

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

ДИАБЕТОЛОГИЯ

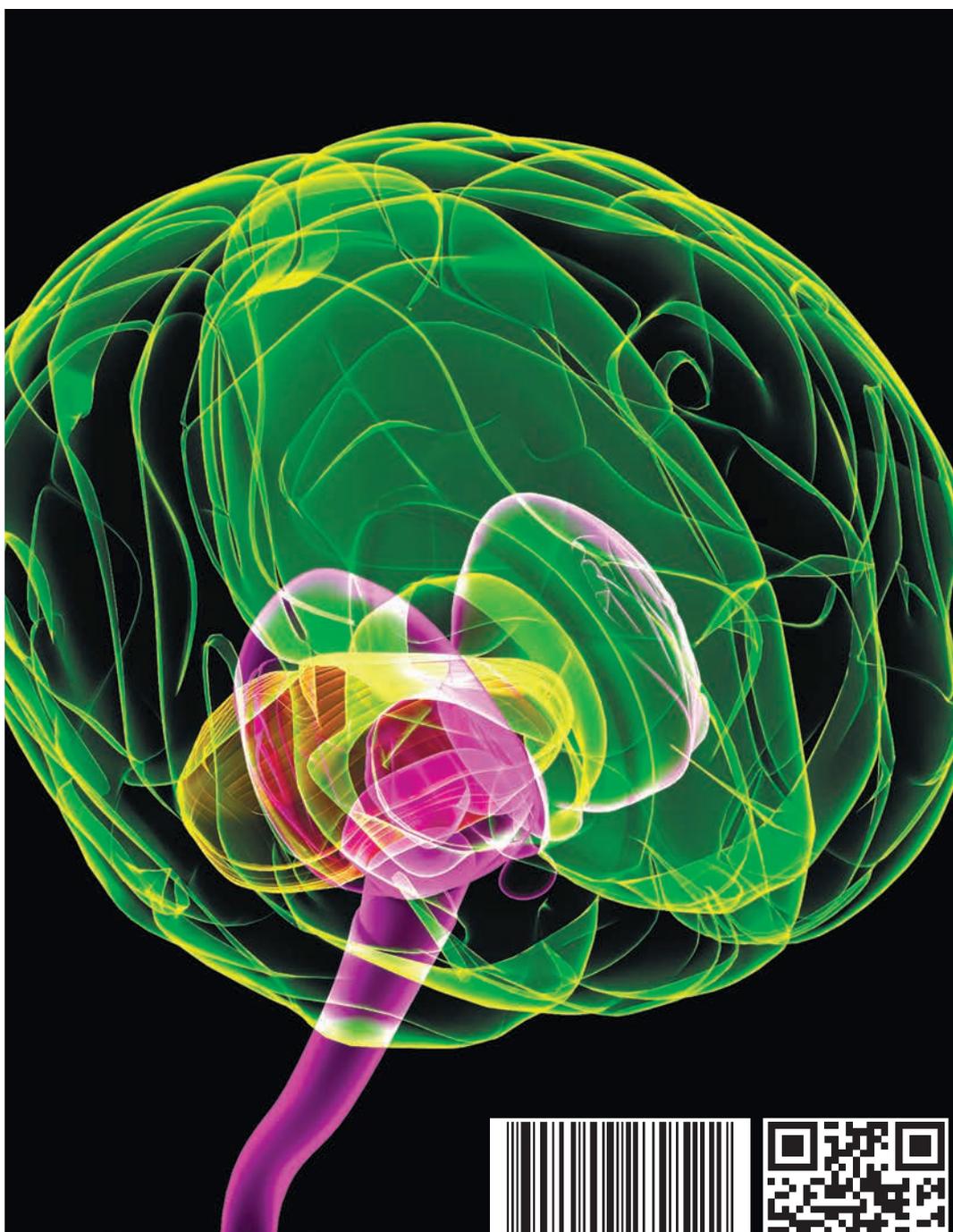
Эффективный контроль сахарного диабета с помощью современных технологий непрерывного мониторинга гликемии и препаратов класса ингибиторов дипептидилпептидазы-4

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

Неблагоприятные эффекты ожирения в отношении репродуктивной функции: рекомендации по коррекции массы тела, преодолению инсулинорезистентности, назначению тестостерон-заместительной терапии

ОПУХОЛЕВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Клинический случай рецидива длительно существовавшей инсулиномы после ее оперативного лечения; классификация, методы диагностики и лечения синдрома множественных эндокринных неоплазий 2-го типа



4 602009 279522



PMЖ

№ 11 (II), 2018

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

А.М. Шутая

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

С.Н. Привалов

редактор-корректор

Т.В. Дека

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.А. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

**техническая поддержка
и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Адрес редакции:

105066, Москва, ул. Спартаковская, д. 16, стр. 1

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 40 000 экз. Заказ № 246907

Распространяется по подписке (индекс 57972)

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 РИНЦ 2017 – 0,738

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

29.10.2018

Содержание

**К юбилею кафедры эндокринологии
лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова** 84

ДИАБЕТОЛОГИЯ

**Современные технологии непрерывного мониторинга
гликемии: развивающиеся возможности контроля
и управления**
Т.Ю. Демидова, Ф.О. Ушанова 86

**Клинико-патогенетические аспекты поражения малых
нервных волокон у пациентов с сахарным диабетом 1 типа
и возможности их коррекции**
А.В. Бреговская, Е.В. Гринева, А.Ю. Бабенко, Е.Н. Жарова, И.В. Деминская 91

**ИДПП-4: 10 лет эффективного и безопасного управления
сахарным диабетом 2 типа**
Т.Ю. Демидова, Е.Н. Томилова 95

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Ведение пациентов с амиодарон-ассоциированной
дисфункцией щитовидной железы. Новости Европейской
тиреоидологической ассоциации 2018 г.**
Т.Ю. Демидова, Ю.С. Кишквич, Д.О. Ладыгина 101

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

**Роль ожирения в развитии репродуктивных нарушений
и возможности преодоления рисков**
Т.Ю. Демидова, Е.Ю. Грицкевич 105

**Роль заместительной терапии тестостероном
при сахарном диабете 2 типа**
Т.Ю. Демидова, Д.В. Скуридина 110

ОПУХОЛЕВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**Синдром множественных эндокринных неоплазий
2-го типа**
Т.Ю. Демидова, Ю.С. Кишквич 116

**Длительно протекающий рецидив инсулиномы
в клинической практике**
Т.Ю. Демидова, В.В. Титова 122

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

**Целесообразность использования витамина-гормона D
с профилактической и лечебной целью
(обзор литературы)**
Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, Т.П. Князева, А.С. Шматкова 126

**Антибиотики как модуляторы кишечной микробиоты:
между добром и злом**
Е.Ю. Плотникова, Ю.В. Захарова 131

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, 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 редколлекцией, 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 пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа 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 <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. 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.

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 на английском. 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.

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Каприн А.Д., академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., профессор, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Древаль А.В., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Заплатников А.А., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Карпов Ю.А., профессор, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., профессор, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Логутова Л.С., профессор, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Маркова Т.П., профессор, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Мишушкин О.Н., профессор, ФГБУ ДПО ЦГМА, Москва

Олисова О.Ю., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Пирадов М.А., академик РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свиштушкин В.М., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Чичасова Н.В., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Яковлев С.В., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., профессор, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ», Кемерово

Бельская Г.Н., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Гепле Н.А., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Игнатова Г.Л., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Козлов Р.С., профессор, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Колобухина Л.В., профессор, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., профессор, МКНЦ ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Серов В.Н., академик РАН, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, Москва

Шляпников С.А., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва



Уважаемые коллеги!

Предлагаем вашему вниманию тематический номер журнала, посвященный актуальным вопросам эндокринологии, приуроченный к знаменательному событию 2018 г. — 45-летнему юбилею кафедры эндокринологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Наша кафедра была первой профильной структурой, созданной в системе высшего медицинского образования, давшей возможность студентам изучать эндокринные заболевания на базе медицинского университета. Сегодня кафедра эндокринологии РНИМУ сохраняет свою лидирующую роль, продолжая свои образовательные активности, осваивая и развивая новые формы научной и педагогической деятельности. Основной материал этого номера журнала был систематизирован и подготовлен коллективом кафедры и отражает те области профессионального интереса, которые продолжают развиваться как научные направления и представляют большой практический интерес как для эндокринологов, так и для терапевтов и врачей общей практики.

Сегодня в разных областях эндокринологии происходят масштабные открытия, которые меняют наши представления о патогенезе и механизмах развития патологических состояний, создаются и быстро внедряются в практику новые лекарственные формы, предлагаются инновационные интервенции, улучшающие прогноз и качество жизни пациентов. Совершенствуются методы диагностики и контроля заболеваний, стремительно обновляются клинические рекомендации для практического здравоохранения. Все это диктует обоснованную потребность врачей всех специальностей изучать и понимать особенности течения эндокринных заболеваний и современные подходы к лечению эндокринных больных. Интерес к эндокринологии очень большой, мы его разделяем и делимся с вами актуальной информацией и новыми технологиями на страницах нашего журнала.

Особенно хочется подчеркнуть, что в ведение эндокринных пациентов сегодня активно вовлекаются врачи самых разных специальностей, от кардиологов, неврологов и нефрологов до хирургов, травматологов и онкологов, открываются новые направления для смежных дисциплин. Всех вас мы видим своими читателями. Действительно, нет таких органов или тканей, где бы не осуществляли свою регуляторную роль гормоны и не реализовывали свои множественные эффекты. Собранный в этом номере материал имеет междисциплинарное значение, включает много обзорных данных, клинических случаев, самые современные практические рекомендации, и мы уверены в том, что он будет вам интересен.

Главный редактор РМЖ «Эндокринология»,
заведующая кафедрой эндокринологии
лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
доктор медицинских наук, профессор
Татьяна Юльевна Демидова

К юбилею кафедры эндокринологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

В этом году кафедра эндокринологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова отмечает знаменательное событие — 45-летний юбилей со дня основания. Кафедра эндокринологии лечебного факультета берет свое начало в 1973 г., когда во 2-м МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова на кафедре факультетской терапии академика РАН СССР А.И. Нестерова был выделен курс эндокринологии.

С первых дней работы кафедры и до 2017 г. ее бесспорным руководителем был заслуженный врач РФ, заслуженный работник высшей школы РФ, профессор Владимир Васильевич Потемкин. Профессор В.В. Потемкин внес огромный вклад в становление дисциплины в системе высшего медицинского образования, стал несомненным авторитетом и живой легендой в мире эндокринологов. За многие годы коллективом кафедры эндокринологии были созданы прекрасные лекции и практические семинары, проводились незабываемые клинические разборы, адаптированные к потребностям студентов, разрабатывались первые образовательные программы по актуальным разделам эндокринологии. На первом этапе становления кафедры эндокринологии —

в 1975 г. по инициативе В.В. Потемкина для профессорско-преподавательского состава медицинских вузов СССР был организован Центр по методике преподавания данной дисциплины. Под редакцией профессора В.В. Потемкина создан первый (и длительное время — единственный) учебник по эндокринологии для студентов медицинских вузов, изучая который выросло не одно поколение высококвалифицированных эндокринологов. В наше время практически все ведущие медицинские университеты имеют кафедру эндокринологии на лечебных и педиатрических факультетах.

С момента создания кафедры эндокринологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова и по настоящее время время основной клинической базой кафедры является городская клиническая больница № 68, которая теперь носит имя профессора В.П. Демихова. За долгие годы совместной работы в сфере эндокринологической помощи заложены традиции совместной лечебной и научно-исследовательской деятельности. Кафедра эндокринологии РНИМУ является кузницей кадров отечественного здравоохранения, выпуская качественно подготовленных специали-



стов. Многие ординаторы и аспиранты кафедры работают сотрудниками отделений ГКБ им. В.П. Демидова, помогая поддерживать высокий уровень квалифицированных медицинских кадров. Кафедра эндокринологии РНИМУ является ключевым источником современных знаний и прогрессивных технологий, проводником новых веяний и тенденций, способствует их внедрению в работу профильных подразделений больницы на благо пациентов. Сегодня ГКБ им. В.П. Демидова и кафедра эндокринологии — это мощный коллектив единомышленников, работающих в тесном контакте, способный оказать любую высококвалифицированную помощь больным эндокринологического профиля, выполняющий большую работу на уровне высоких современных стандартов. Мы гордимся нашей многолетней дружбой, которая делает нас по-настоящему сильным профессиональным союзом, обеспечивает реальное взаимодействие науки и практики в медицине, что, несомненно, является сильной стороной работы обоих коллективов.

С приходом нового руководителя — профессора Т.Ю. Демидовой в 2017 г. кафедра эндокринологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова приобрела новые клинические базы, расширив свои профессиональные контакты и участие в работе медицинских учреждений городского и ведомственного подчинения. Сегодня коллектив кафедры и наши клинические ординаторы осуществляют свою научную, лечебную и консультативную деятельность на базе ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ. Это наши новые партнеры в образовательном и лечебном процессе, практической и научной работе.

На настоящий момент кафедра эндокринологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова представляет собой уникальный пример преемственности поколений, постоянно развивающийся и совершенствующийся коллектив. Как уже упоминалось, с 2017 г. кафедрой руководит д.м.н., профессор Татьяна Юльевна Демидова — одна из ведущих ученых и специалистов-эндокринологов нашей страны, квалифицированный педагог, ученица и последователь корифея отечественной эндокринологии, д.м.н., профессора Александра Сергеевича Аметова. Профессор Т.Ю. Демидова — автор более 300 печатных работ, 9 учебно-методических пособий, 6 учебных руководств, 12 глав в учебниках, 10 образовательных программ по дополнительному профессиональному образованию, 3 клинических рекомендаций.

В.В. Потемкин в качестве почетного профессора кафедры продолжает передавать свой бесценный опыт молодым эндокринологам, активно участвуя в образовательном и лечебном процессах. Профессорско-преподавательский состав кафедры за прошедший год существенно обновился и расширился. Теперь это содружество опытных специалистов и молодых педагогов, наравне с кандидатами и докторами медицинских наук работают недавно начавшие свой педагогический и научный путь сотрудники.

Кафедра наращивает свой научный и практический потенциал, добивается все более высоких результатов, что, прежде всего, обусловлено активностью, опытом и мудростью руководителя кафедры профессора Т.Ю. Демидовой. В работе кафедры было осуществлено много серьезных преобразований, направленных на внедрение в образовательный процесс новых технологий и последних достижений в области эндокринологии. Сегодня сотрудники кафедры оперируют новейшими данными доказательной эндокринологии, преподают дисциплину, опираясь на современные стандарты диагностики и ведения пациентов с эндокринными и смежными заболеваниями. Обучение студентов, ординаторов и аспирантов проводится согласно утвержденной рабочей программе, на основе современных учебно-методических материалов и интерактивных технологий. Развиваются телекоммуникационные возможности, проводятся дистанционные консультации и клинические разборы. Сотрудниками кафедры создаются электронные образовательные комплексы по всем разделам эндокринологии. Ежегодно кафедра участвует в подготовке 800–1000 студентов по специальности «эндокринология», проводит элективные курсы по современным и актуальным направлениям эндокринологии, осуществляет подготовку специалистов в ординатуре и научных кадров в аспирантуре. Активно работают эндокринологический научный кружок и школа молодых мастеров, подготавливая молодых специалистов для потребностей отечественного здравоохранения. Основными сферами научного интереса кафедры являются как традиционные социально значимые проблемы эндокринологии, так и инновационные технологии в эндокринологии. Так, наравне с углубленным изучением вопросов сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы кафедра развивает такие направления, как персонализированная эндокринология, субклинические нарушения функций эндокринных желез, мужское и женское здоровье, остеопороз.

Жизнь кафедры эндокринологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, отмечающей свой 45-летний юбилей, интересна и многообразна. В 2017 г. была успешно создана 21 секция по эндокринологии, что вызвало огромный интерес. Изданы новые актуальные учебно-методические пособия и рекомендации для студентов. Уже подготовлены новые экзаменационные тесты и сборник клинических задач по эндокринологии, разрабатываются новые образовательные программы, утверждены новые научные работы молодых сотрудников. Наши международные и межкафедральные контакты также будут расширяться, увеличивая привлекательность обучения в нашем университете. Планируется проведение дополнительных образовательных школ и конференций. Начинается подготовка к XIV Международной Пироговской научной медицинской конференции молодых ученых.

Современные технологии непрерывного мониторинга гликемии: развивающиеся возможности контроля и управления

Профессор Т.Ю. Демидова, Ф.О. Ушанова

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В современной эндокринологии устройства для непрерывного мониторинга гликемии стали важным инструментом для управления диабетом. В дополнение к тому, что они становятся все более точными и удобными в использовании, появляются новые опции оценки гликемического профиля, такие как информация о тенденции изменения гликемической кривой, количественная оценка продолжительности и амплитуды колебаний уровня глюкозы. Получаемая при длительном мониторинге информация о текущем уровне глюкозы и ретроспективные данные об уровне глюкозы позволяют использовать их для построения амбулаторного гликемического профиля. Амбулаторный гликемический профиль пациента — индивидуальный и простой в использовании график, отражающий полное представление о компенсации диабета за счет того, что кроме уровня глюкозы в крови также фиксируются такие важные показатели, как вариабельность гликемии, продолжительность эпизодов гипо- и гипергликемии. Данная методика помогает установить причины изменения уровня гликемии и решить вопрос о целесообразности коррекции терапии. Непрерывное измерение концентрации глюкозы с определением продолжительности нормо-, гипо- и гипергликемии (например, с помощью прибора FreeStyle Libre компании «Эбботт») может значительно дополнить измерение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) как интегрированная оценка контроля гликемии.

Ключевые слова: непрерывный мониторинг глюкозы, амбулаторный гликемический профиль, сахарный диабет, FreeStyle Libre.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Современные технологии непрерывного мониторинга гликемии: развивающиеся возможности контроля и управления // РМЖ. 2018. № 11(II). С. 86–90.

ABSTRACT

Modern technologies for continuous monitoring of glycemia: developing opportunities for check-up and control

T.Yu. Demidova, F.O. Ushanova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

In modern endocrinology, devices for continuous monitoring of glycemia have become an important tool for managing diabetes. In addition to the fact that they become more accurate and convenient in use, new options appear for estimating the glycemic profile, such as information on the trend of the glycemic curve, quantification of the duration and amplitude of glucose fluctuations. Obtained information, during long-term monitoring, about the current level of glucose and retrospective data about the level of glucose can be used to build an outpatient glycemic profile. The outpatient glycemic profile of the patient is an individual and easy-to-use graph reflecting a complete picture of the compensation of diabetes due to the fact that, despite the level of glucose in the blood, such important indicators as glycemia variability and the duration of episodes of hypo- and hyperglycemia are also recorded. This technique helps to establish the causes of changes in the level of glycemia and resolve the issue of the correction advisability of therapy.

Continuous measurement of glucose concentration with determination of the duration of normal, hypo- and hyperglycemia (e. g., using the Abbott FreeStyle Libre) can significantly complement the level of glycosylated hemoglobin (HbA1c) as the integrated evaluation of glycemic control.

Key words: continuous glucose monitoring, ambulatory glycemic profile, diabetes mellitus, FreeStyle Libre.

For citation: Demidova T.Yu., Ushanova F.O. Modern technologies for continuous monitoring of glycemia: developing opportunities for check-up and control // RMJ. 2018. № 11(II). P. 86–90.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность сахарного диабета (СД) в последние годы неуклонно растет, что является серьезной угрозой для всего населения и представляет собой одну из основных медико-социальных проблем здравоохранения. В настоящее время в качестве ведущих факторов развития сосудистых осложнений СД рассматриваются хроническая гипергликемия, а также выраженные колебания уров-

ня гликемии в течение суток [1]. Основопологающим фактором управления СД является достижение адекватного и безопасного для пациентов контроля гликемии. Согласно результатам DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) и других крупных исследований, интенсивная терапия СД, включающая частый регулярный самоконтроль гликемии, позволяет снизить выраженность осложнений СД и предотвратить их формирование [2]. Однако многочис-

ленные исследования позволяют сделать вывод, что хаотичные измерения в дневное время не позволяют оценить амплитуду колебаний гликемии в течение суток, которая является одним из ведущих факторов развития диабетических осложнений.

На сегодняшний день измерение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) остается важным показателем для оценки гликемического контроля и прогнозирования риска отдаленных осложнений, он имеет и некоторые ограничения:

- дает представление только о средней концентрации глюкозы за последние 2–3 мес.;
- не выявляет эпизоды гипо- или гипергликемии на ежедневной основе;
- является ненадежным показателем у пациентов с анемией [3], гемоглобинопатией [4] и дефицитом железа [5], а также во время беременности [6];
- не отражает ежедневной гликемической вариабельности, ассоциированной как с микро-, так и с макрососудистыми осложнениями.

Таким образом, хотя такие традиционные методы контроля углеводного обмена, как измерение HbA1c и периодический самоконтроль гликемии с помощью глюкометра подтверждают свою ценность в ведении пациентов и оценке эффективности их лечения, но данные параметры в настоящее время теряют свою актуальность, т. к. не обеспечивают индивидуальный подход в современном управлении СД. В связи с этим в современной практике все более широкое применение находит непрерывный мониторинг гликемии (НМГ). Не вызывает сомнения то, что данный метод позволяет существенно расширить представление о качестве компенсации углеводного обмена и приобретает роль неотъемлемого звена управления СД 1 и 2 типа.

Непрерывный контроль гликемии

НМГ — метод регистрации изменений концентрации глюкозы в крови, при котором результаты измерений фиксируются не реже чем каждые 5 мин на протяжении длительного времени (более суток). Применяемые в настоящее время устройства для НМГ позволяют получить данные о гликемии косвенно по концентрации глюкозы в межклеточной жидкости.

В настоящее время возможности НМГ находят все более широкое применение не только в науке, но и в ежедневной практике эндокринологов, став важным инструментом оптимизации управления СД 1 и 2 типа.

Изучен тот факт, что отрицательное воздействие на организм человека создают как быстрые подъемы гликемии, так и быстрые снижения уровня глюкозы крови относительно средних значений. Непрерывный мониторинг, помимо простого увеличения количества измерений глюкозы, обеспечивает детальную информацию о характере и тенденциях изменения уровня глюкозы, позволяет идентифицировать периоды скрытых ночных гипогликемий, постпрандиальных гипергликемий и корректировать сахароснижающую терапию, вносить изменения в план питания и физической активности. Большинство устройств для НМГ, работающих в режиме реального времени, могут подавать сигналы тревоги, предупреждающие о низком, высоком, падающем или повышающемся уровне глюкозы. Наконец, приборы для НМГ можно интегрировать с инсулиновой помпой, что позволяет автоматически регулиро-

вать или приостанавливать доставку базального инсулина в ответ на гликемические изменения [7]. Более того, НМГ считают неотъемлемым компонентом «искусственной поджелудочной железы» — инсулиновой помпы, самостоятельно управляющей введением инсулина с учетом изменений гликемии в режиме реального времени по принципу «замкнутого контура».

Принцип работы устройств НМГ

Система для непрерывного мониторинга гликемии состоит из трех основных частей: *чувствительного сенсора, монитора и устройства передачи данных* на компьютер.

Принцип работы большинства используемых приборов схож. В подкожную клетчатку пациента устанавливается платиновый сенсор в силиконовой оболочке, пропитанной ферментом глюкозооксидазой, необходимой для ферментативного расщепления глюкозы межклеточной жидкости подкожно-жировой клетчатки. Измерение происходит благодаря двухступенчатой химической реакции, в результате которой молекула глюкозы отдает 2 электрона, которые создают электрический ток, а прибор для НМГ измеряет силу тока, но результат отражает в миллимолях на литр. Чем выше содержание глюкозы в интерстициальной жидкости, тем больше появляется электронов, и, соответственно, выше электрический потенциал. Такой метод измерения уровня глюкозы называется электрохимическим. Этот же метод используется и в большинстве современных глюкометров.

В зависимости от технологии изготовления сенсоры могут отличаться по своей чувствительности и точности, сроку работы, селективности и т. д. К сенсору присоединяется анализатор, который может либо записывать и хранить информацию, либо передавать ее по радиосвязи на считывающее устройство для отображения в режиме реального времени.

Устройства для НМГ измеряют уровень глюкозы в интерстициальной жидкости, изменение которого может отставать от изменений уровня глюкозы в крови на 15 мин, особенно в случаях быстрого подъема или снижения концентрации глюкозы в крови. Данная задержка обусловлена тремя факторами:

- физиологическим временем задержки (расчетный градиент может быть 0,3 [8] или 0,8 [9] и связан со временем притока крови в кожу);
- временем реакции датчика на поступление глюкозы;
- временем обработки сигнала датчиком.

Этим обусловлена необходимость калибровки с изменением уровня глюкозы в крови 2 р./сут большинством устройств для НМГ. При этом калибровку лучше проводить в то время, когда уровень глюкозы является относительно стабильным.

С клинической точки зрения устройства, применяющиеся для НМГ, принято делить на два типа: работающие в «слепом» режиме («профессиональное» мониторирование) и в режиме «реального времени» (иногда его называют «пользовательским» мониторированием) [10].

При НМГ в «слепом» режиме прибор устанавливают на несколько дней. Информация представляется в виде графиков, на основании интерпретирования которых можно сделать выводы о реальных изменениях гликемии, происходящих у пациента в повседневной жизни, можно дать рекомендации по оптимизации сахароснижающей терапии, рациона питания и т. д., можно оценить эффективность дан-

ных рекомендаций. Кроме того, на основании полученных данных есть возможность оценки приверженности пациента рекомендациям лечащего врача. В рамках клинических исследований метод НМГ в «слепом» режиме позволяет дать полноценную оценку действия лекарственных средств на гликемию. Эта процедура подразумевает запись показателей гликемии для последующей ретроспективной оценки. Ношение прибора для НМГ в «слепом» режиме не должно отражаться на поведении пациента и не должно быть сопряжено с необходимостью длительного интенсивного обучения; его цель — отразить истинные колебания гликемии в условиях повседневной жизни обследуемого. Устройство не дает никаких сигналов о снижении или повышении гликемии, что позволяет максимально исключить «повышенную мотивацию» и «ложную компенсацию» углеводного обмена в период исследования.

Ограничениями к применению НМГ являются:

- отсутствие участков кожи, подходящих для установки сенсора (распространенные шрамы и т. д.);
- неадекватное поведение пациента (риск утери прибора);
- аллергия на компоненты лейкопластыря или сенсора;
- отсутствие возможности или желания проводить регулярный самоконтроль гликемии глюкометром в ходе исследования (для калибровки показателей).

НМГ в режиме реального времени (НМГ-РВ) называют персональным, или «пользовательским», мониторингом, оно дополняет самоконтроль с помощью глюкометра. Все устройства для НМГ-РВ отображают подробный график изменений гликемии во времени, подают сигналы тревоги о выходе гликемии за пределы индивидуальных целевых показателей. Экран прибора всегда позволяет определить тенденцию изменений гликемии, в отличие от глюкометра, который лишь отображает содержание глюкозы в момент исследования. Перед началом использования этих устройств необходимо дополнительное обучение пациентов рациональному реагированию на сигналы тревоги, правилам интерпретации результатов мониторингования, в т. ч. за длительные промежутки времени, а также правилам калибровки, внесения данных об инсулинотерапии, еде.

Недостатками применения устройств для НМГ-РВ, снижающими ценность показателей гликемии, отображаемых прибором, являются:

- низкая точность и потенциально большой период задержки показаний мониторингования, в связи с чем не рекомендуется корректировать дозу инсулина, исходя из показателя гликемии, полученного при НМГ-РВ. В то же время дозу инсулина следует адаптировать с учетом тенденции изменения гликемии во времени, отображаемой на приборе;
- ложные сигналы тревоги о гипогликемии, обусловленные снижением кровотока в области установки сенсора (сдавление, вазоспазм, в т. ч. из-за переохлаждения), а также при изменении расположения сенсора (если измерительный участок выходит за поверхность кожи);
- проведение НМГ-РВ возможно только при условии регулярного самоконтроля гликемии глюкометром (перерывы между измерениями не должны превышать 12 ч) — один из важных моментов в работе устройств для НМГ-РВ.

Таким образом, несмотря на то, что эффективность улучшения контроля СД с помощью данного метода самоконтроля доказана во многих исследованиях у разных групп пациентов, на сегодняшний день ни один прибор для НМГ-РВ не позволяет отказаться от самоконтроля с помощью глюкометра. Показатели гликемии могут улучшиться только в том случае, если пациент будет постоянно с ним работать.

Как и в случае любого инструмента, НМГ может улучшить контроль глюкозы только в том случае, если он используется должным образом. Это было продемонстрировано в исследовании JDRF, в котором группа мотивированных взрослых пациентов продемонстрировала снижение уровня HbA1c, в отличие от группы пациентов подросткового возраста, не выполнявших рекомендации по использованию НМГ, которая не показала в ходе исследования значимой положительной динамики показателей HbA1c [11].

НМГ в условиях стационара

В рамках стационарных отделений эндокринологии НМГ оказывает огромную помощь в отражении полной картины изменений уровня глюкозы в течение дня, вариативности гликемии в сравнении с многократным измерением глюкозы крови с помощью глюкометра, таким образом, облегчая оценку эффективности и подбор сахароснижающей терапии. Кроме того, с помощью приборов для НМГ в рамках госпитализации облегчается анализ частоты гипогликемий и установления основных причин их развития.

В условиях стационара в основном применяют метод НМГ в «слепом» режиме. Прибор устанавливают на несколько дней (до 6 сут, в соответствии с возможностями современных сенсоров для мониторингования), далее информацию переносят на компьютер. Информация представляется в виде графиков. Показаниями для применения НМГ в «слепом» режиме в условиях стационарных отделений могут быть:

- необходимость оценки истинного состояния углеводного обмена и вариативности гликемии в течение суток;
- подозрение на наличие скрытых гипогликемий, в т. ч. ночных;
- верификация феномена «утренней зари»;
- выявление индивидуальных особенностей всасывания углеводов и адаптация режима инсулинотерапии (ускоренное или замедленное всасывание углеводов из ЖКТ), а также, в некоторых ситуациях, уточнение влияния физической нагрузки, гиподинамии, стресса и других факторов на гликемию [12].

