень ПТГ – в 48% [35]. Установлено, что среди больных, перенесших билиопанкреатическое шунтирование, более высокая распространенность вторичного гиперпаратиреоза в сравнении с

больными морбидным ожирением в контрольной группе, что связано с синдромом мальабсорбции [36].

Низкий уровень витамина D ассоциируется с большими финансовыми затратами ввиду длительного пребывания в стационаре и повышенного риска смерти у реанимационных больных. L. Mathews et al. [37] исследовали взаимосвязь между уровнем витамина D, с одной стороны, и длительностью и общей стоимостью пребывания в стационаре – с другой среди больных отделения реанимации. Было показано, что больные с уровнем 25(OH)D ниже 18 нг/мл находились в отделении интенсивной терапии дольше по сравнению с больными, у которых уровень 25(OH)D был выше 18 нг/мл (11,4±0,95 против 8,11±1,1 дня, p=0,03). При этом наблюдалось увеличение финансовых затрат в отделении интенсивной терапии.

В 2016 г. была опубликована работа по изучению влияния эстрогенсодержащих контрацептивов на уровень витамина D [38]. В этом двухлетнем исследовании участвовали 1662 афроамериканки Детройта (США). Установлено, что использование эстрогенсодержащих контрацептивов сопровождалось повышенным на 20% уровнем витамина D (95% ДИ: 14–27).

Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в 2016 г. одобрило добавление витамина D в молоко (в т. ч. соевое, миндальное, кокосовое) и йогурты на растительной основе – до 84 МЕ витамина D<sub>3</sub> на 100 г продукта [39]. В Швеции и Финляндии витамин D добавляют в молоко, а во многих европейских странах – в крупы, хлеб и маргарин [6].

Известно, что витамин D в сочетании с кальцием снижает риск переломов и падений [40–42]. В работе H.A. Bischoff-Ferrari et al. [43] показано, что снижение риска переломов зависит от дозы витамина D, оптимальный уровень витамина D, при котором снижается риск переломов и падений, составляет 20–30 нг/мл [44]. Безопасной дозой витамина D, которая повышает содержание 25(OH)D на 6–10 нг/мл и не требует биохимического мониторинга, является 1000 МЕ/сут [44–46]. Рекомендуемые диагностические пороги представлены в таблице 2.

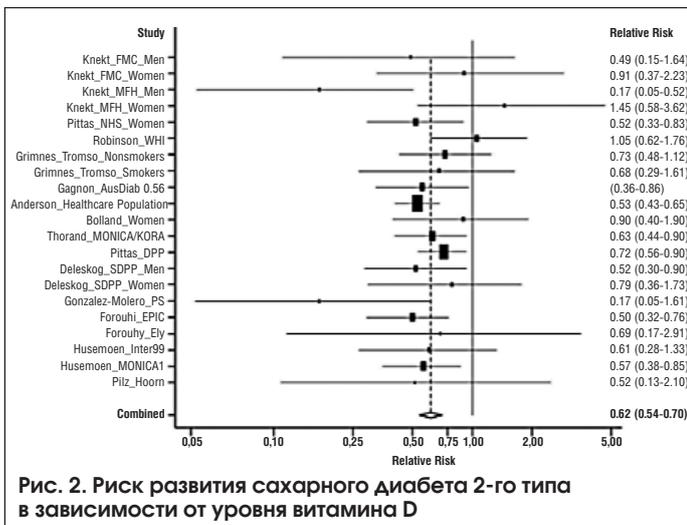


Рис. 2. Риск развития сахарного диабета 2-го типа в зависимости от уровня витамина D

Таблица 2. Рекомендуемые диагностические пороги концентрации 25(OH)D в сыворотке крови и соответствующие вмешательства (46)

Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови, нг/мл (нмоль/л)	Определяемое состояние	Вмешательство
Ниже 10 (25)	Выраженный дефицит витамина D	Часто сопровождается клиническими проявлениями остеопороза. Медикаментозное лечение препаратами витамина D с целью насыщения
Ниже 20 (50)	Дефицит витамина D	Медикаментозное лечение препаратами витамина D с целью насыщения
20–30 (50–75)	Недостаточность витамина D (субоптимальное поступление витамина D)	Применение добавок витамина D с целью умеренного увеличения его поступления
30–100 (75–250)	Адекватное содержание витамина D (норма)	–
100–150 (250–375)	Повышенный уровень витамина D	Наблюдение
Выше 150 (375)	Токсический уровень витамина D	Отмена добавок витамина D с целью снижения его концентрации до нормального уровня

### Заключение

Таким образом, в настоящее время получены многочисленные данные о патогенетической роли недостатка витамина D в развитии различных заболеваний. Тем не менее необходимо проведение крупномасштабных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, чтобы определить, насколько целесообразно включение витамина D в схемы лечения, каковы оптимальные дозы, формы и кратность приема препарата. Важное значение имеет информированность врачей разных специальностей по данной проблеме. Своевременное выявление дефицита витамина D и его коррекция у детей, подростков, взрослых и пожилых, особенно в группах риска, минимизирует риск развития многих хронических заболеваний и соответственно затраты на их лечение. Оптимизация потребления витамина D населением может быть также достигнута регулирующими мерами в системе здравоохранения.

### Литература

1. Pilz S., Kienreich K., Tomaschitz A. et al. Vitamin D and cardiovascular disease: update and outlook // Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2012. Vol. 72. P. 83–91.
2. Holick M.F. Vitamin D: extraskeletal health // Rheum Dis Clin North Am. 2012. Vol. 38(1). P. 141–160.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Особенности клинической картины акромегалии: описание клинического случая

Ю.Г. Покрамович, профессор А.В. Древаль

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

## РЕЗЮМЕ

Акромегалия – редкое нейроэндокринное заболевание, вызванное хронической гиперпродукцией соматотропного гормона, чаще всего аденомой гипофиза, у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой, легочной систем, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма.

Клиническое течение акромегалии характеризуется довольно быстрым формированием системных и органных нарушений, существенно снижающих качество жизни пациентов и приводящих к ранней инвалидизации и преждевременной смерти. Акромегалия характеризуется поздней выявляемостью. Период от момента появления первых признаков заболевания до установления диагноза в среднем составляет от 5 до 10 лет, поэтому на момент диагностирования у больного уже имеются множественные, подчас необратимые осложнения, негативно влияющие на выживаемость.