Отдельного внимания заслуживает вопрос контроля гликемии у пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии (ОИТ). Наряду с другими параметрами, которые находятся под постоянным контролем в ОИТ, свое применение получила концепция НМГ.

Среди пациентов, перенесших различные травмы, в исследовании NICE-SUGAR (n = 888/6028) наблюдалась тенденция к снижению смертности у пациентов, у которых концентрация глюкозы в крови строго контролировалась (вероятность успешного исхода — 0,77 (95% доверительный интервал 0,50–1,18) [13]. На основании непрерывной информации об уровне глюкозы и, что важно, тенденции к изменению ее концентрации возможно решение вопроса о коррекции скорости инфузии инсулина в более точных концентрациях.

Протокол непрерывной внутривенной инфузии инсулина под контролем НМГ может минимизировать гликемическую вариабельность, ассоциированную с неблагоприятными последствиями для больных, находящихся в тяжелом состоянии.

Однако использование НМГ в условиях стационара имеет некоторые ограничения [14]. На точность НМГ у стационарных пациентов могут неблагоприятно влиять факторы, приводящие к сдвигу водно-электролитного баланса. Отек кожи, применение сосудосуживающих препаратов могут уменьшить кровоток в коже и привести к более медленному переходу глюкозы из капилляров в межтканевую жидкость. Гипотония также может привести к вазоконстрикции и гипоксемии. Кроме того, датчики обычно менее точны в течение первых 24 ч после установки, что связано с эффектом локального воспаления ткани из-за микротравматизации при установке сенсора.

Благодаря повышению точности, надежности и удобства применения устройств НМГ в настоящее время улучшаются возможности и перспективы использования данных методик у госпитализированных пациентов.

ИННОВАЦИОННЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ УПРАВЛЕНИЯ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Несмотря на отмеченный ряд объективных преимуществ перед самоконтролем гликемии с помощью глюкометра, у применяющихся сегодня в клинической практике приборов имеется множество недостатков, которые ограничивают использование НМГ. Наиболее существенные недостатки касаются 4-х аспектов: точности результатов, необходимости калибровки, удобства ношения сенсора глюкозы на теле пациента и срока службы сенсора.

В процессе развития науки в последние годы много усилий было направлено на разработку более точных и удобных методов самоконтроля при СД посредством современных технологий. Улучшение точности датчиков непрерывного контроля глюкозы сопровождается уменьшенной потребностью в частой калибровке или любой калибровке пользователем.

С 2014 г. в Европе появилось новое революционное устройство, не требующее калибровки пользователем, известное как система Flash мониторинга глюкозы, занимающая промежуточное положение между НМГ и глюкометром — FreeStyle Libre компании «Эбботт». Система использует датчик, который устанавливается на заднюю поверхность плеча на срок до 14 дней, избавляя от болезненной процедуры прокола пальцев, и легкий мобильный сканер с сенсорным экраном. Каждую минуту устройство измеряет уровень глюкозы в межклеточной жидкости через тончайшую нить, которая устанавливается непосредственно под кожу. Данные о гликемии передаются на считывающее устройство и отображаются только в тот момент, когда считывающее устройство (ридер) подносится к имплантируемому сенсору, позволяя безболезненно получать информацию об уровне глюкозы за доли секунды. Кроме того, на дисплее отображаются история значений за последние 8 ч, а также тенденция к изменению уровня глюкозы. Полученные датчиком данные используются для построения «амбулаторного гликемического профиля» (АГП).

Кроме того, данное устройство можно использовать в скрытом режиме, без необходимости сканирования для клинических исследований или ретроспективной оценки уровня глюкозы. Простота и удобство Flash мониторин-

га обеспечивают более частую проверку уровня глюкозы, благодаря чему пациенты меньше времени находятся в состоянии гипо- или гипергликемии, улучшая свой средний показатель уровня глюкозы и демонстрируя постоянный качественный контроль заболевания.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ И ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ДАННЫХ, ПОЛУЧАЕМЫХ С ПОМОЩЬЮ НМГ

Для качественного использования современных технологий в рамках контроля углеводного обмена, для оптимизации принятия решений необходима стандартизация отчетности данных, получаемых с помощью НМГ.

В декабре 2017 г. в журнале *Diabetes Care* были опубликованы данные Международного консенсуса по использованию НМГ. Согласно рекомендациям экспертов, для анализа получаемых данных необходимо ориентироваться на 14 ключевых показателей:

1. Средний уровень глюкозы.
2. Доля времени в процентном соотношении в диапазоне гипогликемии 1-го уровня ($<3,9-3,0$ ммоль/л). При ее регистрации требуется наблюдение.
3. Доля времени в процентном соотношении в диапазоне гипогликемии 2-го уровня ($<3,0$ ммоль/л). При ее регистрации рекомендуется немедленное вмешательство.
4. Доля времени в процентном соотношении в целевом диапазоне $3,9-10,0$ ммоль/л (по умолчанию) либо $3,9-7,8$ ммоль/л. Индивидуальные цели, близкие к физиологическому диапазону, могут быть определены в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний и/или приверженности пациента режиму лечения.
5. Доля времени в процентном соотношении в диапазоне гипергликемии 1-го уровня ($>10,0$ ммоль/л). При ее регистрации требуется мониторинг.
6. Доля времени в процентном соотношении в диапазоне гипергликемии 2-го уровня ($>13,9$ ммоль/л). При ее регистрации требуется немедленное вмешательство.
7. Гликемическая вариабельность, представленная по коэффициенту вариации (CV) (первично) и по стандартному отклонению (SD) (вторично). Гликемическая вариабельность — это параметр, который отражает интегрированную картину постпрандиальной гипергликемии и гипогликемических эпизодов. Пациенты с одинаковым уровнем гликемии (или уровнем HbA1c) могут иметь разные гликемические кривые в течение суток. Предполагается, что гликемическая вариабельность является независимым фактором риска развития сосудистых заболеваний [15]. Стабильная вариабельность гликемии регистрируется при уровне коэффициента $CV < 36\%$, а нестабильная — при уровне коэффициента $CV > 36\%$.
8. Расчетный уровень HbA1c.
9. Показания уровня глюкозы, разбитые на три временных промежутка (сон, бодрствование, 24 ч).
10. Необходимый объем данных — сбор данных минимум за 2 нед.
11. Необходимый объем данных — 70–80% возможных показаний НМГ за 2 нед.
12. Эпизоды гипо- и гипергликемии (с использованием стандартного определения эпизодов).

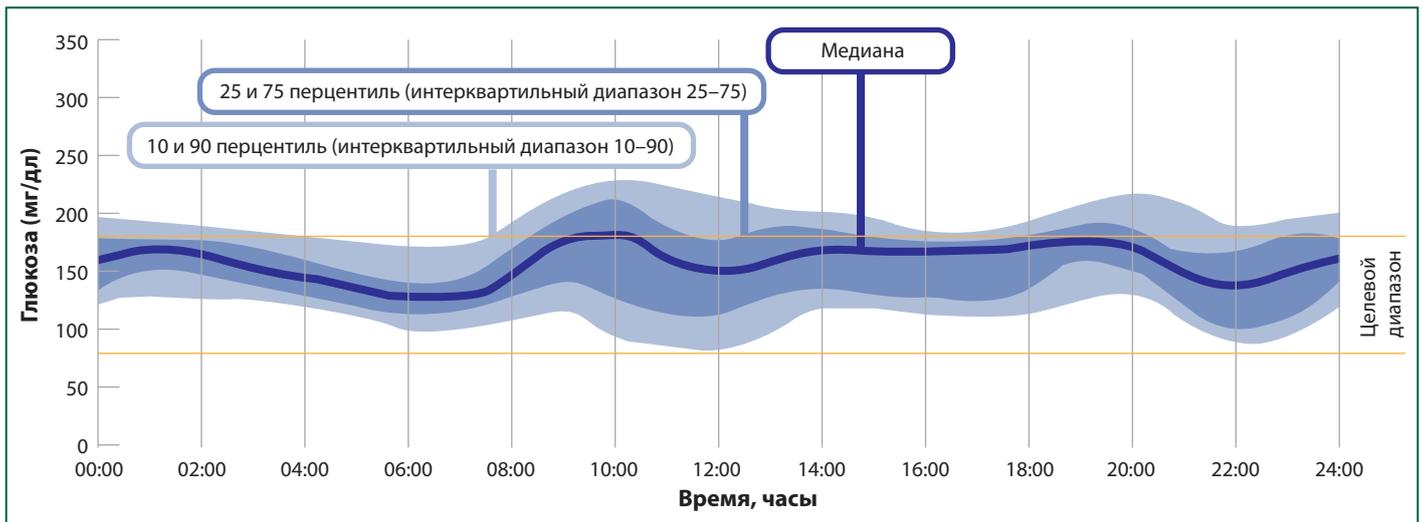


Рис. 1. Амбулаторный профиль глюкозы, полученный за 14 дней непрерывного мониторинга уровня глюкозы

13. Площадь под кривой (рекомендовано для исследовательских целей). Может быть вычислена с помощью программного обеспечения для анализа данных НМГ, этот показатель в некоторой мере отражает степень выраженности гипо- или гипергликемии наряду с их продолжительностью.

14. Риск гипо- и гипергликемии (рекомендовано использование индекса риска гипогликемии — LVGI и гипергликемии — HBGI).

Наряду со стандартизацией отчета важна также и визуализация данных НМГ.

В настоящее время все более широкую актуальность приобретает метод, разработанный Международной ассоциацией диабета, — АГП, в рамках которого врач и пациент получают полное представление о компенсации диабета. Данный метод создает абсолютно новую концепцию оценки и контроля СД за счет того, что кроме уровня глюкозы фиксируется такой важный показатель, как вариабельность гликемии, отражающаяся качественная характеристика эпизодов гипо- и гипергликемии [16].

Суть АГП заключается в том, что в течение нескольких дней данные об уровне глюкозы у пациента регистрируются и группируются в соответствии со временем суток и анализируются в рамках 24-часового периода. Затем создается график-схема типичного дня (modal day) пациента, по которому врач может визуализировать колебания уровня гликемии под влиянием медицинских препаратов, питания, физической нагрузки и других причин (рис. 1).

Основные преимущества АГП заключаются в информативности метода, высоких технических возможностях регистрации данных, налаживании и упрощении коммуникации между врачом и пациентом, а также положительном влиянии на повышение эффективности терапии СД. Все это помогает установить причины изменения уровня гликемии и решить вопрос о целесообразности коррекции терапии. R. Mazze в своем исследовании указал, что для получения стабильной картины для АГП, создания отчета, который позволяет провести оптимальный анализ и принять решение, требуются данные как минимум 14 последовательных дней мониторинга, при этом процент возможных считываний данных НМГ за эти 14 дней должен составлять приблизительно 70%. Отчет отражает уровень гликемии в разные временные интервалы. Желтыми линиями ограничен целе-

вой диапазон. Темно-синей линией отображена медиана, которая показывает типичный уровень глюкозы у пациента за 24 ч. Если медиана находится выше или ниже целевого значения, это указывает на тенденцию отклонения от установленного диапазона. Если медиана резко поднимается или резко опускается, это указывает на нестабильность уровня гликемии. Заштрихованная голубым цветом область отображает интерквартильный диапазон (25–75 перцентиль). Светло-голубым цветом отмечена область самых низких и самых высоких значений гликемии [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, непрерывное измерение концентрации глюкозы с определением продолжительности нормо-, гипо- и гипергликемии, а также амплитуды колебаний гликемии в течение суток (например, с помощью прибора FreeStyle Libre компании «Эбботт») может значительно дополнить измерение уровня HbA1c в качестве интегрированной оценки контроля гликемии.

Литература

1. Шилов А. М., Авшалумов А. С., Синицина Е. Н., Марковский В. В. Клиническое значение суточного мониторинга гликемии у больных с нарушением углеводного обмена // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. 2008. № 1. С. 32–35 [Shilov A. M., Avshalumov A. S., Sinitsina Ye. N., Markovskiy V. B. Klinicheskoye znacheniyе sutochnogo monitorirovaniya glikemii u bol'nykh s narusheniyem uglevodnogo obmena // Effektivnaya farmakoterapiya v endokrinologii. 2008. № 1. S. 32–35 (in Russian)].
2. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The diabetes control and complications trial research group // The New England Journal of Medicine. 1993. Vol. 329 (14). P. 977–986. DOI: 0.1056/nejm199309303291401.
3. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Sickle cell trait & other hemoglobinopathies & diabetes (for providers), 2014. [Электронный ресурс]. URL: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/hemovari-A1C/index.aspx> (дата обращения: 26.08.2017).
4. Bry L., Chen P. C., Sacks D. B. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin // Clinical Chemistry. 2001. Vol. 47. P. 153–163.
5. Ford E. S., Cowie C. C., Li C. et al. Iron-deficiency anemia, noniron-deficiency anemia and HbA1c among adults in the US // J. Diabetes. 2011. Vol. 3. P. 67–73.
6. Nielsen L. R., Ekbohm P., Damm P. et al. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. P. 1200–1201.
7. Davis T., Salahi A., Welsh J. B. Automated insulin pump suspension for hypoglycaemia mitigation: development, implementation and implications // Diabetes Obes. Metab. 2015. Vol. 17 (12). P. 1126–1132.
8. Basu A., Dube S., Slama M. et al. Time lag of glucose from intravascular to interstitial compartment in type 1 diabetes // J. Diabetes Sci. Technol. 2015. Vol. 9 (1). P. 63–68.

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

Клинико-патогенетические аспекты поражения малых нервных волокон у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и возможности их коррекции

А.В. Бреговская¹, профессор Е.В. Гринева¹, д.м.н. А.Ю. Бабенко¹, к.м.н. Е.Н. Жарова¹, И.В. Деминская²

¹ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 34», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить особенности поражения малых нервных волокон роговицы при диабетической нейропатии (ДН) у больных сахарным диабетом (СД) 1 типа, а также возможности оценки с помощью конфокальной микроскопии роговицы (КМР) динамики состояния нервных волокон на фоне лечения СД.

Материал и методы: в исследовании приняли участие здоровые лица в возрасте 18–45 лет (40 человек) — контрольная группа, а также пациенты с СД 1 типа и наличием клинических и/или электрофизиологических (электронейромиография, ЭНМГ) критериев сенсорной и/или сенсомоторной формы ДН в возрасте 18–45 лет (50 человек).

Результаты и обсуждение: были выявлены значительные различия в структуре нервных волокон роговицы у членов контрольной группы и пациентов с СД. Количество нервных волокон у пациентов с СД 1 типа оказалось снижено на 30%, толщина нервного волокна — на 25% меньше, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$). При сопоставлении результатов КМР и данных ЭНМГ выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь ($p < 0,005$) между тяжестью сенсорного дефицита по шкале NDS и морфологическими изменениями роговичных нервов. При оценке данных КМР и ЭНМГ на фоне лечения ДН препаратами альфа-липоевой кислоты (Тиоктацид® 600 Т, Тиоктацид® БВ) отмечались положительная динамика структурных изменений малых нервных волокон ($p < 0,005$), а также нарастание амплитудных значений по данным ЭНМГ ($p < 0,01$), однако достоверности в изменении скоростных показателей ЭНМГ достигнуто не было.

Заключение: структурные изменения малых нервных волокон регистрируются у пациентов с СД 1 типа уже на доклинической стадии ДН с усилением этих эффектов по мере нарастания тяжести ДН, однако возможен регресс морфологических изменений роговичных нервов на фоне ранней патогенетической терапии ДН. КМР является неинвазивным и объективным исследованием, может служить не только для ранней диагностики ДН, но и для оценки морфологических изменений в динамике на фоне терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нейропатия, конфокальная микроскопия роговицы, альфа-липоевая кислота, Тиоктацид® 600 Т, Тиоктацид® БВ.

Для цитирования: Бреговская А.В., Гринева Е.В., Бабенко А.Ю. и др. Клинико-патогенетические аспекты поражения малых нервных волокон у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и возможности их коррекции // РМЖ. 2018. № 11(II). С. 91–94.

ABSTRACT

Clinical and pathogenetic aspects of the lesion of small nerve fibers in patients with type 1 diabetes mellitus and possibility of their correction

A.V. Bregovskaya¹, E.V. Grineva¹, A.Yu. Babenko¹, E.N. Zharova¹, I.V. Deminskaya²

¹ Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg

² Municipal Polyclinic № 34, Saint Petersburg

Aim: to study the features of small nerve fibers lesion of the cornea in diabetic neuropathy (DN) in patients with type 1 diabetes mellitus (DM), as well as the possibility of evaluating the dynamics of the nerve fibers state with the help of confocal microscopy of the cornea (CMC) in the course of the DM treatment.

Patients and Methods: 40 healthy patients aged 18–45 years (the control group) were involved in the study, as well as 50 patients aged 18–45 years with type 1 DM and with clinical and/or electrophysiological (electroneuromyography, ENMG) criteria for sensory and/or sensorimotor form of DN.

Results and Discussion: there were significant differences in the nerve fibers structure of the cornea between the control group and patients with DM: the number of nerve fibers in patients with type 1 DM was reduced by 30%, the thickness of nerve fibers was 25% less than in healthy persons ($p < 0.001$). When comparing the results of CMC and ENMG data, a significant negative correlation ($p < 0.005$) was found between the severity of sensory deficit by the NDS scale and morphological changes of the corneal nerves. During evaluation of CMC and ENMG data in the course of the DN treatment with alpha-lipoic acid drugs (Thioctacid® 600 T, Thioctacid® HR), positive dynamics of structural changes of small nerve fibers ($p < 0.005$) were determined, as well as an increase in amplitude values according to ENMG ($p < 0.01$), however, the accuracy in the change of ENMG velocity parameters was not achieved.

Conclusion: structural changes in small nerve fibers are manifested in patients with type 1 DM already at the preclinical stage of DN with effects enhancement as the DN severity increases, however, there is a possibility of morphological changes regression of corneal nerves in the course of early pathogenetic DN treatment. CMC is a non-invasive and objective research, it can serve not only for the early diagnosis of DN, but also to assess the morphological changes in the dynamics during therapy.

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, confocal microscopy of corneal, alpha-lipoic acid, Thioctacid® 600 T, Thioctacid® HR.

For citation: Bregovskaya A.V., Grineva E.V., Babenko A.Yu. et al. Clinical and pathogenetic aspects of the lesion of small nerve fibers in patients with type 1 diabetes mellitus and possibility of their correction //RMJ. 2018. № 11(II). P. 91–94.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) — многокомпонентное хроническое заболевание, требующее непрерывной медицинской помощи с применением многофакторных стратегий по снижению рисков развития осложнений [1]. Диабетическая нейропатия (ДН) — патогенетически связанное с СД сочетание синдромов поражения нервной системы, классифицируемое в зависимости от преимущественного вовлечения в процесс спинномозговых нервов (дистальная или периферическая ДН) и/или вегетативной нервной системы (висцеральная или автономная ДН) при исключении других причин их поражения [2]. С учетом крайне высокой распространенности (до 50% пациентов с СД страдают ДН), а также вероятности бессимптомного течения ДН все пациенты с впервые выявленным СД 2 типа и пациенты с СД 1 типа в течение первых 5 лет после постановки диагноза должны быть обследованы на предмет наличия ДН с последующими уточнениями неврологического статуса минимум 1 раз в год. Кроме того, аналогичному обследованию подлежат пациенты с микрососудистыми осложнениями диабетического генеза [1].

Согласно рекомендациям Американской ассоциации диабетологов от 2018 г., оценка дистальной симметричной полинейропатии должна включать в себя сбор анамнеза, оценку функции малых нервных волокон с помощью показателей температурной и болевой чувствительности, больших нервных волокон — вибрационной чувствительности (с использованием камертона с частотой 128 Гц), а также исследование порога защитной чувствительности с применением 10-граммового монофиламента Semmes — Weinstein. Кроме того, для оценки симптомов ДН используют клинические опросники (шкалы), основными из которых являются шкала общего симптоматического счета (Total Symptomatic Score — TSS), шкала нейропатических симптомов (Neuropathy Symptomatic Score — NSS), шкала нейропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score — NDS) [3]. Все перечисленные тесты позволяют быстро выявить признаки ДН, однако данные тесты имеют недостатки: субъективность, зависимость от внимания, мотивации пациента, антропометрических переменных (возраст, пол, масса тела, курение, употребление алкоголя), что дает повод сомневаться в полной достоверности этих методов [4]. «Золотым стандартом» диагностики ДН является электронейромиография (ЭНМГ). Проведение ЭНМГ в динамике дает возможность объективно оценить не только повреждение двигательных и чувствительных нервных волокон, но и эффект от проводимой терапии и прогнозировать дальнейшее течение заболевания [5]. Достоверными методами исследования при диагностике ДН являются биопсия икроножного нерва и пункционная биопсия кожи, позволяющие выявить повреждение тонких нервных волокон на ранних этапах развития заболевания. Однако с учетом инвазивности исследования, возможных осложнений процедуры, а также неспецифичности данных биопсии нерва ее диагностическая ценность ограничена [6]. Еще одним фактором, ограничи-

вающим диагностику ДН, является направленность всех указанных методов обследования на выявление поражения толстых нервных волокон, тогда как по данным исследований, которые проводились у пациентов, имеющих минимальные проявления ДН, именно тонкие нервные волокна первыми подвергались повреждению и, впоследствии, восстановлению в процессе лечения. Поэтому для ранней диагностики ДН важны методы, позволяющие выявить повреждение именно малых нервных волокон. Самая высокая плотность нервных окончаний в человеческом организме — в роговице (в 1 мм² кожи содержится около 200 нервных окончаний, а в роговице их свыше 7000) [4]. Кроме того, для исследования роговицы не требуется забор образцов, она доступна для визуального осмотра.

На сегодняшний день все большее распространение получает конфокальная микроскопия роговицы (КМР), являющаяся быстрым и неинвазивным методом, позволяющим оценить малые нервные волокна (роговичные нервы), поражение которых коррелирует со стадией и степенью поражения периферических нервов при СД. КМР позволяет изучить роговицу на клеточном уровне, обеспечивая визуализацию, сравнимую с гистологическим исследованием *ex vivo* [7]. Именно в связи с возможностью неинвазивной визуализации нервных волокон, быстротой выполнения исследования, его безболезненностью для пациента КМР может стать одним из ведущих методов исследования ДН.

Целью исследования явилось изучение особенности поражения малых нервных волокон роговицы при ДН у больных с СД 1 типа, а также возможностей оценки с помощью КМР динамики состояния нервных волокон на фоне лечения СД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены следующие группы пациентов:

- контрольная группа — здоровые лица в возрасте 18–45 лет (40 человек);
- пациенты с СД 1 типа и наличием клинических и/или электрофизиологических критериев сенсорной, сомоторной формы ДН в возрасте 18–45 лет (50 человек).

Критериями исключения стали:

- сахарный диабет 2 типа;
- наличие нейропатии недиабетического генеза (алкогольная, гипотиреоидная, токсическая, посттравматическая);
- заместительная почечная терапия, анемия;
- наличие значимой сопутствующей патологии центральной и периферической нервной системы, дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, системных заболеваний соединительной ткани, а также соединительнотканых дисплазий;

- наличие неконтролируемой артериальной гипертензии или изменение гипотензивной терапии в течение 3 мес. до включения в исследование;
- гиперхолестеринемии, неконтролируемые статинами, или изменения терапии статинами в течение 3 мес. до включения в исследование;
- наличие в анамнезе лазерной коррекции зрения, любых оперативных вмешательств на роговице и ее травматических повреждений.

Группу обследования составили больные, проходившие лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Испытуемые	Количество	Пол м/ж (%)	Возраст	Длительность СД
Контрольная группа	40	31/69	32,12±12,53	—
Пациенты с СД 1 типа	50	22/78	35,1±9,9	7,32±2,61
Пациенты с СД 1 типа и гликированным гемоглобином <7%	23	30/70	30,06±9,96	8,61±1,14

У всех испытуемых был собран анамнез, проведены осмотр стоп с оценкой тяжести сенсорного дефицита по шкале NDS и определением тактильной, температурной, вибрационной, болевой чувствительности, определение ахилловых рефлексов, оценка невропатических ощущений по шкале NTSS-9, ЭНМГ с определением скоростных показателей по чувствительным и двигательным нервам на аппарате Viking Quest (Nicolet Biomedical), КМР (на ретинотомографе HRT II с роговичным модулем Rostock Cornea Module) с определением количества нервных волокон суббазального нервного сплетения роговицы, их толщины, характера ветвления и степени извитости. Для облегчения статистических подсчетов была введена балльная градация качественных характеристик нервных волокон: ветвлению нервных волокон присваивались баллы от 1 до 3 (хорошо ветвящиеся — 1 балл, умеренное ветвление — 2 балла, нет ответвлений — 3 балла), извитость нервного волокна оценивалась в 1 балл при незначительной выраженности данного показателя, умеренной извитости присваивалось 2 балла, а выраженной — 3 балла. Лабораторное обследование включало: гликированный гемоглобин, липидограмму, креатинин, клинический анализ крови, тиреотропный гормон (ТТГ). Проводился контроль офисного артериального давления.

Кроме того, из группы пациентов, страдающих СД 1 типа, были выделены 23 пациента, чей уровень гликированного гемоглобина составил менее 7% (пациенты с компенсированным СД). Данная группа пациентов прошла лечение препаратами альфа-липоевой

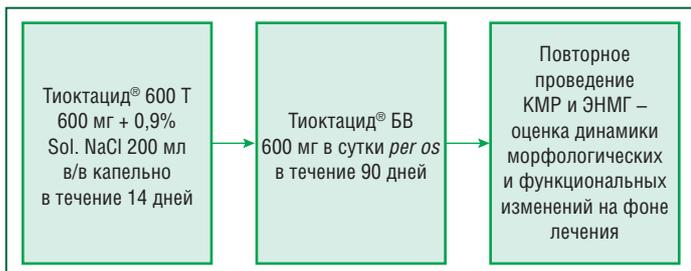


Рис. 1. Схема терапии и обследования пациентов с компенсированным СД 1 типа

кислоты (вначале внутривенное введение препарата Тиоктацид® 600 Т в течение 14 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата Тиоктацид® БВ в дозе 600 мг/сут в течение 3 мес.), после чего были повторно выполнены КМР и ЭНМГ (рис. 1).

После обследования было выполнено сравнение полученных результатов КМР между контрольной группой и группой испытуемых. Кроме того, была оценена разница между показателями КМР и ЭНМГ до и после патогенетического лечения ДН.

Статистический анализ выполнялся с помощью программы IBM SPSS Statistics v23 (IBM corp., USA). Для сравнения количественных параметров в нескольких группах использовали критерий Манна — Уитни, сравнение качественных переменных проводили с расчетом критерия χ^2 , проверка нулевой гипотезы оценивалась с помощью критерия знаков. С целью описания полученных статистических данных применялась диаграмма размаха.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении показателей КМР в контрольной группе (здоровые испытуемые) и исследуемой группе (пациенты с СД 1 типа) были выявлены значительные различия в структуре нервных волокон суббазального нервного сплетения роговицы. Данные изменения затронули все маркеры роговичных нервов: так, количество нервных волокон у пациентов с СД 1 типа было ниже на 30%, чем в группе контроля ($p < 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2. Сравнение показателей КМР в контрольной группе (здоровые испытуемые) и исследуемой группе (пациенты с СД 1 типа)

Показатель КМР (баллы)	Контрольная группа	Исследуемая группа	Достоверность различий, p
Количество нервных волокон	5,11±1,4	3,6±0,76	$p < 0,001$
Толщина нервных волокон	0,89±0,35	0,67±0,3	$p < 0,001$
Ветвление нервных волокон	1,5±0,7	2,37±0,7	$p < 0,001$
Извитость нервных волокон	1,4±0,6	2,25±0,6	$p < 0,001$

Толщина нервного волокна у пациентов с СД 1 типа также была меньше на 25% в сравнении с таковой у здоровых лиц ($p < 0,001$) (табл. 2).

Ветвление роговичных нервов в группе контроля составило 1,5±0,7 балла, тогда как в группе испытуемых оно достоверно снизилось и составило 2,37±0,7 балла ($p < 0,001$) (табл. 2).

Степень извитости нервов роговицы в группе контроля составила 1,4±0,6 балла, во 2-й группе данный показатель был достоверно выше — 2,25±0,6 балла ($p < 0,001$) (табл. 2).

При соотношении результатов КМР с данными ЭНМГ была выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь ($p < 0,005$) между тяжестью сенсорного дефицита по шкале NDS и вышеописанными морфологическими изменениями суббазального нервного сплетения роговицы, которые определяются уже при регистрации скоростных показателей ЭНМГ, находящихся на нижней границе нормы ($43,5 \pm 2,47$ м/с) и при их незначительном снижении.

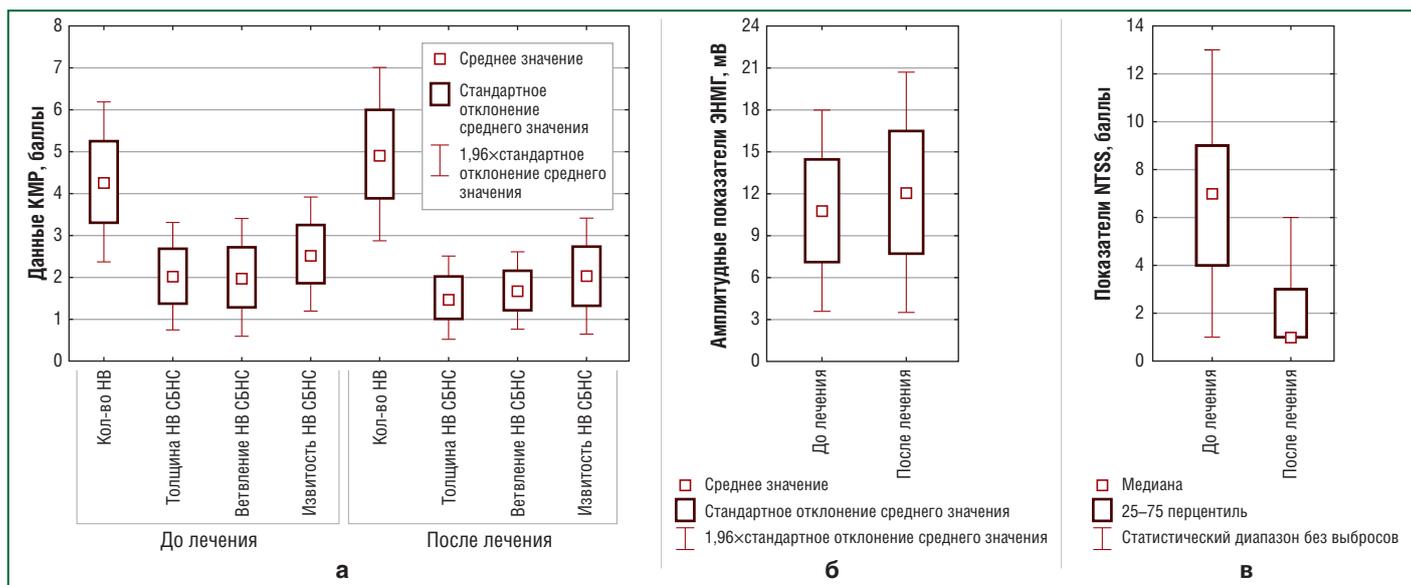


Рис. 2. Данные КМР, ЭНМГ и NTSS в динамике (до и после лечения ДН препаратами Тиоктацид® 600 Т и Тиоктацид® БВ): **а** – динамика состояния роговичных нервов по данным КМР; **б** – динамика состояния амплитудных показателей ЭНМГ; **в** – динамика показателей шкалы NTSS

Помимо этого, в рамках исследования были оценены данные КМР и ЭНМГ в динамике на фоне патогенетического лечения ДН препаратами альфа-липоевой кислоты (Тиоктацид® 600 Т, Тиоктацид® БВ). На фоне терапии по данным КМР была выявлена достоверная положительная динамика показателей количества ($p < 0,005$), толщины ($p < 0,005$), ветвления ($p < 0,005$) и извитости ($p < 0,005$) нервов суббазального нервного сплетения роговицы (рис. 2а).

При оценке результатов ЭНМГ до и после лечения ДН отмечено повышение амплитудных значений ($p < 0,01$) (рис. 2б), однако достоверности в изменении скоростных показателей ЭНМГ по двигательным и чувствительным нервам отмечено не было. Учитывая положительную динамику амплитудных показателей ЭНМГ на фоне терапии препаратами альфа-липоевой кислоты, можно предположить, что отсутствие аналогичной динамики измерений скоростных показателей обусловлено малой выборкой, а также недостаточностью длительным временем наблюдения пациентов. В ходе дальнейшего исследования было бы интересно оценить динамику состояния нервных волокон на фоне лечения препаратами альфа-липоевой кислоты в отсроченной перспективе (через 3–6 мес.), а также оценить динамику состояния нервных волокон по данным ЭНМГ при более обширной выборке, следовательно, нельзя исключить положительное влияние препаратов альфа-липоевой кислоты на нервное проведение.

Помимо этого, на фоне терапии препаратом Тиоктацид® 600 Т с последующим переходом на таблетированные формы пролонгированного действия (Тиоктацид® БВ) была отмечена положительная динамика симптомов ДН по шкале NTSS-9 ($p < 0,001$) (рис. 2в).

ОГРАНИЧЕНИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ

В рамках исследования КМР проводилась на ретинографоме HRT II с роговичным модулем Rostock Cornea Module и предустановленным базовым программным обеспечением. К сожалению, в процессе исследования отсутствовала возможность использовать дополнительные пакеты прикладных задач (автоматический расчет количества, толщины, ветвления нервных волокон, а также возмож-

ность деконволюции и 3D-визуализации), что наложило ограничения на объем полученных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования можно отметить снижение количества, толщины, ветвления роговичных нервов и увеличение их извитости у пациентов с СД 1 типа уже на доклинической стадии ДН, с усилением этих эффектов по мере нарастания тяжести ДН. Кроме того, была выявлена положительная динамика морфологических изменений суббазального нервного сплетения роговицы на фоне патогенетической терапии ДН препаратами Тиоктацид® 600 Т и Тиоктацид БВ, что может свидетельствовать об эффективности раннего лечения ДН. Учитывая наличие морфологических признаков ДН при отсутствии клинических симптомов, раннее назначение патогенетического лечения препаратами альфа-липоевой кислоты представляется целесообразным. При условии компенсации СД данная стратегия способствует замедлению прогрессирования ДН.

Таким образом, КМР является неинвазивным, объективным и легко повторяющимся исследованием, дающим точный количественный результат для оценки изменений в динамике, может служить не только методом ранней диагностики ДН, но и применяться для оценки динамики морфологических изменений малых нервных волокон на фоне терапии. Выявление ДН на ранних стадиях является важным аспектом обследования пациента с СД, т. к. в этом случае контроль гликемии, коррекция прочих факторов риска и раннее патогенетическое лечение могут предотвратить прогрессирование данного осложнения.

Литература

1. Bakris G., Blonde L., Andrew J.M. et al. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes — 2018 // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. № 1. 2018. P. 51.
2. Эндокринология: национальное руководство / под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013. 1072 с. [Endokrinologiya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. Dedova I.I. Mel'nichenko G.A. M.: GEOTAR-Media. 2013. 1072 s. (in Russian)].

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

ИДПП-4: 10 лет эффективного и безопасного управления сахарным диабетом 2 типа

Профессор Т.Ю. Демидова, к.м.н. Е.Н. Томилова

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Место традиционных препаратов сульфонилмочевины (СМ), стимулирующих секрецию инсулина, стали занимать препараты инкретинового ряда, в первую очередь ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4), благодаря своему уникальному физиологическому глюкозозависимому влиянию на секрецию инсулина и глюкагона, позволяя эффективно контролировать сахарный диабет (СД) 2 типа без значимых побочных эффектов. Препараты класса ИДПП-4 рекомендованы к применению на всех этапах развития СД, начиная с дебюта, как в монотерапии, так и в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами (ПСП) и инсулином. Кардиоваскулярная безопасность, возможность приема на отдаленных стадиях хронической болезни почек (ХБП), нейтральный эффект в отношении массы тела, удобство применения являются их неоспоримыми преимуществами. Комбинация ИДПП-4 (например, вилдаглиптин) с метформином является наиболее востребованной, охватывает подавляющую часть патофизиологических дефектов при СД 2 типа, доступна в фиксированной форме (например, Галвус Мет®). Опыт применения в клинической практике препаратов класса ИДПП-4 более 10 лет (например, Галвус®) позволяет считать, что их основные клинические эффекты окончательно выявлены, их можно систематизировать и обсуждать установленные преимущества и недостатки в управлении СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, инкретины, ИДПП-4, вилдаглиптин, метформин, Галвус®, Галвус Мет®.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Томилова Е.Н. ИДПП-4: 10 лет эффективного и безопасного управления сахарным диабетом 2 типа // РМЖ. 2018. № 11(II). С. 95–100.

ABSTRACT

iDPP-4: 10 years of effective and safe management of type 2 diabetes mellitus

T.Yu. Demidova, E.N. Tomilova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Traditional medications of sulfonylurea (SU), which stimulate insulin secretion, have been edged out by incretin drugs, primarily dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4) inhibitors, due to their unique physiological glucose-dependent effect on insulin and glucagon secretion, allowing for effective control of type 2 diabetes mellitus (DM) without significant side effects. Drugs of iDPP-4 class are recommended for use at all stages of DM development, starting from the onset, both in monotherapy and in combination with oral antidiabetic drugs (OAD) and insulin. Cardiovascular safety, the possibility of admission at the tardive stages of chronic kidney disease (CKD), a neutral effect on body weight, ease of application are indisputable benefits. The combination of iDPP-4 (for example, vildagliptin) with metformin is the most popular, covers the vast majority of pathophysiological defects in type 2 DM, is available in a fixed form (for example, Galvus Met®). The admission of drugs of the iDPP-4 class in clinical practice for more than 10 years (e.g., Galvus®) allows to consider that their main clinical effects are finally identified, they can be systematized and the established benefits and disadvantages in managing of type 2 DM can be discussed.

Key words: diabetes mellitus, incretins, iDPP-4, vildagliptin, metformin, Galvus®, Galvus Met®.

For citation: Demidova T.Yu., Tomilova E.N. iDPP-4: 10 years of effective and safe management of type 2 diabetes mellitus // RМJ. 2018. № 11(II). P. 95–100.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 2 типа является гетерогенным, постоянно прогрессирующим заболеванием, в развитии которого участвует множество патофизиологических дефектов. Являясь, согласно определению экспертов ВОЗ, «проблемой всех возрастов и всех стран», СД давно приобрел характер неинфекционной пандемии XXI в. Сегодня численность больных СД достигла 415 млн человек, а уже к 2040 г. эта цифра возрастет до 642 млн человек [1]. Причем 320,5 млн больных СД 2 типа относятся к группе трудоспособного населения (20–64 года). Широкая

распространенность, преждевременная инвалидизация и высокая смертность больных СД 2 типа возводят это заболевание в ранг чрезвычайно значимой медико-социальной проблемы, контроль за решением которой во многих странах мира осуществляется на государственном уровне.

В 2015 г. в России завершилось первое широкомасштабное эпидемиологическое исследование распространенности СД 2 типа — скрининговое исследование NATION, охватившее 8 федеральных округов РФ, 63 региона, 26 620 жителей в возрасте 20–79 лет. Согласно результатам данного исследования, распространенность СД 2 типа составила



Рис. 1. Звенья патогенеза СД 2 типа [3]

5,4% — около 6 млн человек, причем у каждого 5-го пациента (19,2%) отмечался высокий уровень декомпенсации СД (гликированный гемоглобин (HbA1c) > 9%), более половины (54%) не знали, что больны СД, у каждого 5-го жителя (19,3%) был выявлен предиабет, а наибольший рост распространенности СД 2 типа был отмечен в активной, работоспособной (лица 45–64 лет) группе населения [2].

Для эффективного контроля такого многофакторного, патогенетически сложного заболевания, как СД 2 типа необходимо четкое понимание всех звеньев патогенеза, приводящих к его развитию и прогрессированию. В настоящий момент известны 11 основных патофизиологических дефектов, приводящих к СД 2 типа: прогрессирующая дисфункция β-клеток поджелудочной железы, инсулинорезистентность клеток печени и периферических тканей-мишеней, нарушения инкретинового эффекта, гиперпродукция глюкагона α-клетками поджелудочной железы, усиление реабсорбции глюкозы почками, активация липолиза адипоцитами, дисфункция нейротрансмиттерной передачи на уровне центральной нервной системы, системное воспаление, патологические изменения микрофлоры кишечника, повышение скорости абсорбции глюкозы на уровне желудка и тонкого кишечника (рис. 1).

Более глубокое и комплексное понимание природы и механизмов развития СД 2 типа изменило требования к управлению этим заболеванием. Теперь, персонализируя сахароснижающую терапию (ССТ) для каждого пациента наравне с гипогликемической эффективностью, необходимо обязательно оценивать множество факторов, характеризующих безопасность в контексте риска гипогликемических реакций и динамику массы тела, потенциальное влияние на сопутствующие заболевания и сердечно-сосудистые риски, удобство и доступность терапии, учитывать возраст пациента и длительность СД. Кроме того, современная стратегия управления СД 2 типа во многом ориентирована на макси-

мально раннее достижение целевого гликемического контроля и его долгосрочное поддержание, на возможность патогенетической коррекции заболевания, максимально приближенной к физиологической норме [3–5]. Более того, убедительные данные доказательной медицины последних лет свидетельствуют о неожиданных органопротективных возможностях противодиабетической терапии, значительно улучшающих прогноз пациентов с СД 2 типа в отношении продолжительности жизни и кардиоваскулярных исходов. Все это дает понимание того, что не только прямые метаболические эффекты, устранение глюко- и липотоксичности, но и выбор конкретных препаратов противодиабетической терапии имеют крайне важное значение.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ИДПП-4 И МЕТФОРМИНА, ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ПРАКТИКЕ

Вплоть до конца прошлого столетия традиционный подход к коррекции гипергликемии у пациентов с СД 2 типа был ограничен производными сульфонилмочевины (ПСМ) и бигуанидами — веществами, открытыми случайно, обладающими способностью снижать уровень глюкозы в крови, механизм действия которых до сих пор изучается. С 2006 г. в реальной клинической практике применяются инновационные таблетированные инкретиновые препараты, обладающие уникальным глюкозозависимым механизмом контроля уровней гликемии. Инкретиновый эффект — это значительное увеличение секреции инсулина в ответ на пероральное поступление углеводов, опосредованное действием инкретиновых гормонов кишечника. У здоровых людей инкретины отвечают за 50–70% всего секретируемого постпрандиального инсулина, т. е. в норме вклад «инкретинового эффекта» в прирост уровня постпрандиального инсулина составляет около 70%, а у пациентов с СД 2 типа он существенно снижен. Ме-

ханизм действия препаратов класса иДПП-4 связан с высокоселективной блокадой активности субстратов фермента ДПП-4, ответственного за деградацию инкретиннов, выброс которых индуцирован приемом пищи. Сейчас мы используем эффекты двух основных наиболее активных инкретинных гормонов — глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП). ГПП-1 стимулирует секрецию инсулина β -клетками в ответ на повышение уровня глюкозы и снижает неадекватно повышенный уровень глюкагона, ГИП повышает чувствительность α -клеток к глюкозе в гипогликемическом диапазоне. Увеличение времени полужизни циркулирующих инкретиннов, которые регулируют соотношение инсулина к глюкагону, ассоциировано не только со снижением постпрандиальной гликемии, но и с поддержанием уровня гликемии между приемами пищи, снижением ночной продукции глюкозы печенью и, как следствие, глюкозы плазмы натощак. Помимо влияния на гомеостаз глюкозы препараты класса иДПП-4 оптимизируют контррегуляторную секрецию глюкагона при гипогликемиях и обладают такими экстрапанкреатическими эффектами, как мобилизация липидов во время приема пищи, снижение секреции аполипопротеина В-48 в кишечнике, снижение липолиза натощак и содержания жиров в печени, а также повышение дисперсности липопротеина низкой плотности. Особенно важно влияние иДПП-4 на снижение воспалительного ответа и функцию микробиоты кишечника при СД 2 типа.

Итак, инкретины представляют собой полипептидные гормоны, секретируемые энтероэндокринными клетками тонкого кишечника, стимулирующие секрецию инсулина в ответ на прием пищи. Кроме того, ГПП-1 регулирует экспрессию генов проинсулина и его биосинтез в поджелудочной железе, оказывает протективное действие на β -клетки, подавляя их апоптоз, способствуя их пролиферации и дифференцировке. Среди клинических эффектов ГПП-1 весьма значимыми являются подавление секреции желудочного сока, угнетение моторики желудка и тонкого кишечника, что способствует замедлению всасывания питательных веществ и дополнительному снижению постпрандиальной гликемии, вариабельности гликемии в течение суток. ГПП-1 также ускоряет наступление чувства насыщения (действие на центры гипоталамуса), уменьшает аппетит и снижает массу тела. Однако сам ГПП-1 достаточно быстро разрушается ферментом ДПП-4 [6–9]. Появление препаратов с инкретиновой активностью существенно расширило горизонты таргетной ССТ, оптимизировало подходы к эффективному управлению СД 2 типа [10–12].

В последнее десятилетие препараты из группы иДПП-4 доступны для клинического применения во всем мире как в монотерапии, так и в фиксированных комбинациях с метформином (табл. 1, 2) и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера (НГЛТ) 2-го типа.

ИДПП-4, назначаемые в виде монотерапии (например, Галвус®) или в комбинации с метформином (например, Галвус Мет®), признаны одним из наиболее безопасных классов среди всех пероральных и инъекционных противодиабетических средств, особенно применительно к риску развития гипогликемических реакций, т. к. секреция инсулина, стимулированная их приемом, глюкозозависима, не связана с физической активностью или режимом питания, регулируется постпрандиальным уровнем гликемии, что было подтверждено результатами ряда рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [13–15].

Таблица 1. Характеристика препаратов группы иДПП-4

Международное непатентованное название	Суточная доза, мг	Кратность приема, р./сут	Длительность действия, ч
Ситаглиптин	25–100	1	24
Вилдаглиптин	50–100	1–2	16–24
Саксаглиптин	2,5–5	1	24
Линаглиптин	5	1	24
Алоглиптин	12,5–25	1	24
Гозоглиптин	20–30	1	24

Таблица 2. Характеристика фиксированных комбинаций иДПП-4 с метформином

Международное непатентованное название	Суточная доза, мг	Кратность приема, р./сут	Длительность действия, ч
Вилдаглиптин/ метформин	50/500; 50/850; 50/1000	1–2	16–24
Ситаглиптин/ метформин	50/500; 50/850; 50/1000	1–2	24
Саксаглиптин/ метформин продолжительного действия	2,5/1000; 5/500; 5/1000	1	24
Линаглиптин/ метформин	2,5/500; 2,5/850; 2,5/1000	1	24
Алоглиптин/ метформин	12,5/500; 25/1000	1	24

Первым и наиболее подробным исследованием иДПП-4 в условиях реальной клинической практики (РКП) явилось исследование эффективности контроля СД 2 типа при лечении вилдаглиптином и вилдаглиптином в комбинации с метформином — EDGE (45 тыс. пациентов из 27 стран и 5 регионов). Уникальная особенность этого исследования заключалась в том, что в нем были отражены ключевые повседневные задачи ведения пациентов с СД 2 типа. Врач имел право на свое усмотрение повышать дозу вилдаглиптина в режиме монотерапии в случае его неэффективности и добавлять препараты сравнения в двухкомпонентную терапию с вилдаглиптином, которыми, как правило, были метформин в комбинации с ПСМ или метформин в комбинации с пиоглитазоном. Результаты наблюдения показали, что на фоне применения иДПП-4 достоверно снижался уровень HbA1c на 1,19% за 12 мес. лечения и что это снижение превосходило таковое у препаратов сравнения во все сроки оценки в течение периода наблюдения. Такое неожиданное превосходство результатов, полученных в программе EDGE, отражающей РКП согласно данным РКИ, могло быть связано с меньшей лечебной дозой ПСМ в стандартной клинической практике, в соответствии с современными требованиями, из-за страха развития гипогликемии и набора веса [15, 16] (рис. 2).

Исследование EDGE убедительно показало существенные различия потенциальных результатов терапии в реальной жизни по сравнению с ожидаемыми на основании РКИ,

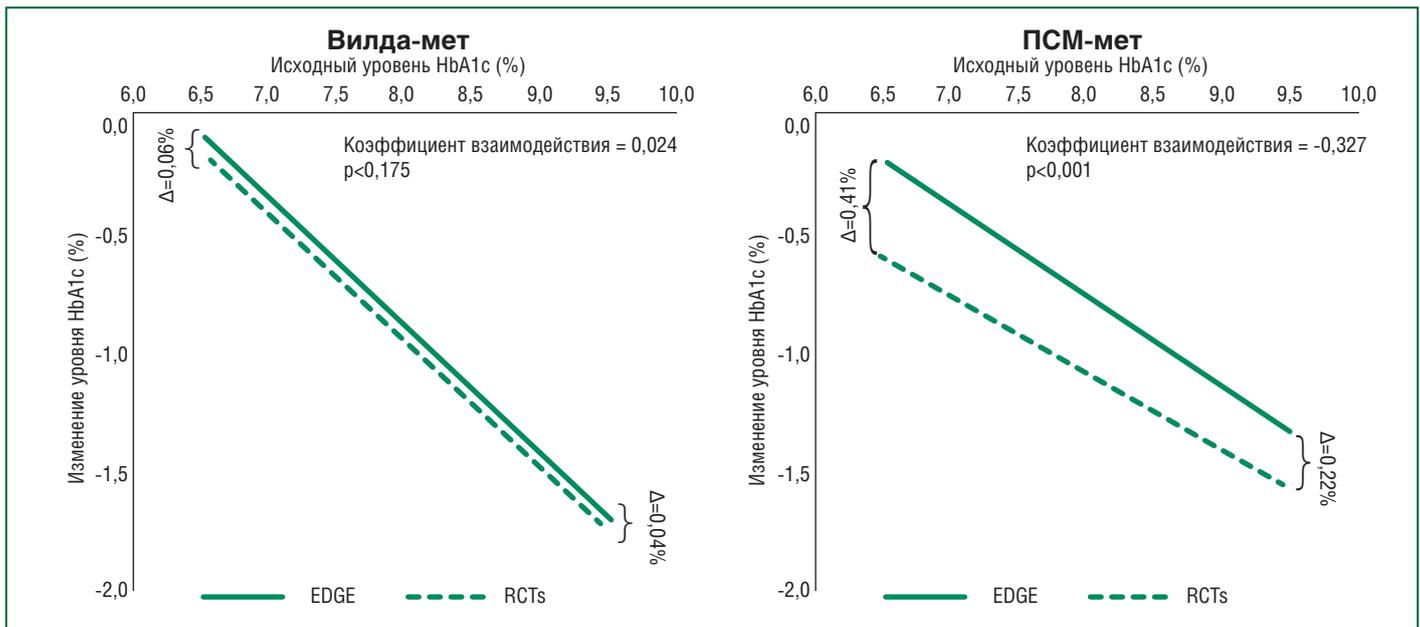


Рис. 2. Изменения уровня HbA1c в комбинации вилдаглиптин/метформин (Вилда-мет), метформин/ПСМ (ПСМ-мет) (данные EDGE)

продемонстрировало региональные различия в привычных режимах лечения, наличие клинической инертности у врачей, которая влияет на интенсификацию терапии и переход на комбинированную терапию.

Клиническая эффективность и преимущества стартовой комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином были показаны в 2009 году в ходе 24-недельного двойного слепого контролируемого исследования E. Bosi et al. (1179 пациентов с СД 2 типа, ранее не получавшие ССТ). Данное исследование продемонстрировало: среднее снижение уровня HbA1c в группе вилдаглиптин 50 мг и метформин 1000 мг 2 р./сут. через 24 нед. наблюдения составило 1,8%. Эффективность и безопасность комбинированной терапии (с разными дозами метформина) в сравнении с монотерапией по отдельным компонентам. Кроме того, на фоне терапии отсутствовали эпизоды гипогликемии, в т. ч. тяжелой, не наблюдалось увеличения массы тела [17]. Таким образом, стартовая комбинация вилдаглиптина и метформина у пациентов, ранее не получавших ССТ, продемонстрировала высокую эффективность, отличный профиль безопасности, низкий риск гипогликемии.

В 2019 г. должны быть представлены результаты исследования VERIFY (2 тыс. пациентов с впервые выявленным СД 2 типа и легкой гипергликемией (уровень HbA1c в диапазоне 6,5–7,5%)). Исследование проводится с целью оценки клинической эффективности ранней комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином в сравнении с монотерапией метформином по установленному стандарту лечения у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа. Результаты исследования должны показать, обладает ли двухкомпонентная терапия эффектами отложенного времени до первичной неэффективности лечения или до инсулинотерапии [18, 19].

В последние годы HbA1c уже не рассматривается как единственный ключевой показатель эффективности контроля СД 2 типа. Все большую актуальность сегодня приобретает феномен гликемической изменчивости, или вариабельности гликемии (ВГ). Неблагоприятное влияние ВГ на сосуды связывают с опосредованным усилением

оксидативного стресса и активацией системного воспаления. С появлением систем непрерывного мониторинга глюкозы возможности анализа ВГ существенно расширились. Поэтому тактика ССТ сегодня может и должна учитывать положительное влияние пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) на ВГ. В многочисленных исследованиях изучено влияние иДПП-4 на ВГ у больных СД 2 типа. Особенный интерес представляет сравнение влияния на ВГ препаратов из групп иДПП-4 и ПСМ как препаратов, стимулирующих секреторную активность β-клеток поджелудочной железы. Так, в сравнительном исследовании Y.L. He et al. изучали влияние терапии вилдаглиптином и глимепиридом у пациентов с СД 2 типа по данным непрерывного мониторинга гликемии. Было выявлено сравнимое уменьшение постпрандиальной гликемии, однако терапия вилдаглиптином показала более низкую ВГ, при этом показатель MAGE (показатель, по которому оценивают выраженность нестабильности гликемии) был на 20% ниже в группе вилдаглиптина [20]. Кроме этого, ПСМ из-за риска гипогликемии нежелательны для пожилых пациентов, пациентов с когнитивными нарушениями, с нарушением функции почек ввиду возможной кумуляции препаратов.

иДПП-4 оказались первой фармакотерапевтической группой, доказавшей свою сердечно-сосудистую безопасность в соответствии с новыми требованиями Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейского агентства лекарственных средств (EMA) [21, 22].

Сердечно-сосудистая безопасность вилдаглиптина была подтверждена в метаанализе нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой (СС) системы в 40 исследованиях III и IV фазы (более 17 тыс. пациентов) с независимой проспективной экспертной оценкой [23, 24]. Величина МНRR (отношение рисков Мантеля — Хензеля) для частоты большого нежелательного СС события (МАСЕ) при лечении вилдаглиптином и препаратами сравнения была равна 0,82 (95% ДИ 0,61–1,11). Аналогичные отношения рисков (ОР) были определены для отдельных компонентов МАСЕ, таких как нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) (0,87,

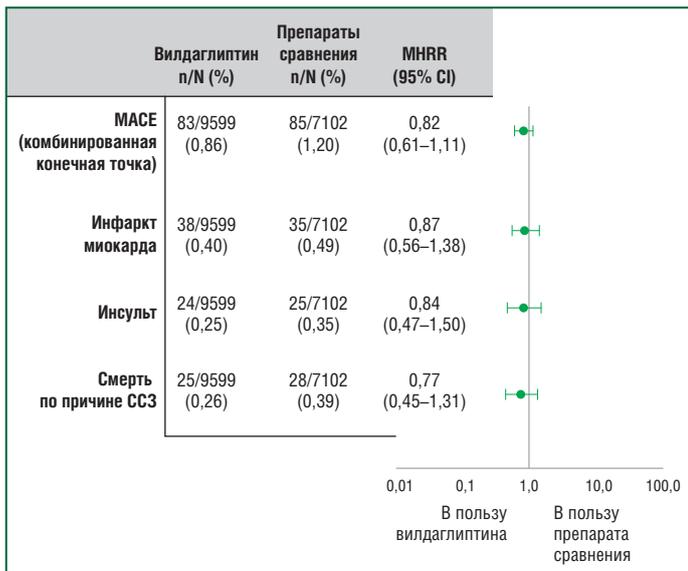


Рис. 3. Частота развития и ОР комбинированной конечной точки MACE, ее отдельных компонентов на фоне приема вилдаглиптина (50 мг/сут или 100 мг/сут) и препаратов сравнения

95% ДИ 0,56–1,38), нефатальный инсульт (0,84, 95% ДИ 0,47–1,50) и смерть по причине ССЗ (0,77, 95% ДИ 0,45–1,131) [24] (рис. 3).

Плацебо-контролируемое исследование TECOS (более 14 тыс. пациентов) по сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина у пациентов с СД 2 типа и ССЗ выявило нейтральное влияние препарата на достижение комбинированной конечной точки MACE у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (11,4% — в группе ситаглиптина (100 мг/сут), 11,6% — в группе плацебо). Кроме того, в обеих группах отмечалась сопоставимая частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН): ОР=1,00 (ДИ 0,83–1,20); $p=0,983$. Ситаглиптин или плацебо были добавлены к уже существующей ССТ (ПССП ± инсулинотерапия продолжительностью не менее 3 мес.) [25].

Аналогичные результаты были получены и в проспективном плацебо-контролируемом исследовании СС безопасности саксаглиптина — SAVOR — TIMI (более 16 тыс. больных СД 2 типа с данными анамнеза о СС событии или с высоким риском его развития). Пациенты были рандомизированы в отношении 1:1 в группы саксаглиптина или плацебо в дополнение к стандартной терапии. По результатам исследования группа саксаглиптина не имела отличий как по первичной MACE, так и по вторичной конечной точке — MACE+ (дополнительные госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации). Однако в группе саксаглиптина было отмечено достоверное повышение на 27% частоты госпитализаций по поводу ХСН (3,5% — в группе саксаглиптина, 2,8% — в группе плацебо, $p=0,007$; ОР=1,27; 95% ДИ 1,07–1,51) по сравнению с контрольной группой, правда, без повышения смертности [26].

Плацебо-контролируемое исследование VIVID (254 пациента с СД 2 типа, рандомизация в соотношении 1:1 в группы активного лечения и плацебо в дополнение к стандартной терапии СД 2 типа) по безопасности вилдаглиптина у пациентов с СН и сниженной фракцией выброса показало отсутствие достоверных различий с контрольной группой по частоте госпитализаций в связи с ХСН

(10,2% — в группе вилдаглиптина, 8,0% — в группе плацебо, $p=0,552$). Данные результаты, по-видимому, свидетельствуют о нейтральном влиянии вилдаглиптина на развитие или прогрессию ХСН у больных СД 2 типа [27, 28].

В плацебо-контролируемом исследовании безопасности алоглиптина — EXAMINE (более 5 тыс. больных с острым ИМ или нестабильной стенокардией, рандомизация в соотношении 1:1 в группы лечения алоглиптином и плацебо, около 28% больных в обеих группах имели ХСН) также не было найдено статистически значимых эффектов препарата в отношении событий, связанных с ХСН. Однако в группе алоглиптина госпитализация по поводу ХСН была первым событием в рамках исследования у 85 пациентов (3,1%) против 79 (2,9%) пациентов в группе плацебо (ОР 1,07; 95% ДИ 0,79–1,46). Отсутствие статистической значимости данного различия не исключает возможного вектора в сторону увеличения частоты развития ХСН при использовании алоглиптина [29]. Результаты проведенных РКИ в целом убедительно показали, что данный класс препаратов следует рассматривать как препараты с нейтральным действием в отношении основных сердечно-сосудистых конечных точек (MACE и MACE+), т. е. они достаточно безопасны у пациентов с СД 2 типа с высоким сердечно-сосудистым риском.

Обсуждается, следует ли соблюдать осторожность в отношении назначения саксаглиптина у пациентов с ХСН. Изучаются и потенциальные механизмы обнаруженного увеличения риска госпитализаций. Пока рекомендовано избегать применения саксаглиптина у пациентов с выраженными стадиями ХСН, однако признается его сердечно-сосудистая безопасность в целом [30].