Диагностика акромегалии оказывается запоздалой, несмотря на наличие классических внешних проявлений болезни. Но при их отсутствии даже высказанное эндокринологом подозрение на акромегалию не всегда приводит к установлению диагноза акромегалии, если, например, больной обследуется по поводу удаления аденомы гипофиза и нейрохирург рассматривает ее как гормонально неактивную. Это может привести к недостаточной подготовке больного к удалению макроаденомы, т. к. не проводится предоперационное лечение аналогами соматостатина, существенно уменьшающими размеры опухоли.

**Ключевые слова:** акромегалия, гипофиз, диагноз, инсулиноподобный фактор роста 1, соматотропный гормон, диагностика, симптомы.

**Для цитирования:** Покрамович Ю.Г., Древаль А.В. Особенности клинической картины акромегалии: описание клинического случая // РМЖ. 2017. № 1. С. 57–60.

## ABSTRACT

Clinical manifestations of acromegaly: case report

Pokramovich Yu.G., Dreval' A.V.

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow

Acromegaly is a rare neuroendocrine disorder resulted from the overproduction of somatotrophic hormone (usually caused by pituitary adenoma) which occurs in individuals after the growth has stopped. It is characterized by pathological disproportional growth of bones, cartilages, soft tissues, and visceral organs and dysfunctions of cardiovascular and respiratory systems and peripheral endocrine glands as well as metabolic disorders. Clinically, acromegaly is characterized by rapid development of systemic and organ abnormalities which significantly reduce the quality of life and result in early disability and death. Acromegaly remains clinically under-recognized. Time from symptom onset to the diagnosis is, on average, five to ten years. As a consequence, the patient has multiple and sometimes irreversible complications which negatively impact survival. Even in typical signs, the diagnosis of acromegaly may be late. However, clinical suspicion of this condition does not always lead to the diagnosis, e.g., when the patient is referred to the surgery for pituitary adenoma which may be considered as hormonally inactive tumor. The lack of somatostatin analogues which significantly reduce tumor size may result in inadequate preoperative management.

**Key words:** acromegaly, pituitary gland, diagnosis, IGF-1, somatotropin, diagnostics, symptoms.

**For citation:** Pokramovich Yu.G., Dreval' A.V. Clinical manifestations of acromegaly: case report // RMJ. 2017. № 1. P. 57–60.

**А**кромегалия – редкое нейроэндокринное заболевание, вызванное хронической гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ), чаще всего аденомой гипофиза, у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой, легочной систем, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма [1–5].

Клиническое течение акромегалии характеризуется довольно быстрым формированием системных и органных

нарушений, существенно снижающих качество жизни пациентов и приводящих к ранней инвалидизации и преждевременной смерти. Акромегалия характеризуется поздней выявляемостью [1–3]. Период от момента появления первых признаков заболевания до установления диагноза в среднем составляет от 5 до 10 лет, поэтому на момент диагностирования у больного уже имеются множественные, подчас необратимые осложнения, негативно влияющие на выживаемость [6–10]. Серьезные проблемы у таких больных также связаны непосредственно с аденомой гипофиза. При несвоевременной диагностике и отсутствии адекватной терапии агрессивно распространяющаяся опухолевая

масса вызывает компрессию зрительного тракта, приводя к потере периферического зрения. Также она может приводить к парезу черепных нервов (при распространении в кавернозные синусы), гидроцефалии (при компрессии III желудочка мозга) и гипофизарной недостаточности (пангипопитуитаризму) вследствие сдавления клеток, вырабатывающих другие тропные гормоны (лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), аденокортикотропный гормон (АКТГ), тиреотропный гормон (ТТГ)).

Диагностика акромегалии на первый взгляд не очень сложна, поскольку заболевание имеет характерные признаки, но вследствие их медленного развития заболевание в течение многих лет остается нераспознанным и диагноз таким больным устанавливается уже при наличии у них множества необратимых осложнений.

Увеличение размера кистей и стоп и головные боли чаще всего выявляются при акромегалии, но не относятся к самым ранним изменениям. С учетом системного поражения (рис. 1) больные обычно вначале обращаются не к эндокринологу, а к врачам других специальностей.

По зарубежным данным, чаще всего диагноз акромегалии устанавливают [6–9]:

- врачи общей практики – 44%;
- эндокринологи – 13%;
- врачи отделения неотложной помощи – 10%;
- другие специалисты (невропатологи, стоматологи, офтальмологи, акушеры) – 27%;
- сам больной – 7%.

### Цели лечения акромегалии [5, 6, 8, 9]

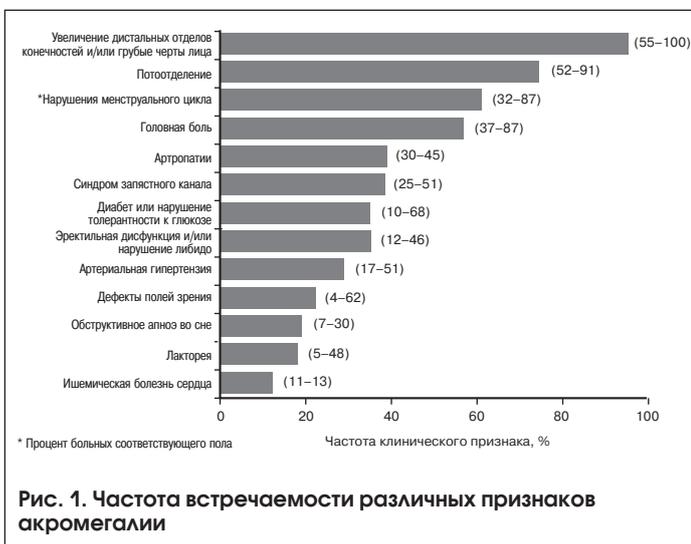
1. Нормализация гормональных показателей (базальный уровень СТГ  $\leq 2,5$  нг/мл – при терапии аналогами соматостатина длительного действия, минимальный уровень СТГ в ходе орального глюкозо-толерантного теста (ОГТТ) –  $<1$  нг/мл – после хирургического лечения и нормализация инсулиноподобного фактора роста 1 (ИРФ-1)).

2. Уменьшение объема опухоли.

3. Контроль за развившимися осложнениями и устранение обратимых симптомов заболевания.

4. Снижение риска преждевременной смерти.