Безопасность и эффективность иДПП-4 были доказаны и в отношении особых групп пациентов — пожилых пациентов, для которых характерны сочетанная полиорганная патология и нарушенное распознавание гипогликемий. Плацебо-контролируемое исследование INTERVAL с участием пациентов старше 70 лет из различных европейских стран (24-недельный период наблюдения, вилдаглиптин назначался либо в виде монотерапии, либо в качестве дополнительной терапии с индивидуально подобранной гликемической целью) убедительно продемонстрировало возможность достижения индивидуализированных целей HbA1c в качестве конечной точки у данного контингента пациентов. Скорректированное отношение шансов достижения индивидуально подобранной гликемической цели составляло 3,16 (96,2% ДИ 1,81–5,52; $p<0,0001$) в пользу вилдаглиптина без каких-либо проблем с переносимостью и безопасностью [31, 32].

Хроническая болезнь почек (ХБП) является еще одним фактором, который обязательно следует учитывать при выборе ССТ. По данным Национального фонда США по патологии почек (NKF), почти треть пациентов с СД имеют нарушение функции почек (ХБП 2–5 стадии) либо в виде снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), либо в виде микроальбуминурии, протеинурии [3]. Нарушение почечной функции значительно повышает сердечно-сосудистый риск и затрудняет достижение компенсации из-за высокого риска гипогликемий. Тем не менее компенсация углеводного обмена крайне важна для профилактики развития ХБП и замедления ее прогрессирования у больных СД [33].

Несмотря на всю палитру ПССП, фармакокинетическая активность целого ряда препаратов на фоне нарушенной

функции почек существенно меняется, поэтому приходится корректировать дозу или отменять препарат на выраженных стадиях ХБП. В частности, при нарушении функциональной активности почек значительно ограничены возможности метформина (риск развития лактатацидоза), большинства ПСМ и инсулина (риск гипогликемии), пиоглитазонов (задержка жидкости, усиление СС рисков) [34]. И поэтому препараты с физиологической стимуляцией секреции инсулина, низким риском гипогликемии представляются весьма привлекательными для данной популяции пациентов с СД 2 типа.

Эффективность и безопасность вилдаглиптина у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек изучались в крупном однолетнем рандомизированном исследовании (525 человек) W. Kothny et al. [35]. Как показало исследование, профиль безопасности вилдаглиптина в режиме 50 мг 1 р./сут у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек аналогичен профилю безопасности плацебо. В другом исследовании W. Kothny были определены аналогичные профили безопасности вилдаглиптина и ситаглиптина у 148 пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек [36]. В ходе исследования было показано, что даже отсутствие корректировки дозы препаратов с учетом повышенного уровня их системного воздействия на фоне низкой СКФ не вызывало нефротоксического эффекта [37]. Лечение вилдаглиптином хорошо переносилось пациентами с тяжелыми нарушениями функции почек с недостаточным гликемическим контролем на фоне инсулинотерапии, пожилыми пациентами (≥ 75 лет), пациентами с впервые выявленным СД после трансплантации почки и пациентами на гемодиализе, а профиль нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ (СНЯ) был аналогичен таковому для плацебо [38–40]. Согласно российским клиническим рекомендациям, все препараты группы иДПП-4 могут быть использованы на продвинутых стадиях ХБП с соответствующим снижением дозы, кроме линаглиптина (очень низкий уровень почечной экскреции, до 80% препарата выводится через энтерогепатическую систему). Препарат также может быть использован у пожилых пациентов с СД 2 типа [13].

Говоря о безопасности данной группы препаратов, принципиально важно оценить их возможные риски в отношении функции печени. Согласно данным исследования EDGE, отклонения функциональных печеночных проб (ФПП) от нормы встречались нечасто: повышение уровня билирубина относительно верхней границы нормы (ВГН) наблюдалось у 411 из 9508 (4,3%) пациентов в группе лечения вилдаглиптином и у 190 из 4691 (4,1%) пациента в группах лечения другими ПССП [16]. В группах, получавших вилдаглиптин и препараты сравнения, отмечалась аналогичная частота развития НЯ со стороны печени (1,6 и 1,8 на 100 пациентов соответственно) и СНЯ со стороны печени (0,2 и 0,1 на 100 пациентов соответственно). Более того, у пациентов с СД 2 типа и хорошим гликемическим контролем (уровень гликированного гемоглобина $HbA1c \leq 7,9\%$) лечение вилдаглиптином приводило к клинически значимому снижению уровня триглицеридов в печени, что сопровождалось снижением уровня АЛТ и глюкозы в плазме крови. Редкие случаи повышения уровня печеночных ферментов были в основном бессимптомными и не имели клинических последствий [40, 41]. Тем не менее, согласно утвержденному стандарту ведения пациентов с СД 2 типа,

требуется периодический контроль показателей АЛТ и/или АСТ всем больным, в том числе получающим иДПП-4, особенно, если исходный уровень данных показателей повышен [42, 23].

Тема безопасности препаратов из группы иДПП-4 не может быть окончательно раскрыта без ответа на вопрос о потенциальных рисках острого панкреатита. ИДПП-4 воссоздают эффект ГПП-1, но его концентрация, в отличие от препаратов из группы агонистов ГПП-1, физиологична [42]. В ходе анализа объединенных данных о безопасности исследований II–IV фазы была установлена аналогичная частота развития острого панкреатита при лечении вилдаглиптином и всеми препаратами сравнения (0,3/100 пациентов в обеих группах). Аналогичные исследования были получены для всех остальных лекарственных препаратов, воссоздающих эффект ГПП-1 [36]. Это наблюдение было подтверждено в метаанализе 69 исследований, который показал отсутствие повышенного риска панкреатита на фоне лечения вилдаглиптином по отношению к препаратам сравнения (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,37–2,53) [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, можно с полной уверенностью сказать, что сегодня иДПП-4 представляют собой одну из самых перспективных фармакотерапевтических групп ПССП. С их появлением в клинической практике лечение СД 2 типа стало более патофизиологически обоснованным, безопасным, эффективным. Колоссальная доказательная база эффективности и безопасности препаратов этой группы продемонстрирована результатами многочисленных РКИ, а также исследованиями в условиях РКП. Высокая безопасность иДПП-4 в отношении кардиоваскулярного риска, гипогликемии, возможность их использования у пациентов на любых стадиях ХБП, пациентов старших возрастных групп, а также их нейтральный эффект в отношении массы тела делают их максимально привлекательными для терапии пациентов с СД 2 типа.

Комбинация иДПП-4 (например, вилдаглиптина) с метформинном является наиболее востребованной, охватывает подавляющую часть патофизиологических дефектов при СД 2 типа, доступна в фиксированной форме (например, Галвус Мет®). Применение в клинической практике препаратов класса иДПП-4 более 10 лет (например, Галвус®) позволяет считать, что их основные клинические эффекты окончательно выявлены, их можно систематизировать и обсуждать установленные преимущества и недостатки в управлении СД 2 типа.

Литература

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Eighth Edition, 2017. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.diabetesatlas.org>. (дата обращения: 09.10.2018).
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. № 19(2). С. 104–112 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Rasprostranennost' saharnogo diabeta 2 tipa u vzroslogo naseleniya Rossii (issledovanie NATION) // Saharnyj диабет. 2016. № 19(2). S. 104–112 (in Russian)].
3. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / под ред. Аметова А.С. Т. 7. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 237 с. [Saharnyj диабет 2 tipa. Problemy i reshenija / pod red. Ametova A.S. T. 7. M.: GJeOTAR-Media, 2017. 237 s. (in Russian)].
4. Эндокринология. Национальное руководство / под ред. акад. РАН Дедова И.И., акад. РАН Мельниченко Г.А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 2-е издание. 1112 с. [Jendokrinologija. Nacional'noe rukovodstvo / pod red. akad. RAN Dedova I.I., akad. RAN Mel'nichenko G.A. M.: GJeOTAR-Media. 2018. 2-e izdanie. 1112 s. (in Russian)].

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

Ведение пациентов с амиодарон-ассоциированной дисфункцией щитовидной железы. Новости Европейской тиреологической ассоциации 2018 г.

Профессор Т.Ю. Демидова, Ю.С. Кишкович, к.м.н. Д.О. Ладыгина

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Лечение амиодароном связано с развитием дисфункции щитовидной железы (ЩЖ) и изменениями лабораторных показателей ее функций. Выделяют индуцированный амиодароном гипотиреоз (АИГ) и амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АИТ). Существуют также смешанные/недифференцированные формы. Хотя АИГ может развиваться у пациентов с нормальной ЩЖ и отсутствием аутоиммунной реакции, он чаще всего развивается у пациентов со скрытым хроническим аутоиммунным тиреоидитом, преобладает у женщин, а также в йод-насыщенных областях. У всех пациентов, получавших лечение амиодароном, отмечаются ранние (<3 мес.) или поздние (>3 мес.) изменения уровня сывороточных тиреоидных гормонов в анализах. Высокое содержание йода в амиодароне повышает концентрацию неорганического йода в плазме крови и выделение йода с мочой. Из-за эффекта Вольфа — Чайкова ЩЖ адаптируется к перегрузке йодом путем подавления органификации йода и снижения уровней гормонов ЩЖ. Последний эффект — основная причина повышения концентрации сывороточного тиреотропного гормона.

В то время как АИГ легко лечится, АИТ представляет собой диагностическую и терапевтическую сложность. Большинство пациентов с АИТ 2 (деструктивным тиреоидитом) успешно лечатся глюкокортикостероидами (ГК), им может не понадобиться отмена амиодарона. Лечение АИТ 1 (смешанных/недифференцированных форм) — намного более сложная задача из-за устойчивости йодонасыщенной железы к антигипотиреотическим препаратам. С учетом сложностей диагностической дифференциации между АИТ 1 и смешанными/недифференцированными формами часто используется комбинированное лечение.

Ключевые слова: дисфункция щитовидной железы, йод, амиодарон-индуцированный гипотиреоз, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, тиреоидэктомия, амиодарон.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С., Ладыгина Д.О. Ведение пациентов с амиодарон-ассоциированной дисфункцией щитовидной железы. Новости Европейской тиреологической ассоциации 2018 г. // РМЖ. 2018. № 11(II). С. 101–104.

ABSTRACT

Patient management with amiodarone-associated thyroid dysfunction. News of the European Thyroid Association 2018
T.Yu. Demidova, Yu.S. Kishkovich, D.O. Ladigina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Treatment with amiodarone is associated with the development of thyroid dysfunction and changes in laboratory parameters of its functions. There are amiodarone-induced hypothyroidism (AIH) and amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT). There are also mixed/undifferentiated forms. Although AIH can develop in patients with normal thyroid and absence of an autoimmune reaction, it most often develops in patients with latent chronic autoimmune thyroiditis, prevails in women as well as in iodine-saturated areas.

All patients treated with amiodarone had early (<3 months) or late (>3 months) changes in serum thyroid hormone levels in the analyzes. The high content of iodine in amiodarone increases the inorganic iodine of the blood plasma and the excretion of iodine with urine. Due to the Wolff-Chaikoff effect, a thyroid gland adapts to iodine overload by suppressing the organification of iodine and reducing the levels of thyroid hormones. The latter effect is the main cause of an increase in serum thyrotropic hormone concentration.

While AIH is easily treated, AIT represents itself as the diagnostic and therapeutic difficulty. Most patients with AIT 2 (destructive thyroiditis) are successfully treated with glucocorticosteroids, and may not need to cancel amiodarone. Treatment of AIT 1 (mixed/undifferentiated forms) is a much more difficult task due to the resistance of the iodine-saturated gland to antithyroid drugs. Taking into account the difficulties in the diagnostic differentiation between AIT 1 and mixed/undifferentiated forms, the combined treatment is often used.

Key words: thyroid dysfunction, iodine, amiodarone-induced hypothyroidism, amiodarone-induced thyrotoxicosis, thyroidectomy, amiodarone.

For citation: Demidova T.Yu., Kishkovich Yu.S., Ladigina D.O. Patient management with amiodarone-associated thyroid dysfunction. News of the European Thyroid Association 2018 // RMJ. 2018. № 11(II). P. 101–104.

ВВЕДЕНИЕ

Амиодарон — это производное бензофурана, йодсодержащий препарат, особенно эффективный в терапии наджелудочковых аритмий [1]. Из-за высокого содержания йода и фармакологических свойств (подавление периферического монодейоденирования тироксина, T_4) препарат вызывает дисфункцию ЩЖ и изменение показателей, свидетельствующее об изменении ее функции. Приблизительно у 15–20% пациентов, получавших лечение амиодароном, развивается тиреотоксикоз (амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, АИТ) или гипотиреоз (амиодарон-индуцированный гипотиреоз, АИГ) [2]. Тип дисфункции ЩЖ частично зависит от приема йода, так, АИГ более часто встречается в йод-насыщенных областях, а АИТ — в йод-дефицитных [2]. Диагноз, классификация и тактика при амиодарон-индуцированной дисфункции ЩЖ, а именно АИТ, часто сложны [3, 4]. Не обнаружено ни одного специфического предиктора амиодарон-ассоциированной дисфункции ЩЖ [5], хотя женский пол и антитела к анти тиреоидной тиреопероксидазе прогнозируют АИГ [6].

ПАТОГЕНЕЗ ИЗМЕНЕНИЙ ЩЖ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АМИОДАРОНОМ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ЕЕ ДИСФУНКЦИИ

КАК АМИОДАРОН ВЛИЯЕТ НА АНАЛИЗЫ, ОЦЕНИВАЮЩИЕ ФУНКЦИЮ ЩЖ, У ЭУТИРЕОИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ?

У большинства пациентов, начавших получать амиодарон (обычно 200 мг/сут), отмечается эутиреоз, даже если используются большие дозы (400 мг/сут) [6]. Однако у всех пациентов, получавших лечение амиодароном, наблюдаются ранние (<3 мес.) или поздние (>3 мес.) изменения уровней сывороточных тиреоидных гормонов в анализах. Высокое содержание йода в амиодароне повышает концентрацию неорганического йода в плазме крови в 40 раз, выделение йода с мочой — до 15 тыс. мкг за 24 ч. Из-за эффекта Вольфа — Чайкова ЩЖ адаптируется к перегрузке йодом путем подавления органификации йода и снижения уровней гормонов ЩЖ. Последний эффект — основная причина повышения концентрации сывороточного тиреотропного гормона (ТТГ). Кратковременное лечение амиодароном (400 мг/сут в течение 3 нед.) снижает скорость продукции тироксина (T_4) и скорость метаболизма T_4 [6]. Амиодарон также подавляет внутриклеточный перенос T_4 и активность йодтирониндейодиназы 2-го типа в гипофизе, с последующим снижением продукции внутриклеточного трийодтиронина (T_3) и связывания тиреоидного гормона с его родственным рецептором в гипофизе [7]. Однако эти гипофизарные эффекты также проявляются в хронических стадиях в течение длительного лечения амиодароном и, скорее всего, менее важны для изменения уровня ТТГ, чем эффект Вольфа — Чайкова. Позже эффект Вольфа — Чайкова проходит [8], и происходит нормализация сывороточной концентрации T_4 и ТТГ. В эту фазу уровни T_4 , свободного T_4 ($свT_4$) и превращенного T_3 ($пT_3$) повышаются, в то время как уровни сывороточных общего T_3 и свободного T_3 ($свT_3$) снижаются из-за подавления активности печеночной йодидтирониндейодиназы 1-го типа [9, 10]. Повышение концентрации сывороточного $пT_3$ обычно намного больше, чем понижение концентрации T_3 в сыворотке [11]. Упомянутые выше изменения сывороточных T_4 , T_3 и $пT_3$ наблюдались рано во время лечения амиодароном и сохранялись в течение длительного лечения. После 3-х мес. терапии достигалось устойчивое состояние, при котором

уровень сывороточного ТТГ возвращался к исходным значениям [12]. Нормализация сывороточного ТТГ, скорее всего, связана с повышенной скоростью продукции T_4 и уменьшением скорости метаболизма [6, 13]. Изменения скорости выработки T_4 и скорости метаболизма подавляют блокаду образования T_3 , таким образом, повышая уровень сывороточного T_3 в низко нормальном диапазоне [13]. С кумулятивной дозой амиодарона уровни сывороточного общего T_4 , $свT_4$ и $пT_3$ остаются у верхней границы нормы или слегка повышенными, в то время как уровни сывороточного T_3 (биохимически активного гормона) находятся в нормальном диапазоне у нижней границы. Такой биохимический профиль пациентов, получающих лечение амиодароном, считается эутиреоидным.

ЛЕЧИТЬ ЛИ ВСЕХ ПАЦИЕНТОВ С АИГ?

НАДО ЛИ ОТМЕНЯТЬ АМИОДАРОН У ЭТИХ ПАЦИЕНТОВ?

Распространенность АИГ у пациентов, получавших лечение амиодароном, может достигать 26% (субклинический гипотиреоз) и 5% (манифестный гипотиреоз) [14]. Хотя АИГ может развиваться у пациентов с нормальной ЩЖ и отсутствием аутоиммунной реакции, он чаще всего развивается у пациентов со скрытым хроническим аутоиммунным тиреоидитом, преобладает у женщин, а также в йод-насыщенных областях [2, 15, 16]. Клинически симптомы АИГ не отличаются от симптомов гипотиреоза другой этиологии, но стоит упомянуть, что тяжелый гипотиреоз может способствовать повышению чувствительности желудочков к жизнеугрожающим аритмиям [17].

АИГ не требует отмены амиодарона. Лечение левотироксином натрия (ЛН) рекомендовано во всех случаях манифестного гипотиреоза, в то время как этого можно избежать при субклинических формах, особенно у пожилых людей, но необходимо часто оценивать тиреоидный статус для выявления возможного прогрессирования гипотиреоза (рис. 1).

СКОЛЬКО ТИПОВ АИТ МОЖЕТ БЫТЬ ВЫДЕЛЕНО И КАКОВЫ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ?

АИТ 1-го типа — это форма йод-индуцированного гипертиреоза, обусловленная чрезмерным, бесконтрольным синтезом тиреоидных гормонов автономно функционирующей ЩЖ в ответ на йодную нагрузку, которая обычно развивается при наличии исходно узлов ЩЖ или латентной болезни Грейвса [1, 2, 18]. АИТ 2-го типа — это деструктивный тиреоидит, который развивается при нор-

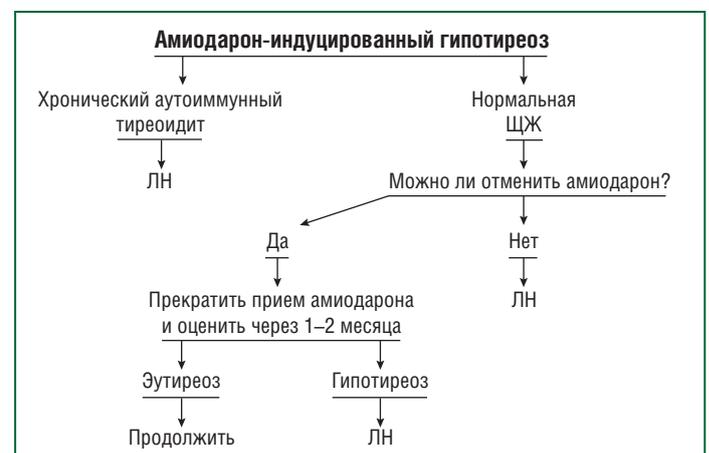


Рис. 1. Алгоритм тактики при амиодарон-индуцированном гипотиреозе

мальной ЩЖ [1, 2, 18]. Смешанная/недифференцированная форма также устанавливается, когда у пациента присутствуют оба типа. АИТ 2-го типа преобладает в йод-дефицитных областях [1, 2, 18], и это наиболее часто встречающаяся форма АИТ [19]. Диагноз АИТ обычно предусматривает повышение сывороточных уровней свТ₄ и свТ₃ и снижение уровня сывороточного ТТГ [20]. Антитиреоидные антитела, так же как и антитела к антитиреоидной тиреопероксидазе, обычно положительные при АИТ 1 и отрицательные при АИТ 2 [1], хотя их наличие необязательно для установления диагноза АИТ 1 [21]. С помощью УЗИ можно быстро оценить объем ЩЖ, узловые образования, паренхиматозные экзогенные структуры и васкуляризацию. В целом большинство данных показывают, что стандартное УЗИ ЩЖ имеет низкое диагностическое значение. УЗИ с эффектом Допплера представляет собой неинвазивную оценку васкуляризации ЩЖ в реальном времени [18], является хорошей помощью в диагностике деструктивной формы АИТ 2 (отсутствие гиперваскуляризации вместе с высокими уровнями гормонов ЩЖ (табл. 1) [22].

Всегда ли АИТ — чрезвычайная ситуация?

АИТ может быть опасным состоянием, т. к. может обострять имеющуюся кардиальную патологию. АИТ ассоциирован с повышением уровня заболеваемости и смертности, особенно у пожилых пациентов с нарушенной функцией левого желудочка [23–25]. Таким образом, в большинстве случаев, а именно у пожилых пациентов, требуются срочное восстановление и поддержание эутиреоза [26]. Пациентам с АИТ должно проводиться срочное лечение в любое время из-за повышенных рисков заболеваемости и смертности, в частности, у пожилых и/или при наличии дисфункции левого желудочка. Тотальная тиреоидэктомия должна быть выполнена без промедления у пациентов с АИТ с ухудшением функции сердца и у тех пациентов, у которых тиреотоксикоз не поддается терапии. Это заключение может быть сделано мультидисциплинарной бригадой в составе эндокринолога, кардиолога, анестезиолога и хирурга с большим опытом.

Может ли терапия амиодароном быть продолжена в некоторых случаях АИТ?

Не существует ни единого мнения, ни достоверных данных касательно решения продолжать или прекращать терапию амиодароном у пациентов с АИТ. Это решение должно быть индивидуальным, с учетом стратификации рисков, принятым совместно кардиологами и эндокринологами [1, 27]. В рандомизированных клинических исследованиях все

26 пациентов с АИТ 2, получавших лечение тиамазолом (метимазолом) и преднизолоном или преднизолоном и перхлоратом натрия, достигли эутиреоза на 8–14 нед., невзирая на амиодарон [28]. Похожие результаты получили в небольшом проспективном исследовании 13 больных с АИТ 2 [29]. В Японии изучали 50 пациентов с АИТ 2, которые продолжали получать амиодарон, рецидивирующий АИТ 2 отмечался только у трех пациентов спустя несколько лет после первого эпизода АИТ [30]. С другой стороны, в большом ретроспективном когортном исследовании у 83 пациентов с АИТ 2 преднизолон восстанавливал эутиреоз у большинства независимо от продолжения или отмены амиодарона, но продолжающаяся терапия амиодароном повышала процент рецидива тиреотоксикоза, вызывая задержку устойчивого восстановления эутиреоза и более длительное воздействие гормонов ЩЖ на сердце [31]. Если состояние сердца нетяжелое и стабильное, амиодарон можно осторожно отменять, если необходимо, то возможно возобновить после восстановления эутиреоза. Проблема более трудная при АИТ 1 и смешанных/недифференцированных случаях АИТ. Многие эндокринологи предпочитают отменять амиодарон, если это возможно с кардиологической точки зрения [3, 32]. Таким образом, решение, стоит ли продолжать применять амиодарон или отменять, должно приниматься с учетом потенциальной пользы амиодарона при жизнеугрожающих аритмиях, угрозе длительного воздействия избытка гормонов и типа АИТ.

Какова тактика лечения при АИТ 1?

Ввиду преобладающего патогенетического механизма АИТ 1 лучше поддается лечению антитиреоидными препаратами (карбимазол (пролекарство для метимазола), метимазол или пропилтиоурацил), когда медикаментозная терапия целесообразна [12, 33]. В некоторых случаях экстренная или спасительная тиреоидэктомия может быть первоначальным терапевтическим выбором. Йод-насыщенная ЩЖ у пациентов с АИТ малочувствительна к тионамидам, так, с более высокими ежедневными дозами лекарств (40–60 мг метимазола или эквивалентной дозой пропилтиоурацила) требуется более длительный период, чем обычно, для восстановления эутиреоза. Это, очевидно, не идеальная ситуация у пациентов с исходной кардиальной патологией, у которых гипертиреоз должен быть быстро скомпенсирован. Для того чтобы увеличить чувствительность ЩЖ к тионамидам, используется перхлорат калия, который снижает захват йода ЩЖ. Были использованы дозы, не превышающие 1 г/сут, для того, чтобы минимизировать неблагоприятное

Таблица 1. Характеристика типов АИТ

Признак	Тип АИТ	АИТ 1	АИТ 2
Исходная патология ЩЖ		Да	Обычно нет
Цветовое доплеровское картирование при УЗИ ЩЖ		Кровоток повышен	Гиперваскуляризация отсутствует
Поглощение радиоактивного йода		Низкое/нормальное/повышенное	Подавлено
Тиреоидные антитела		Представлены, если АИТ обусловлен болезнью Грейвса	Обычно отсутствуют
Время начала после старта терапии амиодароном		В среднем 3 мес.	В среднем 30 мес.
Спонтанная ремиссия		Нет	Возможно
Последующий гипотиреоз		Нет	Возможно
Первая линия терапии		Антитиреоидные препараты	Пероральные глюкокортикоиды
Последующая окончательная терапия ЩЖ		Как правило, да	Нет

действие лекарства (особенно на почки и костный мозг). Кроме того, рекомендуется не использовать препарат более чем 4–6 нед. [2]. Перхлорат натрия — альтернативный вариант, т. к. перхлорат калия больше недоступен. Перхлорат натрия доступен в качестве раствора — 21 капля соответствует 300 мг перхлората. Лечение тионамидами может быть продолжено до восстановления эутиреоза, если это допустимо при основном заболевании сердца и сердечно-сосудистой компенсации. После восстановления эутиреоза обычно рекомендуется окончательная терапия гиперфункционирующей ЩЖ [1]. Это позволяет безопасно возобновить и продолжить прием амиодарона, если это необходимо с кардиологической точки зрения. Если прием амиодарона может быть прекращен, радиойодтерапия может быть проведена, когда контаминация йодом окончена, вплоть до 6–12 мес. после прекращения приема амиодарона, нормализации выделения йода с мочой и адекватного уровня поглощения радиоактивного йода. Окончательное лечение АИТ 1 с исходной гиперфункцией ЩЖ не отличается от лечения спонтанного гипертиреоза. При отсутствии доказательств, свидетельствующих о деструктивном тиреотоксикозе, не рекомендуется использование ГК при АИТ 1.

Какова тактика при АИТ 2?

В одном рандомизированном исследовании у 36 пациентов, которые получали амиодарон и метимазол (30 мг/сут), сравнивались прием преднизолона (30 мг/сут) и перхлората натрия (500 мг/сут) или комбинации этих препаратов. При лечении преднизолоном эутиреоз был достигнут у всех пациентов, в то время как 30% пациентов, лечившихся только перхлоратом натрия, нуждались в дополнительном лечении преднизолоном для достижения эутиреоза. Таким образом, преднизолон рассматривается как наиболее эффективный способ лечения этих пациентов [28]. Начальная доза пероральных ГК при АИТ — 2–30 мг/сут преднизолона (или эквивалентная доза других ГК), снижаемая при достижении клинического и/или биохимического эутиреоза. В некоторых случаях АИТ 2 может требовать длительного периода лечения. Если АИТ 2 представляет собой критическое состояние, спасающая тиреоидэктомия может быть рассмотрена так же, как и при АИТ 1 или смешанных/недифференцированных формах.

Какова тактика при смешанных/недифференцированных формах АИТ?

Различие между АИТ 1, АИТ 2 и смешанными/недифференцированными формами может быть важным для определения дальнейшей тактики лечения [1, 34]. Смешанные/недифференцированные АИТ (даже если не полностью охарактеризованы) встречаются в клинической практике и обусловлены обоими патогенетическими механизмами АИТ 1 (йод-индуцированный гипертиреоз) и АИТ 2 (деструктивный тиреоидит) [1, 34]. Весьма маловероятно, что пациенты с АИТ и морфологически нормальной ЩЖ, отсутствующей васкуляризацией, отрицательными антителами к анти-ТТГ имеют смешанные/недифференцированные формы АИТ. У этих пациентов на основании физического осмотра, измерения чувствительности антител к анти-ТТГ рецепторам допускают диагноз АИТ 2 и лечение ГК [35]. Различие между АИТ 1 и смешанными/недифференцированными формами АИТ проводить более трудно, обычно это представляет собой диагноз исключения (при наличии узлового зоба). Терапевтический подход в дан-

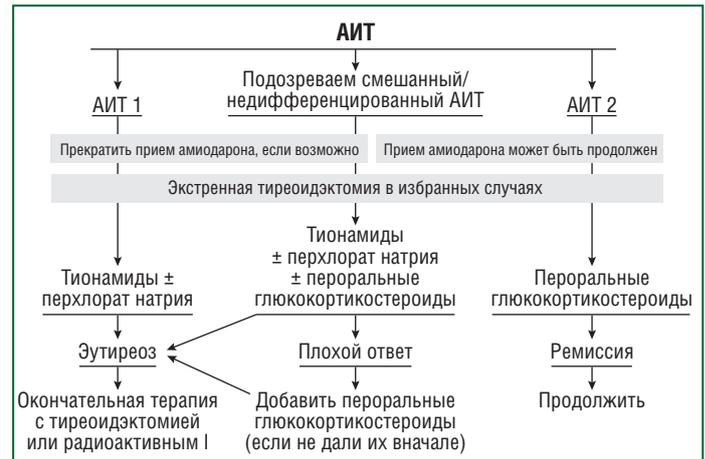


Рис. 2. Тактика при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе

ной ситуации неясен. Если точный диагноз не может быть выставлен, могут быть предложены 2 возможных подхода. В первую очередь начинают с лечения тионамидами (± перхлорат натрия), как и при АИТ 1, при отсутствии биохимического улучшения за относительно короткий период времени (оправданно 4–6 нед.) добавляют ГК с предположением, что в существующей патологии имеет место деструктивный компонент. Альтернативный метод представлен комбинированным лечением (тионамиды и ГК) с самого начала [36]. Проведение тиреоидэктомии обосновано в случае слабого ответа на комбинированную терапию (рис. 2).

МОЖЕТ ЛИ ПРИЕМ АМИОДАРОНА БЫТЬ ВОЗОБНОВЛЕН (ЕСЛИ НЕОБХОДИМО) У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДШЕСТВУЮЩИМ АИТ?