Выбор тактики лечения зависит от множества факторов, но на сегодняшний момент первой линией, при отсутствии противопоказаний, является хирургическое лечение.



В некоторых случаях, например при распространенном росте опухоли и инвазии кавернозного синуса, лечение может быть начато аналогами соматостатина с целью уменьшения размеров опухоли и повышения радикальности хирургического лечения в дальнейшем.

### Собственное наблюдение

**Больная О., 1975 г. р.** (возраст 40 лет), жительница Московской области, обратилась в КДО «МОНИКИ» в январе 2015 г. с жалобами на головные боли, головокружение, избыточное выпадение волос, боль в суставах верхних и нижних конечностей преимущественно в ночное время, увеличение размера обуви с 38-го до 39-го.

**Анамнез заболевания.** Считает себя больной с 2008 г. (возраст 33 года), когда стали беспокоить головные боли без четкой локализации, а также боль и скованность в мелких суставах кистей рук. Постепенно к болям в руках присоединилось онемение кистей рук. Обратилась к невропатологу, установлен диагноз «остеохондроз» и рекомендован курс массажа и лечебной физкультуры. Рекомендованные процедуры эффекта не дали. До 2013 г. больная наблюдалась и лечилась у невропатологов по поводу остеохондроза, но без эффекта.

В сентябре 2013 г. боли в кистях рук значительно усилились и не снимались анальгетиками. Обратилась к терапевту по месту жительства, в результате проведенного исследования была выявлена лейкопения. Для уточнения диагноза госпитализирована в гематологическое отделение ГКБ им. С.П. Боткина, где лейкопения была расценена как результат длительного приема пероральных нестероидных противовоспалительных препаратов, которые пациентка принимала для уменьшения болей в руках. Также были выявлены в правой кисти умеренные явления деформирующего артроза, признаки остеопороза, а на рентгенограмме правой стопы – явления деформирующего артроза, Hallux valgus.

После выписки из ГКБ им. С.П. Боткина больная вновь обратилась к неврологу, которым была назначена МРТ шеи и выявлен остеохондроз шейного отдела позвоночника, межпозвоночные грыжи С5 и С6. Нейрохирург рекомендовал хирургическое лечение, от которого пациентка отказалась.

В начале 2014 г. стала беспокоить нарастающая отечность лица, больная обратила внимание на увеличение кистей рук за счет их отечности, судороги, жжение и онемение пальцев рук. На МРТ выявлен карпальный туннельный синдром, и в апреле 2014 г. в ЦКБ РАН выполнена декомпрессия медиального нерва. После оперативного лечения онемение, судороги и жжение в руках уменьшились, сохранялась боль в мелких суставах кистей.

В мае 2014 г. вновь обратилась к терапевту по месту жительства с рецидивом болей в кистях рук. Направлена на консультацию к эндокринологу, который заподозрил акромегалию. Рекомендовано проведение МРТ гипофиза, на которой 06.06.2014 выявлено объемное образование гипофиза размерами  $14 \times 11 \times 12,6$  мм (объем  $0,9$  см<sup>3</sup>) с супра- и латеро(D)-селлярным распространением. Гормоны гипофиза не исследовались. Нейрохирургом по месту жительства рекомендовано хирургическое лечение. Вместе с тем обследование на акромегалию не было проведено, т. к., по всей видимости, нейрохирургом диагноз «акромегалия» не рассматривался.

09.06.2014 в отделении нейрохирургии НМХЦ им. Н.И. Пирогова выполнено трансназальное, трансфеноидальное удаление опухоли гипофиза. Послеоперационный период протекал без осложнений. Гистологическое исследование опухоли: фрагменты ткани опухоли по строению соответствуют аденоме гипофиза. Пациентка отметила улучшение самочувствия, боли в суставах стали менее выраженными, уменьшились отечность лица и слабость.

№1\*

\*Первый российский аналог соматостатина  
**Октреотид • депо**  
Длительная терапия акромегалии

Улучшение Качества  
Жизни

*Полный штиль*



**ДЕПО  
ФОРМА  
в/м 1 раз  
в 28 дней**

### Непрерывный контроль уровня гормонов

- стойкое снижение концентрации ГР на длительное время<sup>1</sup>
- нормализация концентрации ИФР-1 в течение первых 3 мес. от начала лечения<sup>1</sup>
- существенное уменьшение выраженности патологических симптомов акромегалии через 1 мес. после первой инъекции<sup>2</sup>

1. Г.А. Мельниченко, В.С. Пронин, Д.Б. Колода, Е.П. Гитель, И.В. Васильева, А.В. Пронин, Е.В. Чаплыгина «Место аналогов соматостатина в комбинированном лечении синдрома избыточной продукции гормона роста». Учебно-методическое пособие, Москва 2008 г.  
2. Н.Н. Молитвослова «Акромегалия: современные достижения в диагностике и лечении». Журнал «Проблемы эндокринологии» №1 2011 г.

АО ФАРМ-СИНТЕЗ  
121357, Москва, улица Верейская, 29, 134  
Тел.: (495) 796-94-33, факс: (495) 796-94-34  
E-mail: info@pharm-sintez.ru  
www.pharm-sintez.ru

Реклама

 **Ф А Р М  
С И Н Т Е З**

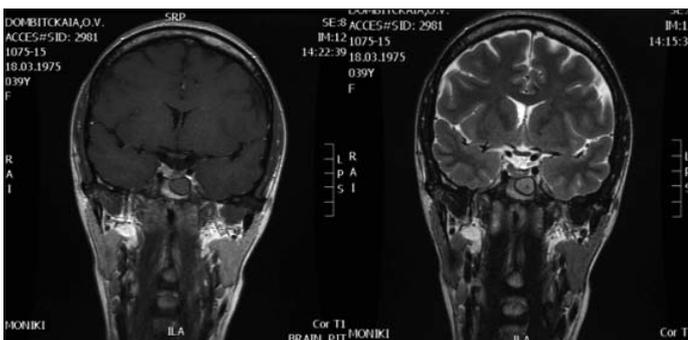
Для уточнения функционального состояния гипоталамо-гипофизарной системы после удаления аденомы гипофиза больная была направлена нейрохирургом к эндокринологу и 19.06.2014 проведено исследование базального СТГ – 1,52 нг/мл (норма <2,5 нг/мл), ИРФ-1 – 389 нг/мл (норма 109–284 нг/мл). СТГ в ходе ОГТТ не исследовался. По мнению районного эндокринолога, повышенный уровень ИРФ-1 указывал на недостаточно эффективное хирургическое лечение акромегалии, и потому была назначена терапия аналогами соматостатина длительного действия – Октреотидом Депо 20 мг 1 раз в 28 дней. Октреотид Депо получала регулярно в течение 6 мес., на фоне чего была достигнута нормализация ИРФ-1 – 180 нг/мл (норма 78–274 нг/мл), базального СТГ – 7,70 нг/мл (норма <2,5 нг/мл). Эндокринологом по месту жительства пациентка направлена в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» для дальнейшего обследования и решения вопроса о тактике терапии в отделении терапевтической эндокринологии МОНИКИ с 20.01.2015 по 05.02.2015.