В ретроспективном исследовании, в котором изучалась проблема повторного введения амиодарона при АИТ в анамнезе, из 172 пациентов с АИТ 46 нуждались в повторном курсе амиодарона спустя 2 года в среднем после отмены лекарства. АИТ рецидивировал у 14 из 46 пациентов (30%), у 12 из 46 (26%) развился АИГ, у оставшихся 20 пациентов эутиреоз сохранялся в среднем в течение 6 лет после лечения [37]. У большинства пациентов с рецидивом АИТ (11 из 14) был классифицирован АИТ 1 [38]. Другие неопубликованные исследования, упомянутые в статье Ryana et al. [39], сообщают о рецидиве АИТ или вновь развившемся гипертиреозе после восстановления терапии амиодароном в 9% случаев. Вопрос, применять ли превентивную терапию антитиреоидными препаратами перед возобновлением приема амиодарона, остается без ответа ввиду отсутствия доказательств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В то время как АИГ легко лечится, АИТ представляет собой диагностическую и терапевтическую сложность. Большинство пациентов с АИТ 2 (деструктивным тиреоидитом) успешно лечатся ГК, им может не понадобиться отмена амиодарона. Лечение АИТ 1 (смешанных/недифференцированных форм) — намного более сложная задача из-за устойчивости йодонасыщенной железы к антитиреоидным препаратам. С учетом сложности диагностической дифференциации между АИТ 1 и смешанными/недифференцированными формами часто используется комбинированное лечение.

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

Роль ожирения в развитии репродуктивных нарушений и возможности преодоления рисков

Профессор Т.Ю. Демидова, Е.Ю. Грицкевич

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Ожирение сопряжено со множеством неблагоприятных репродуктивных проблем, включая расстройства овуляции, нарушение менструальной функции, снижение качества ооцитов, негативное воздействие на рецепторный аппарат эндометрия, увеличение риска инфертильности и самопроизвольного прерывания беременности. В патогенезе развития этих расстройств значительную роль играют патологическое действие свободных жирных кислот, липотоксичность, нарушение чувствительности к инсулину и инсулинорезистентность.

В этом обзоре мы обсудим неблагоприятные эффекты ожирения в отношении репродуктивной функции, данные исследований по изучению механизмов их развития и по профилактике бесплодия и негативных исходов беременности путем коррекции массы тела и преодоления инсулинорезистентности.

Снижение массы тела у женщин с избыточной массой тела или ожирением является обязательным на этапе прегравидарной подготовки как эффективная мера повышения фертильности и улучшения исходов беременности. Применение лекарственных препаратов для терапии ожирения способствует не только повышению эффективности снижения массы тела, но и влияет на патогенетические триггерные факторы, такие как липотоксичность и инсулинорезистентность. Комбинированный препарат Редуксин®Мет на основе метформина и сибутрамина позволяет эффективно справиться с этими негативными факторами.

Ключевые слова: ожирение, фертильность, репродукция, прегравидарная подготовка, профилактика бесплодия, сибутрамин, метформин, Редуксин®Мет.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю. Роль ожирения в развитии репродуктивных нарушений и возможности преодоления рисков // РМЖ. 2018. № 11(II). С. 105–109.

ABSTRACT

Role of obesity in development of reproductive disorders and possibilities of risk management

T.Yu. Demidova, E.Yu. Gritskevich

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Obesity is associated with many adverse reproductive events, including ovarian failure, disorder of menstrual function, deterioration in the quality of oocytes, negative impact on the receptor apparatus of the endometrium, increase in the risk of relative sterility and inevitable miscarriage. In the development pathogenesis of these disorders, a significant role is played by the pathological effect of free fatty acids, lipotoxicity, impaired insulin sensitivity and insulin resistance.

In this review, we discuss the unfavorable effects of obesity on reproductive function, studies concerning the mechanisms of their development and preventive treatment of infertility and adverse outcomes of pregnancy by enhancement of body mass and coping with insulin resistance.

Weight loss in women with overweight or obesity is required during the preconception period as an effective measure to enhance fertility and improve pregnancy outcomes. Drug administration for the obesity treatment contributes not only to the efficiency improvement of weight loss, but also affects the pathogenetic triggers such as lipotoxicity and insulin resistance. Combination drug Reduxin®Met, on the basis of metformin and sibutramine, can effectively deal with these negative factors.

Key words: obesity, fertility, reproduction, preconception period, preventive treatment of infertility, sibutramine, metformin, Reduxin®Met.

For citation: Demidova T.Yu., Gritskevich E.Yu. Role of obesity in development of reproductive disorders and possibilities of risk management // RMJ. 2018. № 11(II). P. 105–109.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время общепризнанно, что ожирение является хроническим заболеванием, гетерогенным по этиологии и клиническим проявлениям. В России, согласно докладу «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 г.», 59% женщин имеют ожирение и избыточную массу тела, а 28,5% — ожирение [1]. Ожирение ассоциировано со мно-

гими негативными последствиями, в т. ч. с проблемами со здоровьем, социальными, психологическими, демографическими проблемами. Это связано с повышением риска сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, остеоартрита и различных злокачественных новообразований, особенно рака эндометрия, молочной железы и толстой кишки. Ожирение также играет важную роль в развитии репродуктивных расстройств,

особенно у женщин, что обусловлено ановуляцией, менструальными расстройствами, бесплодием, трудностями при проведении вспомогательной репродуктивной терапии, увеличением риска прерывания и различных осложнений беременности и неблагоприятных исходов беременности и родов [2–5].

Связь между ожирением и репродуктивной функцией известна уже много лет и остается актуальным вопросом для исследований [6, 7]. В патогенезе репродуктивных расстройств у женщин с ожирением лежат различные механизмы: нарушение секреции гонадотропинов; инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, которые приводят к гиперандрогении; уменьшение уровней глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), соматотропного гормона (СТГ), инсулиноподобного ростового фактора (ИРФ); увеличение уровня лептина; нарушение нейрорегуляции оси гипоталамус — гипофиз — гонады (ГГГ); изменения в гомеостазе эндометрия [2, 8–11]. Эти изменения могут объяснить нарушения овуляторной функции и, следовательно, репродуктивного здоровья.

В связи с нарушением имплантации и течения беременности, увеличением риска прерывания беременности, а также осложнениями со стороны матери и плода женщины с ожирением имеют более низкий шанс родить здорового ребенка [5].

Негативное влияние ожирения проявляется у женщин как при естественной беременности, так и при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ): снижение возможности наступления беременности, увеличение риска ее самопроизвольного прерывания, а также увеличение риска осложнений при беременности, ухудшение показателей рождаемости [12].

ПАТОГЕНЕЗ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Как известно, жировая ткань делится на белую и бурую. Белая жировая ткань является многофункциональным органом и хранилищем энергии. Это также важный эндокринный орган, который регулирует энергетический гомеостаз и метаболизм путем секреции адипокинов. Адипокины играют важную роль в регуляции ряда физиологических процессов, таких как репродуктивная функция, иммунный ответ, метаболизм глюкозы и липидов. Адипокины являются сигнальными молекулами, и нарушение их синтеза и секреции может приводить к развитию воспаления, аномальной клеточной сигнализации и, следовательно, ухудшать клеточный метаболизм и функцию. Хорошо известно, что избыток или дефицит белой жировой ткани приводит к нарушениям полового созревания, пубертатным расстройствам, расстройствам фертильности [13]. Известно также, что накопленная энергия необходима для нормальной функции репродуктивной системы, включая развитие пубертата, производство репродуктивных гормонов и гамет, а также для поддержания беременности и кормления грудью. Однако чрезмерное накопление жировой ткани вызывает репродуктивные нарушения.

Избыток жировой ткани у женщин усугубляет проявления синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), ановуляции и может способствовать развитию нарушения гипоталамической регуляции синтеза половых гормонов [14]. У пациентов с СПКЯ отмечается повышение такого адипокина, как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), а уро-

вень адипонектина, который считается «полезным» адипокином, снижается. Показано, что аномальные уровни адипокинов ассоциированы с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа. Действие гиперинсулинемии на инсулиноподобный фактор роста-1 (ИРФ-1) является одним из механизмов, ведущих к гиперандрогении. ИРФ-1 секретируется тканями яичника, и его рецепторы представлены в яичнике. Инсулин может связываться с рецепторами ИРФ-1 так же, как и с собственными рецепторами. Инсулин уменьшает продукцию ИРФ-связывающего протеина-1 в печени, т. е. увеличивает биоактивную фракцию ИРФ-1 [15]. Гиперинсулинемия играет важную роль в синтезе андрогенов яичников, который происходит под влиянием лютеинизирующего гормона, инсулина и синергичного ему по своему действию ИРФ-1, активирующих фермент P450c17 α , участвующий в синтезе тестостерона из предшественников. Инсулин также способен подавлять продукцию ГСПГ, вследствие чего повышается концентрация свободных андрогенов. В итоге развивается состояние, характеризующееся гиперандрогенией и ановуляцией.

Таким образом, ожирение сопровождается увеличением концентрации свободных фракций эстрогенов и андрогенов, повышением продукции и изменением метаболизма эстрогенов с возрастом соотношения эстрон/эстрадиол. Избыток эстрогенов по механизму положительной обратной связи способствует повышенному высвобождению биологически активного лютеинизирующего гормона (ЛГ), который стимулирует продукцию андрогенов в стромах яичников. Последние являются субстратом для последующей ароматизации в адипоцитах с превращением их в эстрогены. На этом замыкается «порочный круг». Стимулирующее действие фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) на производство эстрадиола и прогестерона увеличивается под влиянием инсулина. Это продемонстрировано у женщин с СПКЯ и резистентностью к инсулину. Инсулиновые рецепторы были идентифицированы в яичниках человека (в стромальной ткани яичников здоровых женщин, женщин с СПКЯ, в фолликулярной ткани и клетках гранулезы). Инсулин, действуя синергично с ФСГ, стимулирует ароматизацию активность в культуре клеток гранулезы и таким образом увеличивают синтез эстрадиола. Кроме того, они приводят к повышению концентрации рецепторов ЛГ и, следовательно, усиливают ЛГ-зависимый синтез андростендиона тека- и стромальными клетками. Таким образом, в развивающемся фолликуле нарушается соотношение уровней эстрогенов и андрогенов. ЛГ также ингибирует дальнейший митоз и окончательную дифференцировку клеток гранулезы в преовуляторном фолликуле [16]. Действие ЛГ на клетки гранулезы усиливается у пациентов с СПКЯ при наличии гиперинсулинемии. Возрастающая концентрация андрогенов в яичнике под действием инсулина вызывает атрезию фолликулов, что приводит к постепенной элиминации эстроген- и прогестерон-продуцирующих клеток гранулезы, которые прогрессивно замещаются андроген-продуцирующей тканью (тека-клетки, строма) [17].

Исследования показали увеличение времени, необходимого для достижения спонтанной беременности, и уменьшение частоты наступления беременности у женщин с ожирением, в т. ч. у женщин с ожирением, имеющих регулярные овуляторные циклы [18]. В нескольких исследованиях установлено, что риск бесплодия в 3 раза выше у женщин, страдающих ожирением, чем у женщин,

не страдающих ожирением [19], и их фертильность, по-видимому, нарушается как в естественных, так и в поддерживаемых циклах [12]. Было показано, что вероятность наступления беременности уменьшается на 5% на каждую единицу ИМТ, превышающую 29 кг/м² [20]. Существенный вклад в данное осложнение вносит дисфункция эндометрия при ожирении в результате инсулинорезистентности и липотоксичности. Большинство исследований показывают увеличение распространенности самопроизвольного прерывания беременности при ожирении как в естественных условиях, так и при ВРТ [21]. Систематический обзор и метаанализ 44 когортных исследований продемонстрировали, что даже умеренное повышение ИМТ матери приводит к увеличению риска внутриутробной гибели плода, мертворождения и смертности новорожденных. На каждые 5 кг/м² свыше идеального ИМТ матери повышался относительный риск: внутриутробной гибели — 1,21 (95% ДИ 1,09–1,35; 7 исследований); мертворождения — 1,24 (95% ДИ 1,18–1,30; 18 исследований); перинатальной смертности — 1,16 (95% CI 1,00–1,35; 11 исследований); неонатальной гибели — 1,15 (95% ДИ 1,07–1,23; 12 исследований); смертности новорожденных — 1,18 (95% ДИ 1,09–1,28; 4 исследования) [12].

Таким образом, недавние исследования и метаанализы показали, что ожирение оказывает неблагоприятное воздействие на результаты использования ВРТ, включая индукцию овуляции и лечение методами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). Ожирение снижает частоту наступления беременности, показатели рождаемости и увеличивает показатели самопроизвольного прерывания беременности в циклах лечения.

Снижение массы тела в этой группе женщин приводит к улучшению репродуктивных результатов, включая рождаемость. Выявлено, что даже небольшая потеря веса в группе женщин с ожирением, бесплодием и ановуляцией может приводить к улучшению овуляции, частоты наступления беременности и улучшению ее исходов [22]. Согласно рекомендациям Британского национального института здоровья (NICE) от 2014 г., женщинам с избыточным весом рекомендовано снизить вес на 5–10% в течение 3–6 мес. перед наступлением беременности, данная резолюция была поддержана 22 европейскими странами [23].

Лечение и профилактика репродуктивных нарушений при ожирении

Снижение веса является «золотым стандартом» лечения женщин с повышенным ИМТ при подготовке к беременности [24]. Потеря веса должна быть в первую очередь предложена женщинам с ановуляцией при избыточном весе и ожирении. Важно определить, каким пациенткам показаны потеря веса и интервал между потерей веса и началом программы ВРТ. Однако необходимо учитывать возможное снижение фертильности в связи с увеличением возраста пациентки, если снижение веса будет продолжаться в течение длительного времени; соответственно, лечение при помощи ВРТ не следует откладывать на слишком длительный срок. Кроме того, у большинства женщин с избыточным весом и ожирением партнер также зачастую имеет избыточный вес или ожирение, что в свою очередь является фактором, негативно влияющим на фертильность у мужчин. В исследованиях показано, что при потере веса

Редуксин® Мет

РАЦИОНАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ РЕДУКСИНА и МЕТФОРМИНА в одной упаковке для снижения веса у пациентов с избыточной массой тела или ожирением в сочетании с нарушениями углеводного обмена*1



В упаковке содержится¹

таблетки метформин 850 мг

капсулы Редуксин®, в состав которых входят 2 активных компонента: сибутрамин 10 мг или 15 мг и микрокристаллическая целлюлоза

Редуксин® Мет улучшает контроль за весом, усиливает контроль за гликемией и способствует профилактике развития СД 2 типа²

Метформин

- Снижает инсулинорезистентность²
- Снижает гипергликемию²
- Положительно влияет на углеводно-липидный обмен^{1,2}

Редуксин®

- Достоверно снижает вес и уменьшает окружность талии^{2,5}
- Способствует формированию правильных привычек питания и поддержанию сниженной массы тела^{3,5}
- Не вызывает привыкания и синдрома отмены⁴
- Обладает высоким профилем безопасности^{2,4,5}

Краткая инструкция по препарату Редуксин® Мет*

Гупитроическое название. Метформин + (сибутрамин + целлюлоза микрокристаллическая). Форма выпуска: набор по 20 таблеток метформина +10 капсул сибутрамина + МКЦ набор по 60 таблеток метформина + 30 капсул сибутрамина + МКЦ. **Состав.** Метформин - таблетки: 850 мг, сибутрамин + МКЦ: капсулы 10+158,5 мг и 15 +158,5 мг. **Показания к применению.** Снижение массы тела при алиментарном ожирении с индексом массы тела 27 кг/м² и более в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией. **Для снижения массы тела при алиментарном ожирении с индексом массы тела более 30 кг/м² у пациентов с преддиабетом и дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля. Способ применения и дозы.** Рекомендуемая начальная доза составляет 1 таблетку, содержащую 850 мг метформина, и 1 капсулу, содержащую 10 мг сибутрамина. Таблетки и капсулы следует принимать утром однократно, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (1 стакан воды) в сочетании с приемом пищи. Если через одну-две недели не достигнуты оптимальные значения концентрации глюкозы в крови, следует увеличить дозу метформина до 2 таблеток. Обычная поддерживающая доза метформина составляет 1700 мг в сутки. Максимальная суточная доза метформина составляет 2550 мг. Если в течение 4-х недель от начала лечения не достигнуто снижение массы тела на 2 кг, то доза сибутрамина увеличивается до 15 мг/сут. Лечение препаратом Редуксин® Мет не должно продолжаться более 3 месяцев у пациентов, которые недостаточно хорошо реагируют на терапию, т.е. которые в течение 3-х месяцев лечения не удается достичь снижения массы тела на 5% от исходного показателя. Длительность лечения не должна превышать 1 год. В дальнейшем рекомендуется перейти на монотерапию метформин. **Фармакологическое действие.** Метформин: природный гликозидный препарат из группы бигуанидов, снижает гипергликемию, не приводит к развитию гипогликемии; повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками; тормозит глюконеогенез в печени; оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Сибутрамин селективно тормозит обратный захват серотонина и норадреналина из синаптической щели в нейронах ЦНС; усиливает и пролонгирует чувство насыщения, что снижает количество потребляемой пищи; активирует β₃- и β₂-адренорецепторы адипоцитов, стимулирует процессы термогенеза и увеличивает расход энергии организмом; действуя на обе стороны энергетического обмена, сибутрамин способствует снижению массы тела и длительному поддержанию достигнутого результата. **Микрокристаллическая целлюлоза** обладает сорбционными свойствами и нелекарственным действием. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата; нарушение функции почек или печени; беременность и период кормления грудью; возраст до 18 лет и старше 65 лет; диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома; диабетическая кома; сердечно-сосудистые заболевания (в анамнезе и в настоящее время) ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда, стенокардия), хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, окклюзирующие заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт), транзиторные нарушения мозгового кровообращения, неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) выше 145/90 мм рт.ст.). **Побочные действия.** Метформин: лактозидоз, желудочно-кишечные расстройства, кожные высыпания; нарушение показателей функции печени. Сибутрамин: сухость во рту, бессонница, головная боль, головокружение, тахикардия, повышение АД, запор, повышенная потливость. **Взаимодействие.** Метформин: лечение метформинем необходимо отменить в зависимости от функции почек за 48 ч до или на время рентгенологического исследования с применением йодосодержащих рентгеноконтрастных средств и не возобновлять ранее 48 ч после; при условии, что входе обследования почечная функция была признана нормальной, во время приема препарата следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих этанол. Сибутрамин: ингибиторы обратного захвата серотонина, триптаны, производные алкалоидов спорыньи, опиоидные анальгетики, противоэpileптические средства центрального действия повышают риск развития серотонинового синдрома; рифамицины, антибиотик из группы макролидов, фенитоин, карбамазепин, фенотербин и деклорганол могут усилить метаболизм сибутрамина; совместное применение сибутрамина с препаратами для лечения психических расстройств противопоказано. **Условия хранения.** В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. **Срок годности.** 3 года (таблетки) - 3 года, капсулы - 3 года). **Регистрационный номер:** ЛП 002403-211117. Отпускается по рецепту врача. **Производитель:** ООО «Промед», Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песчаная, 11, Тел.: (495) 640-25-28.

* Для получения более подробной информации следует ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Редуксин® Мет, РУ ЛП 002403-211117
2. Аметов А.С., Кривошеина А.А. Профилактика развития сахарного диабета 2 типа. Эндокринология: новости, мнения, обучение, 2017; 4:90-99
3. А.М. Мкртчян и соавт. Показатели вазорегуляторной функции эндотелия у больных МС на фоне терапии Редуксином. Эффективная фармакология в эндокринологии, 2008; 4:18-24
4. Давид И.И. и соавт. Роль нейротрансмиттеров в регуляции энергетического гомеостаза и возможности медикаментозной коррекции его нарушений при ожирении. Ожирение и метаболизм, 2016; 13(1):8-15
5. Аметов А.С. Эффективное лечение ожирения-путь борьбы с Diabetes mellipidus. Эффективная фармакология. Эндокринология, 2013; 5:7-11

ООО «ПРОМЕД ДМ»
129090, Россия, г. Москва,
Проспект Мира д.13, стр. 1, оф. 107/2.
Тел.: + 7 (495) 640-25-28; Факс: + 7 (495) 640-25-27

РЕКЛАМА
PROMED

у мужчин с ожирением значимо увеличиваются общее количество сперматозоидов и процент сперматозоидов с нормальной морфологией [25]. Многие центры репродукции имеют протокол инициирования терапии ВРТ; однако не существует рекомендаций, основанных на фактических данных, относительно лечения бесплодия в случаях избыточной массы тела и ожирения. Снижение массы тела даже на 5% клинически значимо и приводит к улучшению биохимических показателей: снижению базального уровня инсулина и биодоступной фракции андрогенов, увеличению уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ; секс-стероид-связывающий глобулин), что позволяет в течение 6 мес. добиться восстановления овуляции у 55–80% пациенток [26]. При выраженном ожирении приемлемым параметром снижения массы тела на этапе прегравидарной подготовки являются 10% от исходной массы тела.

Программа снижения веса у женщин с ожирением на прегравидарном этапе может включать в себя изменения в характере питания, физической активности, поведенческую терапию, фармакотерапию, а также бариатрическую хирургию при необходимости.

Питание должно включать все основные группы пищевых продуктов. Одним из важнейших направлений диетотерапии является оптимизация жирнокислотного состава рациона питания. Универсальным компонентом программ по снижению веса является мониторинг съеденной пищи в виде пищевого дневника, в котором также отмечается ежедневная физическая активность. Физическая активность подразумевает любую работу, совершаемую скелетными мышцами и приводящую к затрате энергии сверх уровня, характерного для состояния покоя. Интенсивность и тип нагрузки зависят от состояния пациента, наличия осложнений и подбираются индивидуально. Однако во многих исследованиях отмечается низкая приверженность пациентов диетотерапии и рекомендациям по изменению образа жизни. Применение медикаментозной терапии облегчает соблюдение рекомендаций по питанию и способствует более быстрому и интенсивному снижению массы тела, а также помогает удержать достигнутые результаты и предотвратить развитие рецидива [24]. В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы следующие препараты для лечения ожирения:

1. Препараты периферического действия, влияющие на способность организма усваивать из пищи определенные питательные вещества (на основе орлистата).
2. Препараты центрального действия, влияющие на пищевое поведение человека, ускоряющие и продлевающие чувство насыщения и оптимизирующие термogenesis (на основе сибутрамина).
3. Препараты, которые регулируют аппетит с помощью усиления чувства наполнения желудка и насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи, — аналоги человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (на основе лираглутида).

Коррекция веса при наличии нарушений репродуктивной функции должна проводиться с учетом изложенных выше особенностей патогенеза, т. е. влиять как на липотоксичность, так и на инсулинорезистентность. Поэтому патогенетически обоснованным является использование сибутрамина, который, ингибируя обратный нейрональный

захват серотонина и норадреналина, оказывает влияние на обе стороны энергетического баланса: на поступление и расход энергии, способствует изменению пищевого поведения, повышает активность центральных серотониновых 5-НТ-рецепторов и адренорецепторов, что приводит к увеличению чувства насыщения и снижению потребности в пище, а также увеличению термопродукции. Крайне важно, что снижение массы тела сопровождается увеличением концентрации в сыворотке крови ЛПВП и понижением количества триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП и мочевой кислоты. В результате пациенты, принимающие сибутрамин, легче и быстрее теряют лишние килограммы. В России зарегистрирован и рекомендован к применению лекарственный препарат Редуксин® (сибутрамин + микрокристаллическая целлюлоза), эффективность и безопасность которого оценивались в целом ряде исследований, а также в масштабных всероссийских наблюдательных неинтервенционных программах мониторинга безопасности снижения веса при терапии больных с алиментарным ожирением в клинической практике «ВЕСНА» и «ПРИМАВЕРА». Это крупнейшие исследования из всех наблюдательных исследований, проводившихся в России. В программах участвовало более 3300 специалистов, количество наблюдаемых пациентов превысило 130 тыс. человек.

В гинекологической практике важность снижения массы тела до беременности была подтверждена в исследовании, сравнивающем исходы беременности у женщин с метаболическим синдромом, которым на этапе подготовки к беременности не проводилась или проводилась коррекция массы тела с применением препарата Редуксин® [27]. В группе, принимавшей Редуксин®, отмечено снижение массы тела у пациенток на этапе подготовки к беременности на 3–15 кг. На гестационном этапе выявлено статистически значимое снижение частоты преэклампсии в 2 раза (с 63,3 до 32,0%), плацентарной недостаточности — в 1,5 раза (с 54,3 до 36,1%) в сравнении с аналогичными показателями экспериментальной группы. Таким образом, выявлено, что терапия, направленная на регуляцию пищевого поведения и снижение массы тела у пациенток с метаболическим синдромом, с применением препарата Редуксин® способствует улучшению исходов родов для матери и плода.

В случае наличия у готовящейся к беременности пациентки сочетания ожирения с предиабетическими стадиями нарушений углеводного обмена целесообразно использовать комбинацию сибутрамина с метформином с целью более эффективной коррекции веса и метаболических нарушений. В нашей стране за последние годы проведено несколько исследований, оценивающих влияние медикаментозной терапии ожирения на показатели фертильности. Одно из исследований оценивало влияние комбинации сибутрамин/метформин (Редуксин®Мет) на уровень антимюллерова гормона (АМГ) в терапии СПКЯ у женщин с метаболическим синдромом [28]. При применении данной комбинации отмечено, по сравнению с группой, получающей монотерапию метформином по 850 мг 2 р./сут., и группой изменения образа жизни, уменьшение ИМТ на 8,4% против 5,8 и 6% соответственно, снижение уровня АМГ на 39% в сравнении с 15% и отсутствием результата соответственно. Это позволяет сделать вывод о том, что данная терапия более эффективно, чем монотерапия метформином, уменьшает овуляторную дисфункцию и увеличивает шансы таких пациенток на успешное наступление беременности. Другое недавнее исследование оценивало влияние

терапии ожирения на менструальную функцию [29]. Лечение сибутрамином в комбинации с метформинном в течение 6 мес. приводило к снижению ИМТ в среднем на 3,6 кг/м², уменьшению окружности талии на 11,1 см, снижению уровня гликемии натощак, инсулина, лептина и повышению уровня грелина, а также к нормализации менструального цикла у пациенток с олигоменореей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Четко установлена связь между высоким ИМТ и репродуктивными осложнениями, такими как дисфункция яичников, нарушения менструального цикла, снижение частоты наступления спонтанных беременностей и снижение эффективности лечения бесплодия различными методами (стимуляция овуляции, ВРТ), увеличение риска осложнений после наступления беременности, таких как гестационный СД, преждевременные роды, гестационная гипертензия, повышение риска врожденных аномалий плода, макросомии, мертворождения. Снижение массы тела у женщин с избыточной массой тела или ожирением является обязательным на этапе прегравидарной подготовки как эффективная мера для восстановления цикличности овуляции, нормализации функции яичников, менструальной функции и, следовательно, для повышения фертильности и улучшения исходов беременности. В связи с этим пациентки с избыточным весом и ожирением должны быть проинформированы о важности снижения веса до беременности, им должна быть рекомендована комплексная программа похудения. Применение лекарственных препаратов для терапии ожирения не только способствует повышению эффективности снижения массы тела, но и влияет на патогенетические триггерные факторы, такие как липотоксичность и инсулинорезистентность. Комбинированный препарат Редуксин®Мет на основе метформина и сибутрамина позволяет эффективно управлять данными патологическими состояниями.