**Анамнез жизни.** Росла и развивалась нормально. Менструации с 14 лет, регулярные, безболезненные, цикл 28 дней. Перенесенные заболевания: детские инфекции, ОРВИ, пневмония, хронический гастродуоденит. Травм, операций не было. Наследственность: мать страдает артериальной гипертензией с 50 лет.

**Физикальное обследование.** Состояние удовлетворительное. Характерные для акромегалии внешние признаки нет. Кожные покровы нормальной влажности и окраски, отмечается незначительная отечность под глазами. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД – 120/80 мм рт.ст., ЧСС – 74 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме. Щитовидная железа мягко-эластичной консистенции, подвижная, безболезненная, однородная, не увеличена, узлов нет. Оволосение по женскому типу. Молочные железы сформированы правильно, выделений нет.

**Таблица 1. Гормональный профиль на фоне терапии Октреотидом Депо в течение 6 мес.**

Показатель	Значение	Норма
СТГ, нг/мл	2,2	<2,5
ИРФ-1, нг/мл	147	78–274
ТТГ, мкЕд/мл	0,65	0,2–4,0
Свободный Т <sub>4</sub> , пмоль/л	13	11–23
АКТГ, пмоль/л	6,79	1,5–11,0
Кортизол, нмоль/л	630	190–650
Пролактин, мкМЕ/мл	377	200–550
ЛГ, МЕ/л	7,5	6–73
ФСГ, МЕ/л	18	4,5–22,5
Паратгормон, пг/мл	50	11–62
НbA1c, %	5,4	4,3–5,8



**Рис. 2. Снимки МРТ гипофиза больной О. после проведения трансфеноидальной аденомэктомии**

В результате гормонального обследования (табл. 1) выявлено, что на фоне лечения Октреотидом Депо уровень ИРФ-1 нормализовался. Данных за нарушение секреции других тропных гормонов не выявлено.

В клиническом и биохимическом анализе крови, а также общем анализе мочи патологии не выявлено.

Проведена МРТ гипоталамо-гипофизарной области – картина объемного образования в левых отделах гипофиза размерами 5,0×6,0×3,5 мм (объем 0,05 см<sup>3</sup>). Хиазма интактна (рис. 2).

Проводились ЭКГ, эзофагогастродуоденоскопия, фиброколоноскопия, УЗИ щитовидной железы, ЭхоКГ, денситометрия, обзорная рентгенография грудной клетки – патологии не выявлено. Также проводилось УЗИ органов брюшной полости, выявлены киста печени и гемангиомы печени. По результатам холтеровского ЭКГ-мониторирования зарегистрированы частые паузы ритма (более 2,0 с), максимально до 2,4 с, связанные с интермиттирующей неполной АВ-блокадой II степени (дневной и ночной сон). Диагностически значимых изменений ST-T за период обследования не выявлено. Рекомендована консультация кардиолога.

Выписана из отделения с диагнозом «Акромегалия средней степени тяжести, контролируемая фаза на фоне комбинированного лечения (трансфеноидальная аденомэктомия от 09.06.2014, терапия аналогами соматостатина длительного действия). Остаточная ткань аденомы гипофиза. Транзиторная АВ-блокада II степени. Хронический гастродуоденит вне обострения. Деформирующий артроз мелких суставов кистей рук и стоп. Гемангиомы и киста печени. Миопия слабой степени, периферическая хориоретинальная дистрофия обоих глаз».

Выписана в удовлетворительном состоянии, рекомендована консультация радиолога для решения вопроса о возможности проведения стереотаксического радиохирургического лечения остаточной ткани аденомы гипофиза. Терапию Октреотидом Депо рекомендовано продолжить в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней. Плановое наблюдение у эндокринолога МОНИКИ – один раз в полгода.

### Заключение

Диагностика акромегалии оказывается запоздалой, несмотря на наличие классических внешних проявлений болезни. Но при их отсутствии даже высказанное эндокринологом подозрение на акромегалию не всегда приводит к установлению диагноза, если, например, больной обследуется нейрохирургом по поводу удаления аденомы гипофиза и нейрохирург рассматривает ее как гормонально неактивную. Это может привести к недостаточной подготовке больного к удалению макроаденомы, т. к. не проводится предоперационное лечение аналогами соматостатина, существенно уменьшающими размеры опухоли.

### Литература

1. Древал А.В. Эндокринология. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 117–129 [Dreval' A.V. Jendokrinologija. Rukovodstvo dlja vrachej. M.: GJEOTAR-Media, 2016. S. 117–129 (in Russian)].
2. Древал А.В., Покрамович Ю.Г. Эффективность аналога соматостатина длительного действия Октреотида-депо в лечении больных с активной фазой акромегалии // Проблемы эндокринологии (науч.-практ. журнал). 2014. № 3. С. 10–14 [Dreval' A.V., Pokramovich Ju.G. Jefferktivnost' analoga somatostatina dlitel'nogo dejstvija Oktretoida-depo v lechenii bol'nyh s aktivnoj fazoj akromegalii. Problemy jendokrinologii (nauchno-praktičeskij zhurnal). 2014. № 3. S. 10–14 (in Russian)].
3. Древал А.В., Иловайская И.А., Покрамович Ю.Г. Изменение объема соматотропиномы у больных, получающих лечение Октреотидом-Депо // Проблемы эндокринологии (науч.-практ. журнал). 2014. № 4. С. 12–16 [Dreval' A.V., Ilovajskaja I.A., Pokramovich Ju.G. Izmenenie ob'em somatotropinomy u bol'nyh, poluchajushhh lechenie Oktretoidom-Drepepo. Problemy jendokrinologii (nauch.-prakt. zhurnal). 2014. № 4. S. 12–16 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа: клинический случай

Л.Х. Тевосян, профессор А.В. Древаль, к.м.н. И.В. Крюкова, к.м.н. И.А. Барсуков

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

## РЕЗЮМЕ

Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН1) – это наследственная патология, характеризующаяся наличием двух и более опухолей (или гиперплазии) эндокринных желез, наиболее часто поражаются паращитовидные железы. Данная патология встречается довольно редко и изучена недостаточно, однако, учитывая высокую распространенность первичного гиперпаратиреоза в популяции, требует знания подходов к ведению таких больных. Важное прогностическое значение имеет выявление больных из группы риска, поскольку заболевание часто диагностируется спустя годы после возникновения первых клинических симптомов, что может отрицательно повлиять на прогноз. С целью своевременного скрининга и лечения, а также всестороннего динамического контроля за больными с синдромом МЭН1 необходима повышенная настороженность в отношении этой наследственной патологии. Комплексный междисциплинарный подход к ведению больного позволяет улучшить выявляемость заболевания и увеличить продолжительность жизни. В статье представлено собственное клиническое наблюдение больной с синдромом МЭН1 с гетерозиготной заменой с.1261T>С:р.С421R гена MEN1, не описанный ранее в литературе.

**Ключевые слова:** синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа, первичный гиперпаратиреоз, гиперкальциемия, паратгормон, паращитовидные железы, нейроэндокринные опухоли, аденома гипофиза.

**Для цитирования:** Тевосян Л.Х., Древаль А.В., Крюкова И.В., Барсуков И.А. Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа: клинический случай // РМЖ. 2017. № 1. С. 61–63.

## ABSTRACT

The syndrome of multiple endocrine neoplasia type 1: clinical case

Tevosyan L.H., Dreval' A.V., Kryukova I.V., Barsukov I.A.

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow

MEN syndrome type 1 is a hereditary pathology characterized by the presence of two or more tumors (or hyperplasia) of the endocrine glands most commonly located in the parathyroid glands. This pathology is quite rare and poorly studied, however, given the high prevalence of primary hyperparathyroidism in the population, it requires certain knowledge for the treatment of such patients. Identification of patients at risk has an important prognostic significance, because the disease is often diagnosed years after the occurrence of the first clinical symptoms, which may adversely affect the prognosis for the patient. It is necessary to increase vigilance against this hereditary disease for a prompt screening and treatment, as well as comprehensive dynamic monitoring of patients with the syndrome of multiple endocrine neoplasia type 1. An integrated, multidisciplinary approach to patient management can improve the detection of the disease and increase life expectancy. The article presents the clinical observation of a patient with syndrome of MEN 1 type and heterozygous substitution s.1261T>C: r.S421R MEN1 gene, which hasn't been described in the literature yet.

**Key words:** multiple endocrine neoplasia type 1, primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, parathyroid hormone, parathyroid glands, neuroendocrine tumors, pituitary adenoma.

**For citation:** Tevosyan L.H., Dreval' A.V., Kryukova I.V., Barsukov I.A. The syndrome of multiple endocrine neoplasia type 1: clinical case // RMJ. 2017. № 1. P. 61–63.

Синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН) – генетически детерминированная патология с аутосомно-доминантным типом наследования, проявляющаяся доброкачественными или злокачественными опухолями (гиперплазией) двух и более эндокринных желез [1–3]. Синдром МЭН характеризуется высокой степенью пенетрантности, которая к 20-летнему возрасту составляет 50%, к 40 годам – 95% [4, 5]. Риск развития синдрома МЭН в семьях с данной патологией составляет около 75%. В 50% случаев синдром развивается спорадически, т. е. обусловлен вновь возникшей (de novo) мутацией в половых или соматических клетках. Риск развития синдрома МЭН у ребенка со спорадической формой составляет 50%.

Выделяют несколько типов синдрома МЭН, которые отличаются генетической основой, локализацией и сочетанием поражения внутренних органов. Синдром МЭН 1-го типа (МЭН1) – синдром Вермера – наиболее часто ха-

рактеризуется наличием патологии околощитовидных желез (гиперплазии или аденомы), нейроэндокринной опухолью (НЭО) поджелудочной железы и опухолью аденогипофиза. Для синдрома МЭН 2-го типа характерно наличие медулярного рака щитовидной железы как постоянного признака, сочетание которого с феохромоцитомой и паратиромой относят к синдрому МЭН 2А типа (синдром Сиппла), а при сочетании феохромоцитомы с множественными ганглионейромами слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта – МЭН 2Б типа (синдром Горлина). Различают также синдром МЭН 4-го типа, который характеризуется наличием паратиромы, опухолью аденогипофиза, репродуктивных органов, почек и надпочечников [6, 7].

Синдром МЭН1 наследуется аутосомно-доминантно, но может возникать и спорадически. Распространенность синдрома составляет до 15–30 случаев на 100 000 населения [8]. Причиной развития синдрома является мутация в гене – супрессоре опухолей, расположенном на 11-й хро-

мосоме (11q13). Ген кодирует белок менин, регулирующий пролиферацию клеток. Синдром МЭН1 чаще манифестирует в молодом возрасте (20–25 лет) первичным гиперпаратиреозом, который характеризуется более мягким течением, при этом высокой частотой рецидивов после паратиреоидэктомии (50% от 8 до 12 лет после операции) и морфологически проявляется гиперплазией трех или четырех паращитовидных желез [1]. Первичный гиперпаратиреоз выявляется в 90% случаев синдрома МЭН1 к 40 годам.

В 30–80% случаев синдрома МЭН1 встречаются энтеропанкреатические опухоли, вырабатывающие различные гормоны: соматостатин, грелин, вазоактивный интестинальный пептид, серотонин, кальцитонин, нейротензин, гастрин, хромогранин А или Б, инсулин, проинсулин, глюкагон. Они характеризуются мультицентрическим ростом, чаще манифестируют после 40 лет.

Опухоли гипофиза при синдроме МЭН1 в 2 раза чаще встречаются у мужчин, чем у женщин. Среди опухолей гипофиза при синдроме МЭН1 наиболее часто встречаются пролактиномы (60%), а также опухоли, секретирующие гормон роста (25%). Реже встречаются макроаденомы, которые характеризуются агрессивным ростом и низкой чувствительностью к терапии. Менее чем в 5% случаев встречаются нефункциональные опухоли, кортикотропиномы [2].