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2017. С. 36–37 [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchia naselenia RF v 2016 godu: Gosudarstvennyy doklad. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka. 2017. S. 36–37 (in Russian)].
2. Giviziez C., Sanchez E., Approbato M. et al. Obesity and anovulatory infertility: A review // JBRA Assist. Reprod. 2016. Vol. 20(4). P. 240–245. DOI:10.5935/1518-0557.20160046.
3. Fedorcák P., Storeng R., Dale P.O. et al. Obesity is associated with early pregnancy loss after IVF or ICSI // Acta Obstet Gynecol Scand. 2000. Vol. 79 (1). P. 43–48.
4. Raatikainen K., Heiskanen N., Heinonen S. Transition from overweight to obesity worsens pregnancy outcome in a BMI dependant manner // Obesity. 2006. Vol. 14. P. 165–171.
5. Aune D., Saugstad O.D., Henriksen T., Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis // JAMA. 2014. Vol. 311. P. 1536.
6. Rogers J., Mitchell G.W. The relation of obesity to menstrual disturbances // N. Engl. J. Med. 1952. Vol. 247. P. 53–56.
7. Андреева Е.Н., Григорян О.Р. Ожирение и репродуктивная функция // Трудный пациент. 2011 [Andreeva E.N., Grigoryan O.R. Ozhirenie i reproductivnaya funkciya // Trudnyy pacient. 2011 (in Russian)]. [Электронный ресурс]. URL: <http://t-pacient.ru/articles/6692/> (дата обращения: 28.09.2018).
8. Jungheim E.S., Travieso J.L., Carson K.R., Moley K.H. Obesity and reproductive functions // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. 2012. Vol. 39. P. 479–493.
9. Pasquali R., Pelusi C., Genghini S. et al. Obesity and reproductive disorders in women // Hum. Reprod. Update. 2003. Vol. 4. P. 359–372.
10. Linne Y. Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy // Obes. Rev. 2004. Vol. 5. P. 137–143.
11. Bellver J., Melo M.A., Bosch E. et al. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium // Fertil. Steril. 2007. Vol. 88. P. 446–451.
12. Luke B., Brown M.B., Stern J.E. et al. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates // Hum. Reprod. 2011. Vol. 26. P. 245–252.
13. Metwally M., Li T.C., Ledger W.L. The impact of obesity on female reproductive function // Obes. Rev. 2007. Vol. 8. P. 515–523.
14. Grenman S., Rönnemaa T., Irjala K. Sex steroid, gonadotropin, cortisol, and prolactin levels in healthy, massively obese women: correlation with abdominal fat cell size and effect of weight reduction // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986. Vol. 63. P. 1257–1261.
15. Poretsky L., Grigorescu F., Seibel M. et al. Distribution and characterization of insulin and insulin-like growth factor 1 receptors in normal human ovary // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985. Vol. 61. P. 728–734.
16. Андреева Е.Н., Карпова Е.А., Шмелева О.О. и др. Влияние инсулина на функцию яичников // Проблемы репродукции. 2005. № 4. С. 27–34 [Andreeva E.N., Karpova E.A., Shmeleva O.O. i dr. Vliyanie insulina na funkciu yaichnikov // Problemy reprodukcii. 2005. № 4. S. 27–34 (in Russian)].
17. Овсянникова Т.В., Демидова И.Ю., Глазкова О.И. Гонадотропная функция инсулина. Гиперандрогения и гиперинсулинемия // Проблемы репродукции. 1998. № 6. С. 5–8 [Ovsjannikova T.V., Demidova I.Ju., Glazkova O.I. Gonadotropnaja funkciya insulina. Giperandrogenija i giperinsulinemija // Problemy reprodukcii. 1998. № 6. S. 5–8 (in Russian)].
18. Wise L.A., Rothman K.J., Mikkelsen E.M. et al. An internet-based prospective study of body size and time-topregnancy // Hum. Reprod. 2010. Vol. 25. P. 253–264.
19. Rich-Edwards J.W., Goldman M.B., Willet W.C. et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulation disorders // Am. J. Obstet. Gynecol. 1994. Vol. 171. P. 171–177.
20. Van der Steeg J.W., Steures P., Eijkemans M.J. et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile ovulatory women // Hum Reprod. 2008. Vol. 23. P. 324–328.
21. Fedorcák P., Dale P.O., Storeng R. et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment // Hum. Reprod. 2004. Vol. 19. P. 2523–2528.
22. Clark A.M., Thornley B., Tomlinson L. et al. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment // Hum. Reprod. 1998. Vol. 13. P. 1502–1505.
23. Courtney Scott and al. No global consensus: a cross-sectional survey of maternal weight policies // BMC Pregnancy Childbirth. 2014. Vol. 14. P. 167.
24. Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В., Войцов С.А. Борьба с ожирением: «золотой стандарт» и новые горизонты // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. № 12(4). С. 450–458 [Drapkina O.M., Dubolazova Ju.V., Vojcov S.A. Bor'ba s ozhireniem: «zlotoj standart» i novye gorizonty // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2016. № 12(4). S. 450–458 (in Russian)].
25. Håkonsen L.B., Thulstrup A.M., Aggerholm A.S. et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men // Reprod. Health. 2011. Vol. 8. P. 24.
26. Чеботникова Т.В., Бутрова С.А., Мельниченко Г.А. Контроль массы тела — ключ к успеху лечения больных с синдромом поликистозных яичников // Вестник репродуктивного здоровья. 2007. № 1. С. 7–18 [Chebotnikova T.V., Butrova S.A., Mel'nichenko G.A. Kontrol' massy tela — kljuch k uspehu lechenija bol'nyh s sindromom polikistoznyh jaichnikov // Vestnik reproduktivnogo zdorov'ja. 2007. № 1. S. 7–18 (in Russian)].
27. Савельева И.В., Баринов С.В. Снижение веса как необходимый этап прегравидарной подготовки для улучшения гестационных исходов у больных с метаболическим синдромом // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2015. № 4. С. 63–66 [Savel'yeva I.V., Barinov S.V. Cnizheniye vesa kak neobkhodimyy etap pregravidarnoy podgotovki dlya uluchsheniya gestatsionnykh iskhodov u bol'nykh s metabolicheskim sindromom // Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye. 2015. № 4. S. 63–66 (in Russian)].
28. Григорян О.Р., Андреева Е. Н. Ожирение и репродуктивная функция // Акушерство и гинекология. 2015. № 9. С. 14–19 [Grigoryan O.R., Andreeva E.N. Ozhirenie i reproductivnaya funkciya // Akusherstvo i ginekologiya. 2015. № 9. S. 14–19 (in Russian)].
29. Веджижева Э.Р., Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б. Лечение ожирения у больных с нарушениями менструальной функции // Медицинский алфавит. Современная гинекология. 2017. № 10. Т. 2. С. 58–62 [Vedzizheva E. R., Kuznetsova I. V., Uspenskaya Yu. B. Lecheniye ozhireniya u bol'nykh s narusheniyami menstrual'noy funktsii // Meditsinskiy alfavit. Sovremennaya ginekologiya. 2017. № 10. T. 2. S. 58–62 (in Russian)].

Роль заместительной терапии тестостероном при сахарном диабете 2 типа

Профессор Т.Ю. Демидова, Д.В. Скуридина

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Как показало масштабное российское эпидемиологическое исследование NATION, реальная численность пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа в РФ составляет не менее 8–9 млн человек (около 6% населения). Гипогонадизм у мужчин — это клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, а также нечувствительностью рецепторного аппарата к андрогенам. Было показано, что показатели тестостерона у мужчин с СД 2 типа ниже, чем у здоровых, в среднем на 2,5 нмоль/л, а распространенность гипогонадизма при СД 2 типа выше, чем в общей популяции, на 50%. Поэтому в настоящее время всем пациентам с СД 2 типа и ожирением рекомендуется определять уровень тестостерона и решать вопрос о назначении тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ), одним из современных препаратов для которой является гель Андрогель. Так как тестостерон принимает активное участие в регуляции жирового и углеводного обмена, остается актуальным вопрос и об улучшении параметров углеводного и жирового метаболизма на фоне ТЗТ у мужчин с СД 2 типа и подтвержденным гипогонадизмом.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, тестостерон, заместительная терапия, метаболический синдром, инсулинорезистентность, Андрогель.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Роль заместительной терапии тестостероном при сахарном диабете 2 типа // PMЖ. 2018. № 11(II). С. 110–115.

ABSTRACT

Role of testosterone replacement therapy in type 2 diabetes mellitus

T.Yu. Demidova, D.V. Skuridina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

As the large-scale Russian epidemiological study NATION has shown, the actual number of patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) in Russia is at least 8–9 million people (about 6% of the population). Hypogonadism in men is a clinical and biochemical syndrome associated with a low level of testosterone, as well as insensitivity of the receptor apparatus to androgens. It was shown that testosterone levels in men with DM2 are lower than in healthy people by an average of 2.5 nmol/L, and the prevalence of hypogonadism DM2 patients is higher than in the general population by 50%. Therefore, it is now recommended for all patients with DM2 and obesity to determine the level of testosterone and to decide on the appointment of testosterone replacement therapy (TRT), one of the modern representatives of which is gel Androgel. Since testosterone takes an active part in the regulation of fat and carbohydrate metabolism, the question of improving the parameters of carbohydrate and fat metabolism against the background of TRT in men with DM2 and confirmed hypogonadism remains topical.

Key words: type 2 diabetes, testosterone, substitution therapy, metabolic syndrome, insulin resistance, Androgel.

For citation: Demidova T.Yu., Skuridina D.V. Role of testosterone replacement therapy in type 2 diabetes mellitus // RMJ. 2018. № 11(II). P. 110–115.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 2 типа — нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественно инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее. Как показало масштабное российское эпидемиологическое исследование NATION, реальная численность пациентов с СД 2 типа в РФ составляет не менее 8–9 млн человек (около 6% населения). Гипогонадизм у мужчин — это клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, а также нечувствительностью рецепторного аппарата к андрогенам. Было показано, что показатели тестостерона у мужчин с СД 2 типа

ниже, чем у здоровых, в среднем на 2,5 нмоль/л, а распространенность гипогонадизма при СД 2 типа выше, чем в общей популяции, на 50% [1].

СД 2 типа в подавляющем большинстве случаев развивается у лиц среднего и пожилого возраста. В процессе старения физиологически снижается и уровень тестостерона, что может быть ассоциировано с развитием СД 2 типа [2, 3]. Установлено, что у мужчин с гипогонадизмом часто отмечается метаболический синдром, компонентами которого являются абдоминальное (висцеральное) ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность и нарушение углеводного обмена [4, 5]. При этом само по себе висцеральное ожирение, так часто сопутствующее пациентам с СД 2 типа,

может приводить к снижению уровня тестостерона [6]. Таким образом, на фоне уже имеющегося СД 2 типа нередко развивается гипогонадизм.

ЭТИОЛОГИЯ ГИПОГОНАДИЗМА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Различают первичный (гипергонадотропный) и вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм. Первичный обусловлен изменениями в яичках, а вторичный — нарушением гонадотропин-продуцирующей функции гипофиза. Для мужчин с СД 2 типа характерно развитие смешанного гипогонадизма, при котором нарушаются механизмы отрицательной обратной связи между выработкой тестостерона в яичках и гонадотропинов в гипофизе [1, 7]. У пациентов с СД 2 типа наблюдаются снижение пула клеток Лейдига и их чувствительности к гонадотропинам в яичках, ишемические тестикулярные изменения, уменьшение выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ), увеличение активности ароматазы жировой ткани. Таким образом, при СД 2 типа присутствуют компоненты как первичного, так и вторичного гипогонадизма [8]. Однако важно отметить, что гипогонадизм, развивающийся на фоне метаболических нарушений, потенциально обратим при их устранении, в отличие от истинно первичных и вторичных форм [9, 10].

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПОГОНАДИЗМА ПРИ СД 2 ТИПА

Гипогонадизм подтверждается при выявлении клинических симптомов, обусловленных дефицитом андрогенов в организме, в сочетании со стойким снижением уровня тестостерона (необходим как минимум двукратный анализ) [7, 11, 12]. Но клинические признаки гипогонадизма при СД 2 типа могут быть скрыты по причине физиологической фенотипической вариабельности. Частота возникновения большинства симптомов возрастает по мере снижения уровня тестостерона [7, 13]. Клиническими симптомами гипогонадизма могут быть: снижение либидо и эректильной функции, мужское бесплодие, гинекомастия, перепады настроения, повышенная утомляемость и раздражительность, нарушения сна, потеря жизненной энергии, приливы, снижение когнитивных способностей, переломы при небольшой травме вследствие остеопороза, уменьшение безжирового компонента массы тела и мышечной силы, висцеральное ожирение, метаболический синдром [1]. Безусловно, эти симптомы довольно неспецифичны, и большинством авторов рекомендуется ориентироваться на 3 основных признака: снижение либидо и сексуальной активности, снижение числа утренних эрекций и снижение адекватных эрекций [7, 14–16].

При этом необходимо исключить развитие данных симптомов по причине других сопутствующих заболеваний или приема лекарственных препаратов (например, неселективных бета-адреноблокаторов, антагонистов альдостерона) [7]. Сама по себе декомпенсация углеводного обмена в ряде случаев приводит к снижению уровня тестостерона [17]. Поэтому, решая вопрос о необходимости ТЗТ, следует проводить коррекцию противодиабетической терапии, направленную на достижение целевых показателей углеводного обмена. В то же время ряд зарубежных и отечественных исследований показывает, что коррекция дефицита тестостерона при СД позволяет быстрее достичь целевых уровней гликированного гемоглобина на фоне проведения стандартной терапии СД [18–21].

Следует помнить, что на фоне СД наряду с гипогонадизмом причинами нарушения половой функции могут являться нейропатия и васкулопатия, а снижение либидо может быть психогенным [22]. Таким образом, при диагностике гипогонадизма пациент с СД 2 типа должен быть обследован командой специалистов: эндокринологом, урологом, кардиологом, терапевтом и психологом [10, 22].

Лабораторная диагностика гипогонадизма включает в себя определение в крови уровня общего тестостерона, ЛГ, тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина. Пороговым значением, разделяющим нормальное состояние и потенциальный дефицит тестостерона, рекомендуется считать 12,1 нмоль/л для общего тестостерона в сыворотке крови [7]. При уровне общего тестостерона от 8 до 12 нмоль/л целесообразно определить уровень глобулина, связывающего половые стероиды, и альбумина сыворотки, с последующим расчетом уровня свободного тестостерона, нижняя граница нормы которого составляет 225–250 пмоль/л, но большинство авторов предлагают 243 пмоль/л. Определение сывороточного уровня ЛГ имеет значение для дифференциации первичной и вторичной форм гипогонадизма, а также выявления его субклинической формы [7]. Определение уровня пролактина и ТТГ в сыворотке крови необходимо, поскольку клиническая картина гиперпролактинемии и гипотиреоза может частично совпадать с проявлениями гипогонадизма при СД 2 типа [23, 24].

Физикальное обследование на момент диагностики и в динамике включает в себя оценку индекса массы тела, окружности талии, роста волос на теле, грудных желез и органов мошонки, размеров и консистенции яичек при помощи орхидометра или УЗИ, обследование полового члена и предстательной железы [7, 10].

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ТЕСТОСТЕРОНОМ

В настоящее время установлено, что низкий уровень тестостерона повышает риск смертности у мужчин с СД 2 типа [25, 26]. А на фоне ТЗТ у мужчин с гипогонадизмом и ожирением были показаны устойчивое снижение массы тела и уменьшение окружности талии за счет снижения количества висцеральной жировой ткани [27–32]. Данные крупных метаанализов свидетельствуют о достоверном уменьшении массы жировой ткани у пациентов с СД 2 типа на фоне коррекции дефицита тестостерона [33]. Как известно, нормализация массы тела при СД 2 типа является одной из главных терапевтических целей.

По данным A. Haider et al. и ряда других исследователей, ТЗТ у мужчин, имеющих гипогонадизм, предиабет и дислипидемию, улучшала показатели углеводного и липидного спектра крови, снижала инсулинорезистентность и висцеральное ожирение, что сопровождалось снижением сердечно-сосудистых рисков [34–37]. F. Strollo et al. показали, что восстановление уровня тестостерона до физиологического у пожилых мужчин с возрастным гипогонадизмом, имеющих ожирение и нарушение гликемии натощак, приводит к улучшению соматических и метаболических показателей [34]. Целый ряд исследований продемонстрировал улучшение компенсации СД 2 типа на фоне терапии препаратами тестостерона, что подтверждалось снижением уровня гликированного гемоглобина и показателей инсулинорезистентности [38–40]. Так, в исследовании TIMES

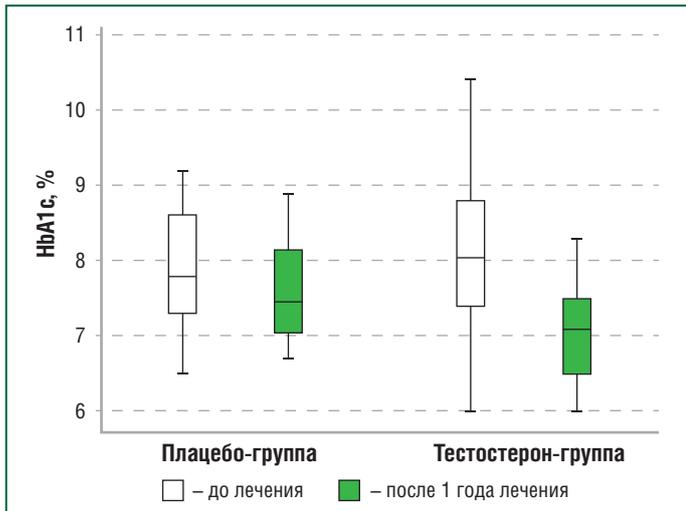


Рис. 1. Значения HbA1c у пациентов с ожирением, СД 2 типа и гипогонадизмом до и после 1 года ТЗТ или приема плацебо

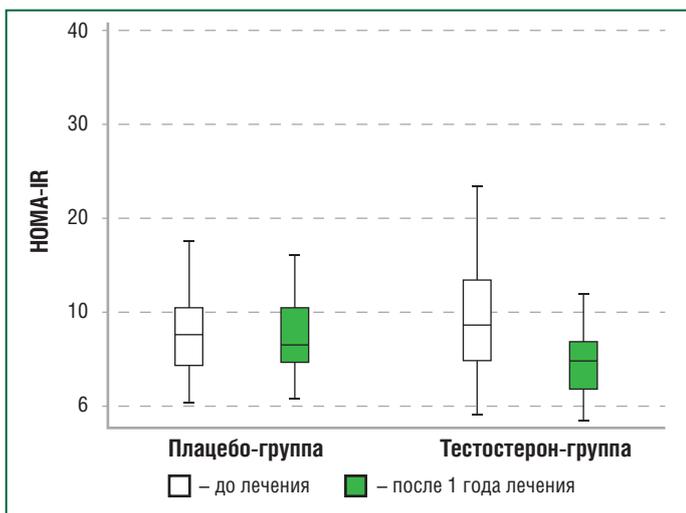


Рис. 2. HOMA-IR у пациентов с ожирением, СД 2 типа и гипогонадизмом до и после 1 года ТЗТ или приема плацебо

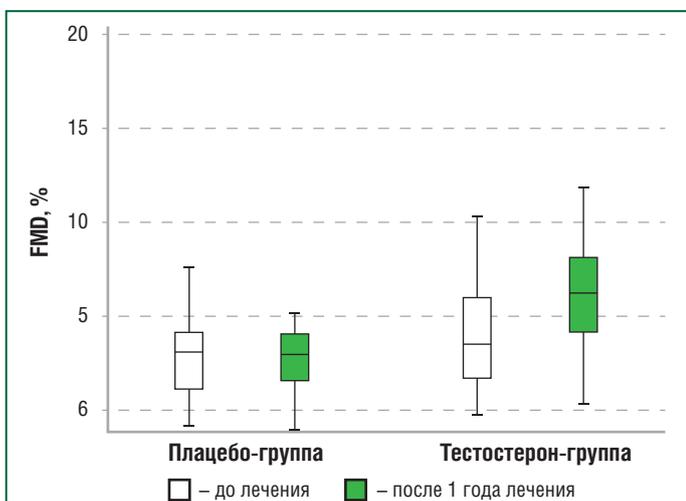


Рис. 3. FMD (поток-опосредованная дилатация) у пациентов с ожирением, СД 2 типа и гипогонадизмом до и после 1 года ТЗТ или приема плацебо

с использованием трансдермального геля тестостерона у 220 мужчин с гипогонадизмом и СД 2 типа и/или метаболическим синдромом в течение 12 мес. было показано снижение индекса HOMA-IR на 15,2% уже через 6 мес. К 9-му мес. наблюдения у пациентов с диабетом уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) был ниже в среднем на 0,46% по сравнению с таковым в группе плацебо. В группе пациентов с метаболическим синдромом ТЗТ привела к достоверно более выраженному снижению от исходных значений уровней общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), чем плацебо. При этом между группами не было зафиксировано значимых различий по частоте нежелательных явлений, большинство были легкими или умеренными. Таким образом, терапия короткодействующим тестостероном продемонстрировала благоприятные эффекты в отношении инсулинорезистентности и дислипидемии у пациентов с метаболическим синдромом и/или СД [40].

Метаанализ K.-J. Wang et al. 2014 г. включил 5 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных изучению показателей глюкозы, липидов и содержания жировой ткани. В исследованиях принимал участие всего 351 человек, а средняя продолжительность наблюдения составила 6,5 мес. Авторы продемонстрировали, что применение тестостерона приводило к снижению уровня глюкозы в плазме и инсулина сыворотки натощак, уровня HbA1c в среднем на 0,87%, триглицеридов — на 0,35%. Данный метаанализ показал, что ТЗТ может улучшать показатели гликемического контроля и снижать уровни триглицеридов у мужчин с гипогонадизмом и СД 2 типа [41].

По данным двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования 50 мужчин (40–70 лет с СД 2 типа, ожирением и гипогонадизмом), применение ундеканата тестостерона (по 1000 мг в/м каждые 10 нед.) через 12 мес. привело к снижению HOMA-IR на $4,64 \pm 4,25$ ($p < 0,001$), HbA1c — на $0,94 \pm 0,88\%$ ($p < 0,001$). В группе плацебо HOMA-IR снизился лишь на $0,52 \pm 2,07$, HbA1c — на $0,24 \pm 0,39\%$ (рис. 1, 2).

Кроме того, оценка эндотелия сосудов методом поток-опосредованной дилатации (FMD) показала увеличение FMD на $2,40 \pm 4,16\%$ ($p = 0,005$), что свидетельствовало об улучшении эндотелиальной функции на фоне ТЗТ (рис. 3) [42].

Но необходимо отметить, что применение инъекционных (масляных) форм тестостерона может приводить к супрафизиологическим пикам и резким колебаниям в настроении и либидо, а при СД увеличивает риск развития местных инфекционных осложнений. Кроме того, в отношении тестостерона ундеканата зарегистрированы единичные эпизоды тромбозов мелких ветвей легочной артерии непосредственно после инъекции [7].

Возвращаясь к положительным эффектам терапии тестостероном, важно отметить, что ТЗТ достоверно улучшает либидо, эректильную функцию и ответ на терапию ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа, которые часто применяются при лечении эректильной дисфункции на фоне СД [43, 44].

Таким образом, важная роль терапии тестостероном при СД 2 типа и необходимость ее своевременного назначения неоспоримы, однако необходимо оценить наличие противопоказаний и рассмотреть возможные варианты лечения, их преимущества и недостатки.

ТАКТИКА НАЗНАЧЕНИЯ ТЗТ у ПАЦИЕНТОВ с СД 2 типа

Безусловно, всем пациентам с СД 2 типа должна быть назначена комплексная терапия для достижения целевых показателей гликемии, артериального давления и липидного профиля. При выраженной декомпенсации углеводного обмена возможно транзитное снижение уровня тестостерона, поэтому необходима его повторная оценка после нормализации гликемии [17]. Однако в литературе не представлены четкие данные, демонстрирующие конкретный уровень HbA1c, при котором необходимо сначала приступить к коррекции углеводного обмена, и только при достижении целевого уровня этого показателя оценивать андрогенный статус мужчины и при необходимости проводить лечение гипогонадизма. По мнению ряда российских экспертов, у пациента с СД и гипогонадизмом (за исключением случаев гипергонадотропного гипогонадизма) при уровне гликированного гемоглобина более 8% следует сначала достичь нормализации углеводного обмена и индивидуальных целевых значений гликемии, а далее провести повторную диагностику гипогонадизма [1]. При значениях гликированного гемоглобина более 8%, как известно, требуются незамедлительная интенсификация лечения, назначение комбинированных противодиабетических препаратов, у многих обсуждается перевод на инсулинотерапию, что потребует подбора адекватных доз и режимов. Кроме того, при столь выраженной гипергликемии ухудшается функция многих органов-мишеней, могут стремительно прогрессировать осложнения на уровне сердца и почек, что также потребует первоочередного вмешательства [2].

При подтверждении гипогонадизма цели его лечения — восстановление нормального физиологического уровня тестостерона и облегчение клинических симптомов (улучшение качества жизни, самочувствия, сексуальной функции), более того, снижение жировой массы тела, улучшение показателей углеводного обмена [45]. Тактика лечения и выбор андрогенной терапии определяются формой заболевания, наличием факторов риска и планами пациента на рождение детей. При желании пациента иметь детей терапия тестостероном не рассматривается, и пациент должен быть направлен на репродуктивную реабилитацию к урологу-андрологу.

При отсутствии необходимости в сохранении репродуктивной функции ТЗТ при отсутствии противопоказаний считается безопасной и эффективной [10]. Перечень противопоказаний к терапии тестостероном (представленный в рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов):

- ♦ рак предстательной железы;
- ♦ рак грудной железы у мужчин;
- ♦ необходимость репродуктивной реабилитации;
- ♦ гематокрит >54%;
- ♦ тяжелая хроническая сердечная недостаточность класса IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

Существующие в мире препараты тестостерона различаются по способу введения и фармакокинетическим особенностям (табл. 1).

Подбор конкретного препарата должен осуществляться врачом и пациентом совместно. На этапе инициации терапии у пациентов с СД большинство авторов рекоменду-



Реклама

Андрогель®

тестостерон 50 мг

Контролируемая терапия дефицита тестостерона



АНДРОГЕЛЬ®. Краткая инструкция по медицинскому применению

Лекарственная форма: гель для наружного применения. **Активное вещество:** Тестостерон 50 мг. **Показания:** Заместительная терапия при недостаточности эндогенного тестостерона. **Противопоказания:** карцинома грудной железы, рак предстательной железы или подозрение на их наличие; при имеющейся гиперчувствительности к тестостерону или к другим компонентам препарата. Опыт применения препарата Андрогель® у женщин и детей отсутствует. **Способ применения и дозы:** рекомендованная доза составляет 5 г геля (т.е. 50 мг тестостерона), применяемого 1 раз в день. Гель наносится на чистую, сухую, неповрежденную кожу плеч, надплечий и/или живота. **Регистрационное удостоверение:** № ЛС-000869. Полная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения АНДРОГЕЛЬ®.

ООО «Безен Хелскеа РУС». Россия, 123022, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д.13. Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

 **BESINS**
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

Таблица 1. Используемые препараты тестостерона

Форма	Применение	Контроль тестостерона	Преимущества	Недостатки
Тестостерона ундеканат	Внутри по 2–6 капсул каждые 6 ч	В любое время	Всасывается через лимфатическую систему	Вариабельность уровня тестостерона; необходимость приема нескольких доз в течение дня с жирной пищей
Смесь эфиров тестостерона	В/м каждые 2–4 нед.	Через 2–4 нед. после инъекции	Средняя продолжительность действия	Вариабельность уровня тестостерона, возможны супрафизиологические пики тестостерона в первые дни после инъекции; у пациентов с СД – риск развития местных инфекционных осложнений при инъекциях масляных растворов
Тестостерона ундеканат	В/м каждые 10–14 нед.	Через 10–14 нед. после инъекции	Редкие инъекции; равновесная концентрация тестостерона после 3–5 инъекций	Препарат длительного действия; нельзя отменить быстро, риск супрафизиологических пиков тестостерона в течение 1–2 нед. после инъекции; у пациентов с СД – риск развития местных инфекционных осложнений при инъекциях масляных растворов
Трансдермальный тестостерон (гелевая форма)	Наносить на кожу 1 р./сут	Через 2–4 ч с момента нанесения геля	Равновесная концентрация тестостерона без колебаний; можно быстро отменить	Раздражение кожи в месте введения; потенциальный риск воздействия тестостерона на половых партнеров или детей при тесном контакте

ют отдать предпочтение препаратам короткого действия (трансдермальный гель, например, Андрогель), что позволяет при развитии любых нежелательных симптомов сразу же приостановить лечение. Кроме того, назначение короткодействующих препаратов тестостерона с подбором индивидуальной дозы может рассматриваться у пациентов с СД и в случае невозможности добиться целевых показателей гликемии, поскольку именно короткодействующие формы максимально позволяют сохранить циркадный физиологический ритм секреции тестостерона и тем самым свести к минимуму риск подавления гонадотропной функции гипофиза и сперматогенеза [1].

В период лечения рекомендуется осуществлять периодический контроль концентрации тестостерона в сыворотке крови с целью минимизации побочных эффектов, связанных с лечением. Данных об определении целевого уровня сывороточного тестостерона на фоне ТЗТ пока недостаточно. Эксперты рекомендуют восстанавливать уровень тестостерона до средненормальных значений, что, как правило, бывает достаточным для нивелирования различных клинических проявлений андрогенного дефицита [7]. При этом следует избегать супрафизиологических значений тестостерона в крови, особенно у людей пожилого и старческого возраста с сопутствующей патологией. Оптимальная схема мониторинга сывороточного уровня тестостерона зависит от используемой лекарственной формы [10].

Важно отметить, что пожилой возраст пациента не является противопоказанием к началу терапии препаратами тестостерона, и лечение может проводиться пожизненно [1]. Терапия тестостероном сама по себе не повышает риск развития рака предстательной железы и рака грудной железы [46, 47]. Кроме того, в настоящее время отсутствуют и доказательства того, что препараты тестостерона увеличивают риск доброка-

чественной гиперплазии простаты и/или способствуют ухудшению нарушенного мочеиспускания [27]. По данным G. Corona et al., метаанализ плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований эффектов тестостерона в отношении сердечно-сосудистой системы с участием почти 5500 пациентов не выявил увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на фоне терапии тестостероном [48]. Другой метаанализ (Fernández-Balsells M.M. et al.) показал более высокую частоту высокого гематокрита на фоне лечения тестостероном, но без каких-либо клинически неблагоприятных событий [49]. Наблюдательное исследование RHYME (Реестр гипогонадизма у мужчин), проведенное в 6 европейских странах у мужчин с гипогонадизмом в течение 2 лет, показало, что риск кардиоваскулярных событий у пациентов на фоне ТЗТ не превышал таковой у пациентов, не получавших лечение [50]. При этом пациенты с эритроцитозом и тяжелой сердечной недостаточностью (СН) (класс III–IV по NYHA) относятся к группе крайне высокого риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, поэтому терапия препаратами тестостерона у них может быть инициирована только после разрешения застойной СН [7].

Пациенты с СД 2 типа в подавляющем большинстве случаев имеют крайне высокий сердечно-сосудистый риск, особенно лица пожилого и старческого возраста. Поэтому ряд экспертов рекомендует отдавать предпочтение препаратам именно короткого действия перед препаратами длительного [1].

Мониторинг при ТЗТ у пациентов с СД 2 типа

Контрольное обследование пациентов после назначения тестостерона осуществляется каждые 3 мес. в течение 1-го года, далее — ежегодно (табл. 2).

Таблица 2. Мониторинг безопасности тестостеронзаместительной терапии

Показатели	Исходно	3–6 мес.	12 мес.	Последующий периодический скрининг
Тестостерон	*	*	*	6–12 мес.
ЛГ	*			
Гематокрит/гемоглобин	*	*	*	6–12 мес.
ПСА	*	*	*	6–12 мес.
ПРИ	*	*	*	12 мес.

* – необходимость мониторинга данного показателя

Рекомендуются контроль уровня тестостерона, показателей гематокрита/гемоглобина, уровня простатического специфического антигена (ПСА) и проведение пальцевого ректального исследования (ПРИ) [1].

Для оценки клинических симптомов и качества жизни в динамике, а также для мониторинга эффективности проводимого лечения могут использоваться опросники симптомов дефицита андрогенов (например, AMS) [7, 10]. Как правило, улучшение либидо может возникать уже через 3 нед. лечения, стойкий эффект (или фаза плато) достигается обычно на 6-й нед. Для положительной динамики эректильной и эякуляторной функции может потребоваться до полугода, мышечной силы и имеющегося остеопороза — до 1 года. Показатели углеводного обмена улучшаются в период от 3 до 12 мес. [27].

При возникновении эритроцитоза (повышение гематокрита >54%) следует проводить коррекцию терапии [1, 7]. Предварительно необходимо убедиться в достаточном потреблении жидкости пациентом. В случаях использования трансдермальной формы тестостерона снижение дозы препарата, как правило, бывает достаточным, а при использовании инъекционных форм возможна их замена на трансдермальную форму либо отмена с дальнейшей оценкой гематокрита через 3 мес., за которые обычно происходит их нормализация [1, 7].

При обнаружении новых пальпируемых образований в простате при ПРИ или при повышении уровня ПСА на 1,4 нг/мл и более от исходного значения необходимо применять дополнительные методы исследования предстательной железы (УЗИ, биопсия) [1, 7]. При отрицательных результатах биопсии в отношении злокачественного процесса терапию тестостероном можно продолжить.

При отсутствии макрососудистых осложнений проведение ЭКГ и консультация кардиолога показаны, как и всем пациентам с СД 2 типа, не реже 1 раза в год. При уже имеющихся ССЗ пациенты должны быть обследованы кардиологом до начала лечения, а на протяжении всего периода ТЗТ необходим тщательный мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы [1, 7]. В то же время в нескольких десятках исследований представляются убедительные доказательные данные, свидетельствующие в пользу увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений и атеросклероза при снижении уровня тестостерона, а также в пользу снижения сердечно-сосудистого риска на фоне ТЗТ [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У мужчин с гипогонадизмом ТЗТ оказывает благоприятное влияние на снижение жировой массы тела, улучшает гликемический и липидный профиль. Однако не следует рассматривать назначение тестостерона как основное средство лечения СД и ССЗ. Успешная нормализация массы тела в сочетании с оптимизацией гликемического контроля — это первостепенный подход с целью нормализации уровня тестостерона у пациентов с СД 2 типа и ожирением. К сожалению, не всегда такой подход оказывается достаточным, и в настоящее время нет убедительных данных о возможности полного восстановления уровня тестостерона даже на фоне нормализации массы тела и гликемии. Таким образом, андрогенная терапия, одним из современных препаратов для которой является гель Андрогель, при отсутствии противопоказаний абсолютно рекомендована пациентам с СД 2 типа и подтвержденным гипогонадизмом.

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом // Ожирение и метаболизм. 2017. Т. 14, № 4. С. 87 [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Shestakova M.V. et al. Rekomendacii po diagnostike i lecheniyu deficita testosterona (gipogonadizma) u muzhchin s zaharnym diabetom // Ozhreniye i metabolizm. 2017. T. 14, № 4. S. 87 (in Russian)].
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2017. Т. 20, № 1S. С. 1–121 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. et al. Algoritmy specializirovannoy medicinskoj pomoshchi bol'nym zaharnym diabetom // Saharnyy diabet. 2017. T. 20, № 1S. S. 1–121 (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM20171S8.
3. Trinick T.R., Feneley M.R., Welford H., Carruthers M. International web survey shows high prevalence of symptomatic testosterone deficiency in men // The Aging Male. 2010. Vol. 14 (1). P. 10–15. DOI: 10.3109/13685538.2010.511325.
4. Tan W.S., Ng C.J., Khoo E.-M. et al. The triad of erectile dysfunction, testosterone deficiency syndrome and metabolic syndrome: findings from a multi-ethnic Asian men study (The Subang Men's Health Study) // The Aging Male. 2011. Vol. 14 (4). P. 231–236. DOI: 10.3109/13685538.2011.597463.
5. Tsujimura A., Miyagawa Y., Takezawa K. et al. Is Low Testosterone Concentration a Risk Factor for Metabolic Syndrome in Healthy Middle-aged Men? // Urology. 2013. Vol. 82 (4). P. 814–819. DOI: 10.1016/j.urol.2013.06.023.
6. Antonio L., Wu F.C.W., O'Neill T.W. et al. Associations Between Sex Steroids and the Development of Metabolic Syndrome: A Longitudinal Study in European Men // J. Clin. Endocr. Metab. 2015. Vol. 100 (4). P. 1396–1404. DOI: 10.1210/jc.2014–4184.
7. Bhasin S., Brito J.P., Cunningham G.R. et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrinesociety clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2018. Vol. 103. P. 1–30.
8. Kumar M., Dutta D., Anne B. et al. Testosterone levels and type 2 diabetes in men: current knowledge and clinical implications // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2014. Vol. 481. DOI: 10.2147/dmso.s50777.
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. Проект // Проблемы эндокринологии. 2015. Т. 61, № 5. С. 60–71 [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Rozhivanov R.V., Kurbatov D.G. Rekomendacii po diagnostike i lecheniyu deficita testosterona (gipogonadizma) u muzhchin. Proekt // Problemy ehndokrinologii. 2015. T. 61, № 5. S. 60–71 (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl201561560–71.
10. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин // Проблемы эндокринологии. 2016. Т. 62, № 6. С. 78–80 [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Rozhivanov R.V., Kurbatov D.G. Rekomendacii po diagnostike i lecheniyu deficita testosterona (gipogonadizma) u muzhchin // Problemy ehndokrinologii. 2016. T. 62, № 6. S. 78–80 (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl201662678–80.
11. Rosner W., Vesper H. Toward Excellence in Testosterone Testing: A Consensus Statement // J. Clin. Endocr. Metab. 2010. Vol. 95 (10). P. 4542–4548. DOI: 10.1210/jc.2010–1314.
12. Bhasin S., Pencina M., Jasuja G.K. et al. Reference Ranges for Testosterone in Men Generated Using Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry in a Community-Based Sample of Healthy Nonobese Young Men in the Framingham Heart Study and Applied to Three Geographically Distinct Cohorts // J. Clin. Endocr. Metab. 2011. Vol. 96 (8). P. 2430–2439. DOI: 10.1210/jc.2010–3012.
13. Zitzmann M., Faber S., Nieschlag E. Association of Specific Symptoms and Metabolic Risks with Serum Testosterone in Older Men // J. Clin. Endocr. Metab. 2006. Vol. 91 (11). P. 4335–4343. DOI: 10.1210/jc.2006–0401.
14. Wu F.C.W., Tajar A., Beynon J.M. et al. Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363 (2). P. 123–135. DOI: 10.1056/NEJMoa0911101.
15. Lejeune H., Huyghe É., Droupy S. Diminution du désir sexuel et déficit en testosterone chez l'homme // Prog. Urol. 2013. Vol. 23 (9). P. 621–628. DOI: 10.1016/j.purol.2013.01.019.
16. Lunenfeld B., Arver S., Moncada I. et al. How to help the aging male? Current approaches to hypogonadism in primary care // The Aging Male. 2012. Vol. 15 (4). P. 187–197. DOI: 10.3109/13685538.2012.729110.
17. Ho C.-H., Jaw F.-S., Wu C.-C. et al. The Prevalence and the Risk Factors of Testosterone Deficiency in Newly Diagnosed and Previously Known Type 2 Diabetic Men // The Journal of Sexual Medicine. 2015. Vol. 12 (2). P. 389–397. DOI: 10.1111/jsm.12777.
18. Heufelder A.E., Saad F., Bunck M.C., Gooren L. Fifty-two — Week Treatment With Diet and Exercise Plus Transdermal Testosterone Reverses the Metabolic Syndrome and Improves Glycemic Control in Men With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes and Subnormal Plasma Testosterone // Journal of Andrology. 2009. Vol. 30 (6). P. 726–733.
19. Тестостерон — от сексуальности к метаболическому контролю / под ред. Когана М.И., Воробьева С.В., Хрипуна И.А. и др. Ростов-на-Дону: Феникс. 2017. 239 с. [Testosteron — ot seksual'nosti k metabolicheskomu kontrolju / pod red. Kogana M.I., Vorob'eva S.V., Hripuna I.A. et al. Rostov-na-Donu: Feniks. 2017. 239 s. (in Russian)].
20. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) // Lancet. 1998. Vol. 352 (9131). P. 837–853.
21. Francomano D., Iacocca A., Bruzziches R. et al. Effects of 5-year treatment with testosterone undecanoate on lower urinary tract symptoms in obese men with hypogonadism and metabolic syndrome // Urology. 2014. Vol. 83 (1). P. 167–174.

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

Синдром множественных эндокринных неоплазий 2 типа

Профессор Т.Ю. Демидова, Ю.С. Кишкович

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Синдром множественных эндокринных неоплазий 2 типа (синдром множественных эндокринных опухолей, МЭН 2) объединяет группу заболеваний, характеризующихся развитием опухоли и/или гиперплазии (диффузные, узелковые) клеток нейроэктодермального происхождения в двух эндокринных органах и более. Сочетание медуллярного рака щитовидной железы, феохромоцитомы и поражения околощитовидных желез относят к синдрому МЭН 2А (синдрому Сиппла). Сочетание медуллярного рака щитовидной железы, феохромоцитомы и множественных ганглионейром слизистой оболочки ЖКТ относят к синдрому МЭН 2В (синдрому Горлина). Для доказательства того, что у родственников имеется семейная форма медуллярного рака щитовидной железы, необходимо подтвердить отсутствие в семье феохромоцитомы или первичного гиперпаратиреоза в двух или более поколениях. При заболеваемости только в одном поколении необходима настороженность в отношении риска развития феохромоцитомы (МЭН 2А). Большинство авторов отмечают при МЭН 2А изменения по типу рекомбинации в хромосоме 10, в участке, расположенном около центromеры в области локуса 10q11.2. Этот участок содержит RET-протоонкоген, поэтому все спорадические наблюдения медуллярного рака щитовидной железы должны быть проверены на RET-мутацию. В обзоре рассматриваются классификация, методы диагностики и лечения указанной патологии, приводится клинический пример пациентки с данным заболеванием.

Ключевые слова: синдром множественных эндокринных неоплазий 2 типа, синдром Сиппла, синдром Горлина, медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитома, гиперпаратиреоз, RET-мутация.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С. Синдром множественных эндокринных неоплазий 2 типа // РМЖ. 2018. № 11(II). С. 116–121.

ABSTRACT

Multiple endocrine neoplasia syndrome type 2

T.Yu. Demidova, Yu.S. Kishkovich

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Multiple endocrine neoplasia syndrome type 2 (multiple endocrine tumors syndrome, MEN 2) combines a group of diseases characterized by the development of a tumor and/or hyperplasia (diffuse, nodular) of the cells of neuroectodermal origin in two endocrine organs and more. The combination of medullary thyroid cancer, pheochromocytoma and lesions of the parathyroid glands is referred to MEN 2A (Sipple syndrome). The combination of medullary thyroid cancer, pheochromocytoma and multiple ganglioniomas of the mucous membrane of the gastrointestinal tract is referred to MEN 2B (Gorlin syndrome). To prove that relatives have a family form of medullary thyroid cancer, it is necessary to confirm the absence of a pheochromocytoma or primary hyperparathyroidism in two or more generations of the family. With the incidence in only one generation, caution is needed regarding the risk of developing pheochromocytoma (MEN 2A). In MEN 2A, most authors note the changes in the type of recombination in chromosome 10, in a region located near the centromere in the locus region of 10q11.2. This part contains the RET proto-oncogene, so all sporadic observations of medullary thyroid cancer should be checked for a RET mutation. The review deals with the classification, description of the diagnosis and treatment of this pathology, and gives an example of a clinical case of this disease.

Key words: multiple endocrine neoplasia syndrome type 2, Sipple syndrome, Gorlin syndrome, medullary thyroid cancer, pheochromocytoma, hyperparathyroidism, RET mutation.

For citation: Demidova T.Yu., Kishkovich Yu.S. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 2 // RMJ. 2018. № 11(II). P. 116–121.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром множественных эндокринных неоплазий 2 типа (синдром множественных эндокринных опухолей, МЭН 2) объединяет группу заболеваний, характеризующихся развитием опухоли и/или гиперплазии (диффузные, узелковые) клеток нейроэктодермального происхождения в двух эндокринных органах и более.

Постоянный признак при синдроме МЭН 2 — медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) обнаруживают в 97–100% наблюдений [1]. Исходя из клинических проявлений, синдром МЭН 2 классифицируют на 3 подтипа: наследственный МРЩЖ, МЭН 2А (синдром Сиппла), МЭН 2В (синдром Горлина) [3]. Сочетание МРЩЖ, феохромоцитомы и поражения околощитовидных желез

относят к синдрому МЭН 2А (синдрому Сиппла) [1]. Выделяют МЭН 2А с кожным амилоидозом и МЭН 2А с болезнью Гиршпрунга [2]. Сочетание МРЩЖ, феохромоцитомы и множественных ганглионейром слизистой оболочки ЖКТ относят к синдрому МЭН 2В (синдрому Горлина). МЭН 2В — наиболее редкая и агрессивная форма МЭН 2, на долю которой приходится примерно 5% от всех случаев заболевания [3]. Семейная форма МРЩЖ — клинический вариант МЭН 2А, при котором манифестирует только МРЩЖ. Для доказательства того, что у родственников имеется семейная форма МРЩЖ, необходимо подтвердить отсутствие в семье феохромоцитомы или первичного гиперпаратиреоза в двух или более поколениях. При заболеваемости только в одном поколении необходима настороженность в отношении риска развития феохромоцитомы (МЭН 2А) [5].

Эпидемиология

Заболевание диагностируется редко, поражает мужчин и женщин с одинаковой частотой и имеет аутосомно-доминантный тип наследования. В настоящее время описано всего около 1000 семейных линий МЭН 2, спорадические варианты практически не встречаются [2].

ПАТОГЕНЕЗ

Семейная природа заболевания обусловлена аутосомно-доминантным типом наследования с высокой генной пенетрантностью. Большинство авторов отмечают при МЭН 2А изменения по типу рекомбинации в хромосоме 10, в участке, расположенном около центromеры, в области локуса 10q11.2. Этот участок содержит RET-протоонкоген, кодирующий клеточно-поверхностный гликопротеин, относящийся к классу рецепторов тирозинкиназы и играющий роль в развитии ганглионарной пластинки и ее производных. Парафолликулярные клетки (С-клетки) эмбриологически происходят из первичной невральнoй ткани. Медуллярная часть надпочечников — область развития феохромоцитомы у пациентов с синдромами МЭН 2 также происходит из первичной невральнoй ткани и имеет нейроклеточную характеристику [1].

Скрининг, генетические исследования

Все спорадические наблюдения МРЩЖ должны быть проверены на RET-мутацию. Необходимо проанализировать экзоны 10, 11, 13, 14, 15 и 16. Особенно важно исследовать экзоны 13, 14 и 15, т. к. мутации в этих экзонах — наиболее вероятная причина МРЩЖ с низкой пенетрантностью феохромоцитомы. Если диагностика и в этом случае отрицательна, то должны быть исследованы оставшиеся 15 экзонов RET. Критерии диагноза семейной изолированной формы МРЩЖ: более 10 родственников в пределах одной семьи, частое поражение большинства больных в семье старше 50 лет, успешные результаты лечения (особенно в старшей возрастной группе). Ошибочное заключение о наличии изолированного семейного МРЩЖ вместо адекватного подозрения на синдром МЭН 2 опасно из-за отсутствия настороженности в отношении феохромоцитомы. Неактивные мутации гена RET ответственны более чем за половину наблюдений семейного варианта болезни Гиршпрунга. Редкое сочетание МЭН 2А и болезни Гиршпрунга возникает при мутациях кодонов 609,

618 и 620. Кроме того, болезнь Гиршпрунга может возникнуть при мутации в участках экзона 10, характерных для семейного изолированного МРЩЖ. Всем детям с болезнью Гиршпрунга показано исследование терминальной мутации кодонов 609, 618 и 620 RET. Дети с ганглионейроматозом кишки должны быть обследованы на мутацию кодона 918 подобно возникновению данной мутации при МЭН 2В [1].

Клиническая картина

Часто заболевание начинается с проявлений МРЩЖ. Как и при спорадических формах, он развивается из парафолликулярных или С-клеток, но очень часто проявляется уже в детском и даже младенческом возрасте (при МЭН 2В), формируется на фоне гиперплазии С-клеток и часто бывает мультифокальным. Заболевание в течение нескольких лет может протекать латентно и выявляться случайно в виде пальпируемого узла в щитовидной железе, но к этому сроку многие пациенты уже имеют метастазы опухоли в шейных и медиастинальных лимфоузлах, легких, печени или костях. Опухоль выделяет в кровь большое количество кальцитонина, что позволяет легко ее диагностировать. В сомнительных случаях используется проба со стимуляцией пентагастрином. Высокий уровень кальцитонина, как правило, не имеет клинических проявлений. Клетки МРЩЖ, кроме кальцитонина, могут секретировать кортикотропин (самый частый вариант полигормональной продукции), серотонин, вазоактивный кишечный полипептид, меланоцит-стимулирующий гормон, соматостатин, β-эндорфин, фактор роста нервов, субстанцию Р, простагландины, хромогранин А. Особого внимания в отношении МРЩЖ заслуживают проявления АКТГ-зависимого гиперкортицизма без визуализации опухоли гипофиза, в сочетании с узловым зобом, шейной лимфаденопатией. На поздних стадиях МРЩЖ иногда отмечается диарея или карциноидоподобный синдром как следствие продукции опухолевыми клетками других пептидов, свойственных АПУД-системе [1, 2]. При МЭН 2В МРЩЖ развивается в более раннем возрасте (средний возраст клинической манифестации МРЩЖ составляет 10 лет) и характеризуется большей агрессивностью течения, а именно тенденцией к быстрому метастазированию [3].

Феохромоцитома диагностируется у 50% больных МЭН 2. По сравнению со спорадическими хромаффинными опухолями ее характеризуют возникновение в более раннем возрасте, высокая вероятность двустороннего или множественного поражения и меньшая выраженность клинической картины. Последнее обстоятельство объясняется тем, что феохромоцитомы при МЭН 2 вырабатывают преимущественно адреналин, а не норадреналин, и реже сопровождаются артериальной гипертензией [2].

Первичный гиперпаратиреоз развивается у 20–30% больных МЭН 2А, главным образом при мутациях кодона 634, и так же, как при МЭН 1, обусловлен множественными аденомами паращитовидных желез. Заболевание протекает более доброкачественно, чем у больных МЭН 1, преобладают бессимптомные или стертые формы [1].

Ганглионевромы слизистых оболочек и ЖКТ характерны только для МЭН 2В и представляют собой бело-розовые безболезненные узелки диаметром 1–3 мм, хоро-

шо заметные на языке, губах и слизистой оболочке щек. Ганглионейромы можно обнаружить на всем протяжении ЖКТ вплоть до ануса [1]. Ганглионейроматоз может вызывать нарушения моторики кишечника и существенно ухудшать качество жизни больных [2].

Болезнь Гиршпрунга, или **мегаколон**, наблюдается у некоторых больных МЭН 2А (активирующие мутации кодонов 609, 618 и 620 экзона 10) и у отдельных пациентов с семейным МРЩЖ [2]. Клинические проявления — развитие непроходимости на ранних сроках жизни. Тяжесть клинических проявлений зависит от протяженности аганглионарного участка толстой кишки [1].

Синдром Горлина имеет фенотипические проявления: ганглионейромы губ, переднелатеральной поверхности языка, твердого неба и глотки, кишечника, мочевого пузыря; миелинизация нервных окончаний роговицы; марфаноподобная внешность (удлиненные конечности и пальцы, гипермобильность суставов, большие межзубные промежутки, пролапс митрального клапана); костно-мышечные нарушения (полая стопа, воронкообразная грудная клетка, деформации позвоночника, слабость проксимальных мышц). Первоначальными проявлениями заболевания могут быть симптомы со стороны ЖКТ: рвота, дегидратация, кишечная непроходимость. У 2/3 пациентов развивается мегаколон, а около 1/3 нуждаются в хирургическом лечении. Следует отметить, что характерный фенотип в течение первого года жизни проявляется менее чем у 20% детей, тогда как у 86, 61 и 46% соответственно отмечаются неспецифические симптомы: синдром «сухого глаза», отставание в прибавке массы тела, нарушение питания [4].

ДИАГНОСТИКА

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медуллярный рак щитовидной железы. Обследование при подозрении на МРЩЖ должно включать определение базального уровня кальцитонина, ракового эмбрионального антигена, кальция (ионизированного и/или общего). При умеренном повышении уровня базального кальцитонина (менее 100 пг/мл) показано определение стимулированного уровня кальцитонина. Уровень кальцитонина ≥ 100 пг/мл, базальный или стимулированный, является подозрительным на наличие МРЩЖ, в этом случае необходимы дополнительное обследование и последующее лечение. *Порядок проведения пробы определения стимулированного уровня кальцитонина:* в связи с возможными побочными эффектами тест проводится в стационарных условиях, в положении больного лежа, строго натощак. После забора крови из вены с целью определения уровня базального кальцитонина внутривенно болюсно вводят глюконат кальция из расчета 2,5 мг (0,27 мл 10% раствора) на 1 кг массы тела. При массе тела пациента более 70 кг вводят 20 мл 10% раствора глюконата кальция. Стимулированный уровень кальцитонина определяется через 5 мин после введения раствора [5].

Феохромоцитомы. Определение содержания метилированных производных катехоламинов (метанефрина и норметанефрина) в суточной моче [1].

Гиперпаратиреоз. Определение содержания ионизированного кальция и фосфора в сыворотке крови, уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) [1].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медуллярный рак щитовидной железы. УЗИ железы и регионарных лимфоузлов. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) узла и увеличенных лимфатических узлов под контролем УЗИ. КТ (спиральная, мультиспиральная) — для определения метастатической распространенности МРЩЖ. Позиционно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с применением в качестве радиофармпрепарата (РФП) 2- [фтор-18] фтор-2-дезоксид-Д-глюкозы используют в случае выявления после радикальной операции на щитовидной железе и регионарных лимфатических коллекторах повышенного уровня стимулированного кальцитонина, при этом УЗИ и мультиспиральная КТ не выявляют патологического очага. Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином, меченным 123.

Феохромоцитомы. КТ/МРТ органов забрюшинного пространства.

Гиперпаратиреоз. УЗИ околощитовидных желез. Сцинтиграфия околощитовидных желез с радионуклидом Тс-99m-технетрилом (МИБИ) [1].

ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозное лечение — симптоматическое, патогенетического медикаментозного лечения не существует.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Медуллярный рак щитовидной железы. Профилактику и лечение манифестных форм МРЩЖ осуществляют только оперативным путем. Если у пациентов с клинически выявленным МРЩЖ обнаружен повышенный уровень базального и стимулированного кальцитонина, минимальный объем оперативного вмешательства — тотальная тиреоидэктомия с удалением клетчатки и лимфоузлов центральной паратрахеальной зоны. Более агрессивный объем операции выполняют при четких данных о вовлечении в процесс лимфатических узлов бокового треугольника шеи (футлярно-фасциальное удаление клетчатки и лимфоузлов бокового треугольника шеи).

Если уровень базального и стимулированного кальцитонина остается высоким после первичной операции на щитовидной железе, крайне важно установить локализацию местных или отдаленных метастазов. При подозрении на метастатическое поражение регионарных шейных или средостенных лимфоузлов показана повторная операция. Показания к операции в области средостения противоречивы вследствие большого количества осложнений и малого количества случаев излечения. При отдаленных метастазах оперативное лечение не показано. Исключением служат наблюдения, когда развивается гормональнозависимая диарея, и удаление опухолевой ткани нивелирует эту симптоматику. Стандартные схемы химиотерапии нерезультативны при метастатическом поражении МРЩЖ. Опухоли нечувствительны к лучевой терапии и гипертермии. Часть пациентов с существенным метастатическим поражением МРЩЖ могут иметь бессимптомное течение болезни и прожить много лет. Выявление МЭН 2-носительства — показание к профилактической тиреоидэктомии.

Дети с МЭН 2В и мутацией в кодонах 883, 918 и 922 отнесены к III (наибольшей) степени риска агрессивного

реозе. Вопрос о превентивной паратиреоидэктомии при тиреоидэктомии решают отрицательно на основании незначительной распространенности и небольшой клинической агрессивности гиперпаратиреоза при МЭН 2 [1].

Дальнейшее ведение. С учетом возможности рецидивирования опухолей, злокачественного течения МРЩЖ и феохромоцитом пациенты до конца жизни должны быть под динамическим наблюдением. Необходимо ежегодно проводить исследования, включающие определение содержания: кальцитонина в сыворотке крови после стимуляции глюконатом кальция, метанефринов в суточной моче, ионизированного кальция и ПТГ в сыворотке крови (для пациентов с синдромом МЭН 2А) [1].

Клинический случай

Пациентка П., 64 года. Госпитализирована в отделение эндокринологии с диагнозом: «Синдром МЭН 2А. Феохромоцитома единственного правого надпочечника. Левосторонняя адреналэктомия по поводу феохромоцитомы в 2012 г. Медуллярный рак щитовидной железы Т3N1bM1. Комбинированная терапия: тиреоидэктомия, лучевая терапия (1998 г.). Множественные mts в печень (S5), легкие, метастатическое поражение лимфатических узлов II, III, IV уровней. Гипотиреоз вследствие тиреоидэктомии, медикаментозная компенсация. Послеоперационный гипопаратиреоз, медикаментозная компенсация. Паралич голосовой складки слева».

В анамнезе: в 1978 г. резекция щитовидной железы по поводу узлового зоба. В 1998 г. тиреоидэктомия (в 2 этапа) в связи с МРЩЖ. В 2012 г. левосторонняя адреналэктомия по поводу феохромоцитомы. В послеоперационном периоде развился инфаркт миокарда заднебоковой стенки ЛЖ. Диагностирована мутация RET-гена. С 2014 г. наблюдается с новообразованием правого надпочечника. С 2011 г. отмечено повышение уровня кальцитонина — персистенция МРЩЖ без уточненной локализации. Принимала левотироксин натрия до 100 мкг/сут, в последнее время получает по 75 мкг. Также у пациентки в анамнезе сахарный диабет 2 типа. Без терапии. Регулярно принимает препараты: левотироксин натрия 75 мкг, пропифенон 150 мг 2 р./сут, ивабрадин 5 мг во время обеда, доксазозин 2 мг вечером, розувастатин 10 мг вечером, ривароксабан 20 мг вечером.

Объективно: жалобы на слабость, полужидкий стул до 3 раз в день. Кожные покровы теплые, нормальной влажности. Температура тела 36,6 °С. Дыхание ровное, ритмичное. ЧД 17/мин. Аускультативно везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичны, приглушены. АД 110/70 мм рт. ст. ЧСС 87/мин. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Мочеиспускание самостоятельное. Стул обычного цвета, 2–3 р./сут.

При обследовании пациентки

УЗИ щитовидной железы. Щитовидная железа оперативно удалена. В проекции правой доли визуализируется неоднородный участок размерами 0,78×0,87×0,33 см, объемом 0,3 см³, смешанной эхогенности, с нечеткими неровными контурами, неоднородной структуры, с единичными фрагментами сосудов (предположительно участок железистой ткани). По ходу сосудисто-нервного пучка шеи с обеих сторон определяются единичные неувеличенные гипоехогенные лимфатические узлы раз-

мерами от 0,35×0,21 см до 0,51×0,27 см без усиления васкуляризации. Заключение: состояние после тиреоидэктомии.

МСКТ органов грудной клетки. КТ: картина единичного очагового уплотнения правого легкого, вероятно, фиброзного характера, однако, с учетом анамнеза, требующего контроля в динамике.

МСКТ органов брюшной полости. КТ: картина гиперваскулярного образования S5 сегмента правой доли печени злокачественного генеза. Выявлены гиперваскулярные очаги в S4,7,8 сегментах печени недостаточно ясного генеза — гемангиомы? вторичного генеза? Образование правого надпочечника — 22,5×16 мм и 15×14 мм, плотностью 37HU, характер контрастирования не характерен для аденом — вторичного генеза? (по размерам образования — без отрицательной динамики).

ЭКГ. ЭКГ при первичном обследовании: миграция водителя ритма, предсердный ритм, ЧСС 72/мин, отклонение ЭОС влево, нарушение внутрижелудочковой проводимости.

ЭКГ в динамике: ЧСС 122/мин, фибрилляция предсердий, тахикардия, незначительное смещение ЭОС влево.

ЭКГ-контроль: восстановление синусового ритма, незначительное смещение оси сердца влево.

Лабораторные данные. Уровень норметанефринов в суточной моче — 327,1 (35–445) мкг/сут (здесь и далее в скобках после результата указана норма), метанефринов — 343 (25–312) мкг/сут. Кортизол — 5,93 (185–624) нмоль/л, ТТГ — 1,3 (0,34–5,6) мМЕ/л, паратиреоидный гормон — 4,5 (1,3–9,3) пмоль/л, тиреокальцитонин > 2000 (0–11,8) пг/мл. АКТГ — 16 (0–46) пг/мл. Глюкоза — 6,17 (3,9–6,1) ммоль/л, кальций общий — 1,95 (2,2–2,65) ммоль/л, общий белок — 64,7 (65–85) г/л, альбумин — 38,7 (35–50) г/л, калий — 4,4 (3,6–5,3) ммоль/л, щелочная фосфатаза — 79,5 (30–120) ед/л. В общем анализе крови, общем анализе мочи — без отклонений от нормы.

За время стационарного лечения проводилась титрация дозы доксазозина на фоне оптимизации водно-солевого режима. Зафиксирован очередной пароксизм фибрилляции предсердий, ритм восстановился на введении панангина. Скорректирована антиаритмическая терапия. Выявлено снижение уровня кальция крови при низконормальных показателях паратгормона, что доказывает наличие гипопаратиреоза. Подобрана терапия препаратами кальция, активными метаболитами витамина D.

При выписке рекомендованы: диета с ограничением легкоусвояемых углеводов (фруктовые соки, кондитерские изделия, выпечка, мед, варенье), продуктов, богатых животными жирами, пуриновыми основаниями; расширение питьевого режима до 2,5–3 л/сут, досаливание пищи. Самоконтроль гликемии 1 р./сут ежедневно. Антигипертензивная, мочегонная терапия: доксазозин 10 мг на ночь, пропифенон 150 мг 3 р./сут, пропранолол 10 мг 2–3 р./сут. Гиполипидемическая терапия: розувастатин 10 мг 1 р./сут. Антиагрегантная, антикоагулянтная терапия: ривароксабан 20 мг вечером. Левотироксин натрия 75 мкг утром за 30–40 мин до завтрака. Альфакальцидол 0,5 мкг 1 р./сут после еды постоянно. Препараты кальция 1 таблетка 2 р./сут во время еды постоянно. Лоперамид 2 мг при послаблении стула. Контроль уровня кальция общего, альбумин — через 1 мес., ТТГ — через 3 мес. МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости, шеи —

через 6 мес. Наблюдение эндокринологом, онкологом, кардиологом.