При синдроме МЭН1 также могут диагностироваться опухоли, расположенные в бронхах и тимусе. Опухоли тимуса чаще являются нефункциональными, характеризуются агрессивным ростом и преимущественно встречаются у курильщиков [3]. У женщин чаще наблюдаются карциномы бронхов, которые могут секретировать соматостатин, серотонин, кортикотропин и гормон роста. Липомы при синдроме МЭН1 могут располагаться подкожно, ретроперитонеально, висцерально и плеврально [4]. У 20–40% больных встречаются опухоли надпочечников, чаще всего доброкачественные (аденомы, диффузная или узловатая гиперплазия) и гормонально неактивные [4].

Ожидаемая продолжительность жизни больных с синдромом МЭН1 снижена. Благоприятный прогноз имеется при раннем выявлении синдрома и своевременном лечении, что предотвращает инвалидизацию. У больных с множественными злокачественными опухолями (глюкагономой, инсулиномой, випомой, гастриномой) прогноз хуже. Смертность составляет 50% у больных старше 50 лет, примерно в половине случаев – вследствие злокачественных НЭО и карциномидных опухолей тимуса [5, 9]. В связи с этим очень важно наблюдение пациентов специалистами различного профиля (гастроэнтерологов, онкологов, хирургов-эндокринологов, радиологов, генетиков), имеющих опыт лечения данного заболевания.

### Клинический случай

Больная М., 35 лет, в 2016 г. обратилась к кардиологу консультативно-диагностического отделения МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в связи повышением артериального давления максимально до 200/100 мм рт. ст., которое стало отмечаться с 20-летнего возраста. При лабораторном обследовании впервые была выявлена гиперкальциемия, больную направили на консультацию к эндокринологу. При проведении лабораторных исследований для уточнения наиболее вероятных причин гиперкальциемии отмечалось повышение паратгормона (ПТГ) до 69,6 пг/мл (референсные значения 15,0–65,0) и 10,1 пмоль/л

(реф. зн. 1,26–7,58). При двухкратном повторном исследовании общего кальция крови было подтверждено его повышение до 2,63 и 2,69 ммоль/л (реф. зн. 2,10–2,55), а также выявлено снижение неорганического фосфора до 0,64 ммоль/л (реф. зн. 0,87–1,45). В биохимическом анализе крови исследовались общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, уровень которых был в пределах референсных значений, а также креатинин – 72 мкмоль/л (реф. зн. 44–80) с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле Коккрофта – Голта, которая составила 93 мл/мин. Также при определении кальция в суточной моче была отмечена гиперкальциурия – 8,8 ммоль/сут (реф. зн. 0–6,2). У больной диагностирован первичный гиперпаратиреоз.

У пациентки исследован витамин D сыворотки крови 25(OH)D, уровень которого составил 18,9 нг/мл, что говорит о его дефиците. Несмотря на наличие легкой гиперкальциемии, под контролем общего кальция крови и ПТГ был назначен препарат колекальциферола в стандартной насыщающей дозе 7000 МЕ/сут курсом 8 нед. После восполнения дефицита витамина D (до 31,3 нг/мл) показатели кальция крови и ПТГ оставались в исходных пределах.

Дальнейшее обследование с применением инструментальных методов диагностики было направлено на поиск возможных костных и висцеральных проявлений первичного гиперпаратиреоза и визуализацию паращитовидных желез.

Была проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, при которой выявлено незначительное снижение минеральной плотности кости (по Z-критерию) по сравнению с возрастной нормой только в проксимальном отделе бедра – 1,4SD (neck), при отсутствии в анамнезе переломов и деформаций скелета. При эзофагогастродуоденоскопии диагностированы дистальный катаральный эзофагит и гастродуоденит. В проекции хвоста поджелудочной железы выявлено гипозохогенное округлое образование неоднородной структуры размером 10×8 мм по данным ультразвукового исследования брюшной полости и почек. Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием также выявила объемное образование в хвосте поджелудочной железы, размеры которого составили 14,5×14,5×15 мм, кроме этого были отмечены признаки гиперплазии левого надпочечника.

Ультразвуковое исследование щитовидной и паращитовидных желез показало наличие гипозохогенного округлого образования с четкими контурами размером 6×4×4 мм позади нижнего полюса левой доли щитовидной железы, что трактовалось как вероятное образование левой нижней паращитовидной железы, требующее дифференцирования с лимфатическим узлом. На мультиспиральной компьютерной томографии шеи и средостения с контрастированием вдоль задне-нижнего контура левой доли щитовидной железы также выявлено образование неправильной округлой формы размером 6,0×6,1 мм, что было расценено как вероятная аденома паращитовидной железы. В переднем средостении, впереди от восходящей части аорты и легочного ствола, определялось мягкотканное образование неправильной округлой формы с четкими контурами, не реагирующее на контрастное усиление, размером 17×40×21 мм, прилежащее к восходящему отделу аорты и легочному стволу. При сцинтиграфии с однофотонной эмиссионной томографией шеи и средостения определялся очаг гиперфиксации радиофармпрепарата по заднему контуру левой доли щитовидной железы на уровне ее нижней трети, что расценено как аденома левой нижней околощитовидной железы.

Учитывая молодой возраст больной, подтвержденный первичный гиперпаратиреоз, а также выявленное образование поджелудочной железы, было высказано предположение о наличии

синдрома МЭН1 и рекомендовано скрининговое обследование родственников первой линии родства. Проведены диагностические тесты для исключения первичного гиперпаратиреоза как наиболее частого проявления предполагаемой наследственной патологии. У матери выявлено повышение общего кальция до 3,09 ммоль/л (реф. зн. 2,1–2,55) и ПТГ 78,4 пг/мл (реф. зн. 12–65); у родного брата – кальций ионизированный составил 1,22 ммоль/л (реф. зн. 1,03–1,23), ПТГ – 6,91 пмоль/л (реф. зн. 1,6–6,9). В настоящее время проводится дальнейшее обследование родственников.

Продолжено обследование больной для исключения гормональной активности выявленного образования поджелудочной железы, гиперфункции коры надпочечников, а также других возможных проявлений синдрома МЭН1 при отсутствии каких-либо специфических жалоб и симптомов. При магнитно-резонансной томографии гипофиза с контрастированием патологии не выявлено. Несмотря на это, гормональное обследование включило определение гормонов аденогипофиза: адренокортикотропного гормона, тиреотропного гормона, пролактина, а также инсулиноподобного фактора 1 (ИРФ-1), кортизола крови – отклонений от референсных значений не выявлено. Указание на подъем артериального давления и вероятная гиперплазия надпочечника послужили показанием к исследованию уровня альдостерона крови и активности ренина плазмы с расчетом альдостерон-ренинового соотношения, а также метилированных катехоламинов в суточной моче (метанефрина и норметанефрина). Повышения данных параметров не выявлено. Уровень исследованного хромогранина А также был в пределах нормальных значений, другие маркеры НЭО по техническим причинам не определялись. Отсутствие отклонений исследуемых лабораторных параметров позволило в настоящее время исключить гормональную активность образования поджелудочной железы и гиперфункцию коры надпочечников.

В дальнейшем больной было проведено генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в Эндокринологическом научном центре. По результатам ДНК-диагностики (ПЦР, прямое секвенирование экзонов 2–10 гена MEN1) выявлена гетерозиготная замена с.1261T>С:р.С421R. Мутация в том же кодоне описана при синдроме МЭН1, однако конкретная мутация ранее не была описана.

Таким образом больной был поставлен диагноз: «Множественная эндокринная неоплазия 1-го типа. Первичный гиперпаратиреоз, мягкая форма. Аденома левой нижней околощитовидной железы. Гормонально неактивное образование поджелудочной железы. Образование переднего средостения».

Следует отметить наличие у больной осложненного акушерско-гинекологического анамнеза. Первая неразвивающаяся беременность была прервана на сроке 5 нед. гестации в возрасте 29 лет. Вторая беременность в 32 года завершилась экстренным оперативным вмешательством путем кесарева сечения на сроке 24–25 нед. в связи с тяжелой преэклампсией. Было рекомендовано проведение генотипирования, по результатам которого выявлен полиморфизм, ассоциированный со снижением фибринолитической активности и риском тромбозов в гетерозиготной форме SERPINE1: 4G/5G (PA11:4G/5G4; Ins/Del G) и полиморфизм, предрасполагающий к тромбозам в гетерозиготной форме MTHFR: C677T (Ala222Val).

## Обсуждение

Молодой возраст является одним из абсолютных показаний к оперативному лечению первичного гиперпаратиреоза. Однако неоднозначность современных подходов относительно объема хирургического вмешательства на паращитовидных железах у больных с синдромом МЭН1 и мягкое течение гиперпаратиреоза у данной больной позволили придерживаться в настоящее время консервативной тактики ведения. Возможное планирование беременности должно послужить поводом для повторного решения вопроса о необходимости оперативного лечения в связи с риском утяжеления гиперкальциемии, а сочетание с выявленной генетической предрасположенностью к тромбообразованию требует всестороннего дальнейшего наблюдения с участием специалистов различного профиля.

## Заключение

Данное клиническое наблюдение свидетельствует о важности скринингового исследования общего кальция крови при наличии неспецифических проявлений первичного гиперпаратиреоза. Молодой возраст больных с подтвержденным диагнозом первичного гиперпаратиреоза, в особенности сочетающегося с плохо контролируемым течением артериальной гипертензии, является безусловным поводом для проведения диагностического поиска синдрома множественной эндокринной неоплазии. Выявленная мутация гена MEN1 у представленной больной, возможно, способствует менее агрессивному течению заболевания. Выбранная консервативная тактика ведения должна сопровождаться активным динамическим контролем за развитием клинической картины для своевременной оценки показаний к оперативному лечению.

## Литература

1. Eller-Vainicher C., Chiodini I., Battista C. et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity // *J Bone Miner Res.* 2009. Vol. 24(8). P. 1404–1410.
2. Trouillas J., Labat-Moleur F., Sturm N. et al. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients // *Am J Surg Pathol.* 2008. Vol. 32(4). P. 534–543.
3. Ferolla P., Falchetti A., Filosso P. et al. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: the Italian series // *J Clin Endocrinol Metab.* 2005. Vol. 90(5). P. 2603–2609.
4. Thakker R.V., Newey P.J., Walls G.V. et al. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) // *J Clin Endocrinol Metab.* 2012. Vol. 97(9). P. 2990–3011.
5. Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A. et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2 // *J Clin Endocrinol Metab.* 2001. Vol. 86(12). P. 5658–5671.
6. Эндокринология. Национальное руководство под редакцией акад. РАН И.И. Дедова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 1112 [Ehndokrinologiya. Nacionalnoe rukovodstvo pod redakciej akad. RAN I.I. Dedova. M.: Geotar-Media. 2016. S. 1112 (in Russian)].
7. Древал А.В. Эндокринология: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016. С. 544 [Dreval A.V. Endokrinologiya: rukovodstvo dlja vrachej. M.: Geotar-Media. 2016. S. 544 (in Russian)].
8. Vasilev V., Daly A.F., Petrossians P., Zacharieva S., Beckers A. Familial pituitary tumor syndromes // *Endocrine Practice.* 2011. Vol. 17(S. 3). 41–46.
9. Goudet P., Murat A., Binquet C. et al. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients // *World J Surg.* 2010. Vol. 34(2). P. 249–255.

# Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ «Эндокринология»

**Ж**урнал «Эндокринология» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекгией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

**Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

**Резюме** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

**Текстовая часть статьи** должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте [www.regmed.ru](http://www.regmed.ru). При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

Во *введении* следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы и обосновать необходимость проведения исследования или наблюдения.

При описании *материала и методов* исследования следует изложить, каким образом был осуществлен набор пациентов (в т. ч. в контрольных группах), указать их возраст, пол и другие характеристики, влияющие на результат, описать методы, аппаратуру (в скобках указать ее производителя и страну или город), а также все процедуры в деталях. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках после его международно-непатентованного наименования.

Необходимо изложить *результаты* исследования в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности, не повторять в тексте данные из таблиц или рисунков. На все приводимые рисунки и таблицы должна быть ссылка в тексте статьи. Следует указывать статистическую достоверность различий полученных результатов.

При *обсуждении* результатов выделяют новые и важные аспекты данного исследования, возможность применения полученных результатов, в т. ч. в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Результаты исследования критически сравнивают с другими исследованиями в данной области.

*Заключение и/или выводы* работы нужно связать с целями исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений, не подтвержденных фактами.

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и быть транслитерированы. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Статью из журнала следует оформлять по образцу:

Фамилия, инициалы автора. Название статьи // Название журнала. 2001. Т. 5, № 7. С. 11–23.

Authors Name. Article Title // Journal Title. 2007. Vol. 5(7). P. 21–54.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), ее следует помещать в списке литературы по фамилии первого автора, при этом указывают еще двух авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов всего 4, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на книгу следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания, количество страниц.

Для коллективных монографий и сборников добавляется имя редактора (имена редакторов). Монографию, написанную коллективом авторов (более 4 человек), помещают в списке по заглавию книги. Через косую черту после заглавия указывают фамилии трех авторов, а дальше ставят «и др.».

Если описывается фрагмент более крупного документа и имеется указание на конкретный выпуск, том, часть и т. п., то они следуют после года издания. В конце описания – диапазон страниц.

**Вид документа** (дис., материалы конф., энцикл., сб. ст., избр. тр. и т. п.) помещается после названия, отделяясь двоеточием. Пробела перед двоеточием нет. Одно слово не сокращается («справочник», но «справ. пособие»; «учебник», но «учеб. для вузов»).

**Электронные публикации**, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или doi), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием doi без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку doi позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

*Например:*

D'Addato A.V. Secular trends in twinning rates // J Biosocial Sci. 2007. Vol. 39 (1). P. 147–151. doi:10.1017/s0021932006001337.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материала для электронных ресурсов [Электронный ресурс].

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

*Например:*

Белуос Н.А. Прагматическая реализация коммуникативных стратегий в конфликтном дискурсе [Электронный ресурс] // Мир лингвистики и коммуникации: электрон. научн. журн. 2006. № 4. URL: [http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5\\_3\\_1.htm](http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5_3_1.htm) (дата обращения: 15.12.2007).

**Таблицы** должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней – короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления варибельности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

**Рисунки** должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла \*.tif, \*.jpg, \*.png, \*.gif; разрешение – не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка – от 70 до 140 мм, высота – не более 200 мм.

**Диаграммы и графики** должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т. п.), в графиках – использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru).

ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ:  
**1–4 марта 2017 года**

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:  
г. Москва, Здание Президиума  
Российской академии наук  
(Ленинский проспект, дом 32А)

КОНТАКТЫ  
ОРГКОМИТЕТА

ФГБУ «Эндокринологический  
научный центр» Минздрава России  
117036, г. Москва,  
ул. Дм. Ульянова, д. 11, корп. 3  
+7 (495) 668-20-79 доб. 3320-3326  
post@endocrincentr.ru  
org@endocrincentr.ru  
www.endocrincentr.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ  
САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ:  
**WWW.RAE-ORG.RU**

ОРГАНИЗАТОРЫ:



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Общественная организация  
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ  
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



Эндокринологический  
научный центр

Реклама



**XVIII** ВСЕРОССИЙСКИЙ  
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ФОРУМ  
**Мать и Дитя**

г. Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

**26–29**  
СЕНТЯБРЯ  
**2017**

### В РАМКАХ ФОРУМА:

**УЛЬТРАЗВУКОВАЯ И ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА  
В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ**  
Всероссийский научно-образовательный конгресс

**НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ:  
СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА, МЕДИЦИНСКИЕ РЕШЕНИЯ**  
VII Научно-практическая конференция

**ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2017**  
XIX Международная специализированная выставка  
оборудования, лекарственных препаратов  
по акушерству, гинекологии и неонатологии

+ ПРЕКУРСЫ (Подробнее на сайтах: [www.mother-child.ru](http://www.mother-child.ru), [www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru))



**Заявки на доклады в научной программе принимаются  
до 1 июля**

### Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»



Регистрация и подача тезисов осуществляется через  
личный кабинет на сайте [www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)

### Контактная информация:

Участие в научной программе  
Игорь Иванович Баранов  
тел.: +7 (495) 438-94-92  
тел.: +7 (495) 438-77-44  
e-mail: [i\\_baranov@oparina4.ru](mailto:i_baranov@oparina4.ru)

Регистрация делегатов  
Мария Сизова  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)  
моб.: +7 (929) 646-51-66  
e-mail: [reg@mediexpo.ru](mailto:reg@mediexpo.ru)

Менеджер проекта  
Ранская Светлана  
e-mail: [svetlana@mediexpo.ru](mailto:svetlana@mediexpo.ru)  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 108)  
моб.: +7 (926) 610-23-74

Бронирование гостиниц,  
авиа и ж/д билетов  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (105)  
моб.: +7 (926) 095-29-02  
e-mail: [hotel@mediexpo.ru](mailto:hotel@mediexpo.ru)

Реклама

# Тиоктацид®

таблетки быстрого высвобождения № 30 и № 100  
ампулы 24 мл № 5

## НЕ ВСЕ ПРЕПАРАТЫ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ ОДИНАКОВЫ



Тиоктацид® БВ – оригинальный и единственный препарат тиоктовой кислоты с формой быстрого высвобождения<sup>1</sup>.



Тиоктацид® БВ – гарантированно достигает нерва по сравнению с обычными формами тиоктовой кислоты<sup>1</sup>.



Тиоктацид® 600 Т содержит трометамоловую соль, которая уменьшает местные побочные реакции<sup>2</sup>.

# МЕБА

Гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое средство. Фармакотерапевтическая группа: Метаболическое средство. Показания к применению: Диабетическая и алкогольная полинейропатия. Срок годности: ампулы – 4 года, таблетки – 5 лет. Производитель: МЕБА Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Бенцштрассе, 1, 61352 Бад Хомбург, Германия.

1. MMW Spezial, Münch. med. Wschr. 1999, 141.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата.

ООО «МЕБА ФАРМА». Лицензия ФС-99-02-003291 от 05.09.2013 Тиоктацид БВ № РУ П N015545/01 от 08.04.2009 Тиоктацид 600 Т № РУ П N014923/01 от 01.08.2008 109028 Москва, Серебрянская наб., д. 29, БЦ «Серебряный город», Северная сторона, 9 этаж, тел. +7(495)660 53 06. Реклама.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