При обследовании родственников пациентки диагностирована мутация RET-гена у сына — выполнена превентивная тиреоидэктомия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром множественных эндокринных неоплазий 2 типа — редкая эндокринная генетически обусловленная патология, характерным клиническим проявлением которой является МРЩЖ. В связи с этим при выявлении в клинической практике данного поражения щитовидной железы врач должен быть насторожен в отношении феохромоцитомы, гиперпаратиреоза, при этом необходимо дообследование больных. Все спорадические наблюдения МРЩЖ должны проводиться с проверкой на RET-мутацию. Также необходимо выполнять генетическое исследование ближайших родственников для выявления мутации и принятия решения о дальнейшей тактике ведения. Особое внимание отводится генетическому исследованию детей в первые месяцы жизни для определения степени риска агрессивности МРЩЖ и сроков проведения превентивной тотальной тиреоидэктомии.

Литература

1. Эндокринология. Национальное руководство / под редакцией акад. РАН и РАМН И.И. Дедова, чл.-корр. РАМН Г.А. Мельниченко. М.: GEOTAR-Media, 2013. 752 с. [Jendokrinologija. Nacional'noe rukovodstvo. Pod redakciej akad. RAN i RAMN I.I. Dedova, chl.-korr. RAMN G.A. Mel'nichenko. M.: GEOTAR-Media, 2013. 752 s. (in Russian)].
2. Эндокринология. Руководство для врачей / под редакцией С.Б. Шустова. СПб.: СпецЛит, 2011. В 2-х тт. 832 с. [Jendokrinologija. Rukovodstvo dlja vrachej. Pod redakciej S.B. Shustova. SPb.: SpecLit, 2011. V 2-h t. 832 s. (in Russian)].
3. Любченко Л.Н., Амосенко Ф.А., Филиппова М.Г. и др. Медуллярный рак щитовидной железы в составе синдрома МЭН 2Б. Клинический случай // Опухоли головы и шеи. 2013. № 4. С. 23–28 [Ljubchenko L.N., Amosenko F.A., Filippova M.G. i dr. Medulljarnyj rak shhitovidnoj zhelezy v sostave sindroma MJeN 2B. Klinicheskij sluchaj // Opuholi golovy i shei. 2013. № 4. S. 23–28 (in Russian)].
4. Бельцевич Д.Г., Герасименко О.А., Фадеев В.В. и др. По материалам клинических рекомендаций Американской тиреологической ассоциации по медуллярному раку щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреология. 2009. Т. 5. № 3. С. 3–36 [Bel'cevich D.G., Gerasimenko O. A., Fadeev V. V. i dr. Po materialam klinicheskikh rekomendacij amerikanskoj tireoidologicheskoj asociacii po medulljarnomu raku shhitovidnoj zhelezy // Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireoidologija. 2009. T. 5. № 3. S. 3–36 (in Russian)].
5. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению медуллярного рака щитовидной железы. М., Российская ассоциация эндокринологов, ФГБУ ЭНЦ. 2015. 17 с. [Nacional'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju medulljarnogo raka shhitovidnoj zhelezy / M., Rossijskaja asociacija jendokrinologov, FGBU JeNC. 2015. 17 s. (in Russian)].
6. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы // Эндокринная хирургия. 2015. Т. 9. № 3. С. 15–33 [Mel'nichenko G.A., Troshina E.A., Bel'cevich D.G. i dr. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj asociacii jendokrinologov po diagnostike i lecheniju feohromocitomy/paragangliomy // Jendokrinnaia hirurgija. 2015. T. 9. № 3. S. 15–33 (in Russian)].

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

Ежегодные декабрьские чтения

Достижения и перспективы клинической эндокринологии

21 декабря 2018, Москва

Председатели

Нина Александровна Петунина – заведующая кафедрой эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, консультант КПО ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ, главный внештатный специалист эндокринолог Минздрава России в ЦФО.

В программе конференции:

- 60 лет метформину: достижения и клинические перспективы в повседневной практике
- Оптимизация лечения пациентов с метаболическим синдромом – залог успешной профилактики и лечения ряда кластеров составляющих метаболический синдром
- Лечение болевых диабетических невропатий
- Изменение системы кровотока при тиреоидной дисфункции
- Коморбидность у пациентов с сахарным диабетом
- Ожирение и остеопороз на фоне СД – есть ли связь? Возможности фармакотерапии
- Депрессии при сахарном диабете

Место проведения

Инженерный корпус Третьяковской галереи, Лаврушинский переулок, 12, вход с Милого Толмачёвского переулка – дверь после церкви с надписью «Вход для друзей музея». Ст. метро Третьяковская, Новокузнецкая

Регистрация и начало работы выставки в 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00.

Предварительная регистрация и подробная информация на сайте www.eecmedical.ru, по телефонам +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29.

Длительно протекающий рецидив инсулиномы в клинической практике

Профессор Т.Ю. Демидова, В.В. Титова

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Инсулинома — это самая частая нейроэндокринная опухоль (до 70–75% от общего числа), происходящая из β-клеток островков Лангерганса, неконтролируемо секретирующая в кровяное русло инсулин, что является причиной спонтанной гипогликемии. Инсулиномы встречаются редко (1–4 случая на 1 млн населения в год) и в большинстве случаев (до 90%) являются доброкачественными, злокачественные инсулиномы выявляются в 5–10% случаев. Диагностика инсулиномы может задерживаться на несколько лет с момента начала заболевания, т. к. его симптоматика неспецифична и может быть схожа с симптомами психических, сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний. Хирургическая резекция является основным методом лечения инсулиномы. При доброкачественной единичной инсулиноме маленького размера, расположенной в теле или хвосте поджелудочной железы (ПЖ), возможны лапароскопическая резекция, энуклеация, частичная резекция ПЖ или средняя панкреатэктомия, которые сохраняют здоровую ткань ПЖ, таким образом снижая риск недостаточности функции ПЖ.

В статье представлено описание клинического случая рецидива инсулиномы у пациентки после оперативного лечения длительно существовавшей инсулиномы без адекватного лечения. Авторы приводят краткие сведения об эндогенном гиперинсулинизме как проявлении инсулиномы.

Ключевые слова: эндогенный гиперинсулинизм, гипогликемия, нейроэндокринная опухоль, инсулинома, панкреатэктомия, лапароскопическая резекция, клинический случай.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Титова В.В. Длительно протекающий рецидив инсулиномы в клинической практике // РМЖ. 2018. № 11(II). С. 122–125.

ABSTRACT

Long-standing relapse of insulinoma in clinical practice

T.Yu. Demidova, V.V. Titova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Insulinoma is the most frequent neuroendocrine tumor (up to 70–75% of the total), originating from β-cells of the Langerhans islets, secreting insulin into the bloodstream uncontrollably, which turn up as the cause of spontaneous hypoglycemia. Insulinomas are rare (1–4 cases per 1 million population per year) and in most cases (up to 90%) are benign, malignant insulinomas occur in 5–10% of cases. Diagnosis of insulinoma may be delayed for several years since the onset of the disease as the symptoms of the disease are nonspecific and may be similar to the symptoms of mental, cardiovascular and neurological diseases. Surgical resection is the main treatment of insulinoma. In benign single insulinoma, small in size, located in the corpus or cauda pancreatis, laparoscopic surgery, enucleation, partial or middle pancreatectomy are possible, which preserve the healthy tissue of the pancreas, thus reducing the risk of pancreatic function insufficiency.

The article presents a clinical case of relapse of insulinoma in a patient after an open treatment of long-term insulinoma without adequate therapy. The authors provide brief information about the endogenous hyperinsulinism as the manifestation of insulinoma.

Key words: endogenous hyperinsulinism, hypoglycemia, neuroendocrine tumor, insulinoma, pancreatectomy, laparoscopic surgery, clinical case.

For citation: Demidova T.Yu., Titova V.V. Long-standing relapse of insulinoma in clinical practice // RMJ. 2018. № 11(II). P. 122–125.

ВВЕДЕНИЕ

Инсулинома — это самая частая нейроэндокринная опухоль (до 70–75% от общего числа), происходящая из β-клеток островков Лангерганса, неконтролируемо секретирующая в кровяное русло инсулин, что является причиной спонтанной гипогликемии. Инсулиномы встречаются редко (1–4 случая на 1 млн населения в год) и в большинстве случаев (до 90%) являются доброкачественными, злокачественные инсулиномы встречаются в 5–10% случаев. Инсулиномы чаще всего выявляются у лиц в возрасте 30–60 лет. Женщины, по некоторым данным, заболевают в 2 раза

чаще мужчин, в других источниках разницы по частоте заболеваемости у мужчин и женщин не обнаружено. Помимо инсулиномы причиной эндогенного гиперинсулинизма могут быть микроаденоматоз или гиперплазия β-клеток (незидиобластоз). Инсулиномы могут быть как спорадическими (90%), так и в составе синдрома МЭН-1 (10%) (синдром Вермера — наследственный аутосомно-доминантный синдром, обусловленный опухолями или гиперплазией нескольких эндокринных желез: парашитовидной, гипофиза, клеток островков Лангерганса, надпочечников, щитовидной железы). Более чем в 90% случаев инсулинома лока-

лизуется в поджелудочной железе (ПЖ). Приблизительно в 10% случаев инсулиномы являются множественными и крайне редко (<2%) расположены вне ПЖ (ворота селезенки, печень, стенка двенадцатиперстной кишки, стенка желудка, сальник и др.) [1, 2].

Избыточная неконтролируемая секреция инсулина клетками аденомы, приводящая к гипогликемии, является основным механизмом патогенеза заболевания. Снижение уровня гликемии приводит к выбросу контринсулярных гормонов: норадреналина, глюкагона, кортизола, соматотропного гормона (СТГ). Клинические проявления гипогликемии в основном обусловлены выбросом адренергических медиаторов (тремор, ощущение тревоги, сердцебиение, ночные кошмары) и активацией симпатической нервной системы (потливость, чувство голода, парестезии). При дальнейшем снижении уровня глюкозы появляются симптомы гликопении (слабость, сонливость, головокружение, снижение внимания, расстройство координации движений, помутнение зрения, нервно-психические нарушения — поведенческие отклонения, в т. ч. приступы агрессии, панические состояния, спутанность сознания и амнезия, симптомы поражения периферической нервной системы: онемение верхних и нижних конечностей, парестезии), связанные с голоданием мозга, т. к. глюкоза является основным энергетическим субстратом ЦНС. Далее могут развиваться судороги и кома, что может приводить к повреждению головного мозга. Хроническая гипогликемия приводит к дистрофическим изменениям в ЦНС.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНСУЛИНОМЫ

Диагностика инсулиномы может задерживаться на несколько лет с момента начала заболевания, т. к. его симптоматика неспецифична и может быть схожа с симптомами психических, сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний. Симптомы гипогликемии купируются приемом легкоусвояемых углеводов, в связи с чем пациенты часто страдают от ожирения. Для гипогликемии, независимо от причины, характерна триада Уиппла: развитие клинических признаков гипогликемии, уровень глюкозы плазмы — 2,8 ммоль/л и ниже, обратимость симптомов при введении глюкозы [3].

Для диагностики инсулиномы применяется контрольный тест с 48–72-часовым голоданием в стационаре под медицинским контролем. Данная проба основана на том, что у людей с гиперфункцией инсулярного аппарата при прекращении поступления углеводов с пищей развивается гипогликемия. Пациенту разрешают пить только воду. Определение уровня глюкозы в крови проводят вначале через 3 ч после последнего приема пищи, а впоследствии, по мере снижения уровня глюкозы в крови, интервалы между ее исследованием сокращаются до 0,5–1 ч. Развитие гипогликемической симптоматики со снижением уровня глюкозы крови <2,5 ммоль/л, которая купируется потреблением легкоусвояемых углеводов или внутривенным введением раствора глюкозы, свидетельствует об органическом характере гиперинсулинизма. Чувствительность и специфичность пробы близки к 100%. У 75% больных с инсулиномой проба с голоданием положительна в течение первых 24 ч. Когда при голодании появляются клинические проявления гипогликемии, а уровень глюкозы в плазме составляет <2,2 ммоль/л, берут кровь для определения содержания инсулина, проинсулина, С-пептида. Отсутствие достаточного снижения уровня инсулина на фоне гипогликемии доказывает наличие автономной гиперпродукции инсулина.

При этом соотношение уровня инсулина/С-пептида у пациентов с инсулиномой составляет <1,0. Следует отметить, что нормальный уровень инсулина не исключает болезнь, потому что абсолютный уровень инсулина не повышен у всех пациентов с инсулиномой. Кроме того, поскольку доля проинсулина, секретируемого клетками инсулиномы, обычно выше, чем та, которая секретируется нормальными β -клетками, высокий уровень проинсулина подтверждает диагноз инсулиномы, независимо от сопутствующих уровней глюкозы в крови. Уровень проинсулина 20 пмоль/л во время гипогликемии <2,5 мг/дл свидетельствует о наличии инсулиномы [4]. После подтверждения диагноза инсулиномы необходимо определить локализацию и характер опухоли для облегчения ее визуализации хирургом и принятия решения об объеме хирургического вмешательства.

Среди неинвазивных методов для локализации подозреваемой инсулиномы доступны трансабдоминальное УЗИ, КТ, мультиспиральная КТ (МСКТ) и МРТ. Чувствительность трансабдоминального УЗИ при локализации инсулиномы является низкой (от 9% до 64%). КТ и МРТ визуализируют точное местоположение инсулиномы, ее связь с жизненно важными структурами и наличие метастазов. Инвазивные методы визуализации, такие как эндоскопическая ультрасонография, тонкоигольная биопсия под контролем УЗИ, ангиография в сочетании с внутриартериальной стимуляцией кальцием ПЖ с последующим определением уровня иммунореактивного инсулина, позволяют более точно определить локализацию инсулиномы и выработать тактику хирургического вмешательства [5].

Хирургическая резекция является основным методом лечения инсулиномы. Объем хирургического вмешательства зависит от типа, размера и локализации опухоли. При доброкачественной единичной инсулиноме маленького размера, расположенной в теле или хвосте ПЖ, возможны лапароскопическая резекция, энуклеация, частичная резекция ПЖ или средняя панкреатэктомия, которые сохраняют здоровую ткань ПЖ, таким образом снижая риск недостаточности функции ПЖ. Радикальная резекция проводится при множественных очагах, опухоли с нечеткими границами, более 4 см в диаметре или расположенной вблизи основного протока ПЖ [6]. У пациентов с высоким операционным риском, лиц пожилого возраста, при тяжелом общем состоянии пациента возможно применение менее инвазивных методов лечения: алкогольной или радиочастотной абляции, эмболизации инсулиномы.

Медикаментозная терапия, направленная на нормализацию уровня глюкозы в крови, показана в предоперационном периоде, а также для пациентов, которым не может быть проведено хирургическое вмешательство, например, с незидиобластом, множественными инсулиномами, неоперабельной злокачественной инсулиномой, имеющим серьезные соматические противопоказания к операции, или у пациентов, которые отказываются от хирургического вмешательства. Октреотид представляет собой аналог соматостатина, который ингибирует секрецию инсулина и периферическое действие многих гормонов желудочно-кишечного тракта, в первую очередь путем активации рецепторов sst2 соматостатина, он может иметь антипролиферативный эффект, а также умеренное противоопухолевое действие на панкреатические эндокринные опухоли. Терапия может быть начата с короткодействующего октреотида 2–4 р./сут или 20–30 мг октреотида длительного действия каждые 4 нед. в течение 3–6 мес. Однако в ряде случаев применение

октреотида может усугублять гипогликемическую реакцию, поскольку он наравне с подавлением продукции инсулина может угнетать секрецию глюкагона и СТГ. Другим средством, ингибирующим секрецию инсулина путем открытия АТФ-зависимых калиевых каналов в β -клетках ПЖ, является диазоксид. Кроме того, сообщалось о способности диазоксидов к увеличению производства глюкозы в печени и ингибированию поглощения глюкозы [7]. Эверолимус — средство для лечения хорошо и умеренно дифференцированных недействующих панкреатических нейроэндокринных опухолей или метастатических панкреатических нейроэндокринных опухолей, относится к группе ингибиторов mTOR, блокирующих внутриклеточную протеинкиназу mTOR, которая является компонентом сигнальных путей, регулирующих выживаемость и рост клеток, а также ангиогенез [8].

Клинический случай

Пациентка К., 57 лет, поступила в отделение эндокринологии в марте 2018 г. с жалобами на выраженную общую слабость, головокружение, рвоту после приема пищи, уровень глюкозы в крови составлял 1,5 ммоль/л.

Из анамнеза известно, что с 1999 г. пациентку стали беспокоить частые, до 4 раз в день, эпизоды выраженной слабости, головокружения, которые были связаны со снижением уровня глюкозы в крови <3 ммоль/л. Гипогликемические реакции пациентка купировала приемом сладкого чая и других легкоусвояемых углеводов. У больной были диагностированы эндогенный гиперинсулинизм, инсулинома ПЖ, по поводу чего были произведены дистальная гемипанкреатэктомия, спленэктомия. Первые месяцы после операции гипогликемических состояний не отмечала, однако через 6 мес. эпизоды гипогликемии возобновились до 4 раз в день, когда уровень глюкозы составлял <3 ммоль/л. В связи с возобновившимися симптомами пациентка обратилась за медицинской помощью. Врачами отделения, проводившими оперативное лечение, был диагностирован рецидив заболевания, по поводу которого была предложена ампутация оставшейся ПЖ, от чего пациентка отказалась. К врачам более не обращалась, терапии не получила. Гипогликемические состояния со снижением уровня глюкозы до 2–3 ммоль/л развивались ежедневно при задержке приема пищи более 4 ч, больная каждые 3–4 ч пила сладкий чай, дробно питалась. Потери сознания на фоне гипогликемии не отмечала. С момента дебюта заболевания отметила выраженное нарастание массы тела.

В течение последнего месяца пациентка отмечала снижение аппетита, тошноту и рвоту при приеме пищи, учащение гипогликемических реакций, нарастала общая слабость, пациентка перестала подниматься с кровати. В связи с гипогликемиями до 1,5 ммоль/л, плохо поддававшимися купированию легкоусвояемыми углеводами, была госпитализирована в отделение эндокринологии.

В анамнезе: ОНМК в 2013 г. Гипертоническая болезнь. Абсцесс левой боковой поверхности шеи в ноябре 2017 г.

Гинекологический анамнез: родов — 2.

При физикальном осмотре: состояние средней степени тяжести, сознание ясное, рост — 168 см, масса тела — 114 кг, ИМТ — 40,4 кг/м²; гиперпигментация кожных покровов в области шеи; щитовидная железа не пальпируется в связи с выраженным ожирением; живот при пальпации мягкий, безболезненный, увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, печень выступает на 2 см

из-под реберной дуги; ЧДД — 18/мин; пульс — 80/мин, среднего наполнения и напряжения, тоны сердца приглушены; АД — 120/70 мм рт. ст.

Данные лабораторных исследований (в скобках указана норма), см. также таблицу 1: гематокрит — 31,8% (33–47), гемоглобин — 10⁹ г/л (115–160), среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH) — 27 пг (28–35), лейкоциты — 11,7 × 10⁹ (4–10), сегментоядерные — 82% (47–72), лимфоциты — 11% (19–45), моноциты — 2% (3–12), общий белок — 53,3 г/л (66–83), мочевины — 11,1 ммоль/л (2,8–8,3), креатинин — 107,5 мкмоль/л (45–97), Na — 125 ммоль/л (135–148), K — 2,65 ммоль/л (3,5–5), Cl — 86 ммоль/л (98–106), лактат — 4,13 ммоль/л (0,5–1,6), pH крови — 7,47 (7,35–7,45), HbA1c — 4,20%, инсулин — 33,90 мкМЕ/мл (0–29,1), С-пептид — 8,78 нг/мл (0,9–7,1), глюкоза крови — 1,50 ммоль/л, индекс ИРИ / инсулин (мкМЕ/мл) / глюкоза (мг/дл) = 1,26 ($<0,25$).

Тест с голоданием и инсулиновый супрессивный тест не проводились, т. к. даже на фоне дробного частого питания и инфузий глюкозы уровень гликемии снижался до 1,5–1,8 ммоль/л.

На ЭКГ: ЧСС — 100/мин. Синусовая тахикардия. ЭОС — горизонтальная. Изменения миокарда левого желудочка.

Рентгенограмма органов грудной клетки — без видимых патологических изменений.

УЗИ органов брюшной полости и почек: эхографическая картина стеатоза печени, ЖКБ, хронического калькулезного холецистита, диффузных изменений головки ПЖ, почек, неосложненной кисты левой почки. ПЖ — визуализируется головка (2,6 см) с нечеткими контурами, повышенной эхогенности, однородная, частично визуализируется тело железы. Селезенка не визуализируется (удалена).

Компьютерная томография брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза: стеатоз печени, гепатомегалия. Диффузная атрофия паренхимы ПЖ, состояние после гемипанкреатэктомии. Образования обоих надпочечников более соответствуют аденомам. Киста левой почки (Bosniak 1). ЖКБ. Образование матки более соответствует миоме.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС): эрозивный гастродуоденит. Недостаточность кардии. Рефлюкс-эзофагит-1.

Клинический диагноз: рецидив инсулиномы поджелудочной железы. Гипогликемии рецидивирующего течения. Состояние после гемипанкреатэктомии, спленэктомии от 1999 г. Морбидное ожирение (ИМТ — 40,4 кг/м²).

Сопутствующие заболевания: ИБС: стенокардия напряжения. Гипертоническая болезнь 3 ст., риск 4, НК1. Цереброваскулярная болезнь (ЦВБ). Энцефалопатия сосудистого генеза. ОНМК от 2013 г. Эрозивный гастродуоденит. ЖКБ: хронический калькулезный холецистит. Жировой гепатоз. Киста левой почки. Нефропатия смешанного генеза. Хроническая болезнь

Таблица 1. Показатели глюкозы крови в течение суток, ммоль/л

Время, ч	19.02.2018	20.02.2018	21.02.2018
9:00	1,5	4,1	3,9
12:00	2,7	6,5	4,0
18:00	3,6	3,8	3,9
21:00	1,5	8,7	4,2
24:00	1,8	3,8	

почек (ХБП) С3а А2. Анемия легкой степени смешанного генеза. Состояние после дренирования абсцесса шейной области от 11.2017 г. Лимфоаденопатия шеи. Аденома надпочечников. Миома матки. Хронический гингивит.

Лечение пациентки началось с внутривенной инфузии 40 мл 40% раствора глюкозы и 500 мл 5% раствора глюкозы 2 р./сут, которые в дальнейшем выполнялись при появлении признаков гипогликемии, снижении уровня глюкозы крови <3 ммоль/л. Однократно был введен преднизолон 60 мг в/в струйно.

Применялся раствор натрия хлорида 0,9% 200 мл с 20 мл 4% раствора калия хлорида с учетом гипокалиемии, гипонатриемии вследствие потери электролитов с рвотой и на фоне инфузионной терапии раствором глюкозы (хроническая надпочечниковая недостаточность как причина гипонатриемии была исключена в связи с наличием артериальной гипертензии).

В дальнейшем использовали октреотид 0,1 мг п/к 3 р./сут ежедневно.

Была назначена индивидуальная диета: частые приемы богатой углеводами пищи каждые 3–4 ч, дополнительный прием легкоусвояемых углеводов. Панкреатин 20 000 ЕД по 1 капс. с каждым приемом пищи. Омепразол 20 мг 2 р./сут. У пациентки К. после хирургического лечения инсулиномы ПЖ в 1999 г. (гемипанкреатэктомия, спленэктомия) при обследовании были отмечены признаки рецидива заболевания. Во время обследования были выявлены признаки эндогенного гиперинсулинизма, однако визуализацию опухоли провести не удалось — при проведении трансабдоминального УЗИ и КТ брюшной полости инсулинома не была обнаружена. Пациентке проводилась симптоматическая инфузионная терапия растворами глюкозы, преднизолоном; с целью снижения эндогенной продукции инсулина проводилась терапия октреотидом с положительной динамикой в виде отсутствия эпизодов гипогликемии.

Пациентке К. было рекомендовано продолжить терапию октреотидом, наблюдаться у врача-эндокринолога амбулаторно, провести специфическое дообследование для топической диагностики инсулиномы и дифференциальной диагностики инсулиномы с микроаденоматозом, незидиобластом: эндоскопическая ультрасонография, тонкоигльная биопсия (ТАБ) под контролем УЗИ, ангиография в сочетании с внутриартериальной стимуляцией кальцием ПЖ с последующим определением уровня иммунореактивного инсулина, после чего возобновить вопрос о повторном хирургическом вмешательстве.

При обследовании были обнаружены образования надпочечников, однако дальнейшие исследования для исключения гормональной активности данных образований, а также исключения симптоматического генеза артериальной гипертензии не проводились. Пациентке рекомендованы оценка уровня кортизола в суточной моче, в слюне или проведение ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона, исследование уровня метилированных производных катехоламинов в крови или в суточной моче, а также альдостерон-ренинового соотношения в сыворотке крови с последующим решением о дальнейшей тактике ведения. С учетом наличия образований надпочечников, возможно, у данной пациентки имеет место вариант МЭН-1 синдрома (синдром Вермера), для исключения которого необходимы также исследование уровня общего и ионизированного кальция, паратгормона, пролактина, СТГ, МРТ гипофиза. По данным ЭГДС обнаружен эрозивный гастродуоденит, в свя-

зи с чем необходимо исключить гиперпродукцию гастрина. В случае обнаружения компонентов МЭН-1 синдрома рекомендуется генетическое исследование для подтверждения наличия мутаций гена супрессора MEN1, который находится на хромосоме в локусе 11q13.

В данной статье представлен нетипичный клинический случай рецидива инсулиномы. Как правило, радикальное (оперативное) лечение способствует полной ремиссии заболевания (рецидив составляет около 3%). Однако встречаются случаи неэффективности оперативного лечения при множественных аденомах или экстрапанкреатическом расположении аденомы. В данном случае гипогликемические состояния сохранились и после дистальной гемипанкреатэктомии. Несмотря на проведение оперативного лечения, в ряде случаев картина гиперинсулинизма может сохраняться, что требует дальнейшего лечения и топической диагностики источника гиперинсулинемии. Длительно существующий эндогенный гиперинсулинизм в связи с необходимостью частого приема большого количества легкоусвояемых углеводов приводит к выраженному морбидному ожирению, которое способствует развитию артериальной гипертензии, нарушениям сна вплоть до синдрома апноэ во сне, жировой неалкогольной болезни печени, ЖКБ, поражению опорно-двигательного аппарата, развитию паранеопластических процессов, что существенно снижает качество жизни пациентов, работоспособность, вплоть до инвалидизации и невозможности самообслуживания. Хронические эпизоды гипогликемии могут послужить причиной развития дистрофических изменений ЦНС, наблюдается постепенное нарастание интеллектуальных расстройств, вплоть до пресенильной деменции. В некоторых случаях у пациентов развиваются тремор, хорея, ригидность, мозжечковая атаксия и иногда симптомы вовлечения периферических мотонейронов (гипогликемическая амиотрофия).

Выводы

1. Для диагностики эндогенного гиперинсулинизма пациентам с симптомами гипогликемии (тремор, потливость, слабость, сонливость, головокружение, снижение внимания, спутанность сознания) проводятся определение во время приступа уровней глюкозы, С-пептида, инсулина в крови с выявлением триады Уиппла, проба с голоданием, тест с подавлением С-пептида, КТ и/или МРТ органов брюшной полости с контрастированием. При необходимости выполняются эндоскопическое и интраоперационное УЗИ, ТАБ под контролем УЗИ, ангиография с внутриартериальной стимуляцией кальцием ПЖ и определением уровня ИРИ. Необходимо исключить возможное экзогенное введение инсулина или прием препаратов сульфонилмочевины, приводящих к снижению уровня глюкозы крови.

2. Эпизод гипогликемии следует купировать приемом легкоусвояемых углеводов, внутривенным введением 40–100 мл 40% раствора глюкозы, при необходимости продолжить инфузионную терапию 5–10% раствором глюкозы. Применяются глюкокортикоиды парентерально или перорально.

3. Основным методом лечения является хирургический — резекция инсулиномы. При невозможности или неэффективности хирургического лечения применяются препараты, снижающие эндогенную секрецию инсулина: октреотид, диазоксид, эверолимус.

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

Целесообразность использования витамина-гормона D с профилактической и лечебной целью (обзор литературы)

Д.м.н. Т.Ю. Пестрикова, д.м.н. Е.А. Юрасова, к.м.н. Т.П. Князева, А.С. Шматкова

ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России, Хабаровск

РЕЗЮМЕ

Нарушение образования гормонов и их дефицит являются важными причинами многих заболеваний человека. Дефицит одного из них — D-гормона — имеет негативные последствия и лежит в основе ряда патологических состояний и заболеваний, которые во время менопаузы будут только усугубляться.

Низкий уровень D-гормона отмечен при избыточном весе, ожирении, артериальной гипертензии, заболеваниях периферических артерий, ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда, сердечной недостаточности и инсульте. Низкие уровни 25(OH)D₃ в сыворотке крови, по-видимому, связаны с гипертриглицеридемией, резистентностью к инсулину и метаболическим синдромом у лиц с ожирением, более низким уровнем холестерина высокой плотности. Немало исследований подтверждают взаимосвязь дефицита витамина D с депрессией, ожирением, синдромом поликистозных яичников, бесплодием и т. д.

В России витамин D применяют в основном в двух формах — водном и масляном растворе. Водный раствор всасывается лучше благодаря мицеллярной форме. Это связано с тем, что он состоит из мицелл — наночастиц с «жировой начинкой» и водной оболочкой. Естественный механизм усвоения витамина D требует образования мицеллярного раствора в организме человека, который зависит от состояния пищеварительной системы, приема и состава пищи. Водная форма витамина D (Аквадетрим®) поступает в организм уже в готовом для усвоения состоянии, поэтому его усвоение не зависит от ряда дополнительных факторов.

Ключевые слова: витамин-гормон D, D-гиповитаминоз, D-витаминная недостаточность, колекальциферол, Аквадетрим®.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Князева Т.П., Шматкова А.С. Целесообразность использования витамина-гормона D с профилактической и лечебной целью (обзор литературы) // PMЖ. 2018. № 11(II). С. 126–130.

ABSTRACT

Feasibility of using vitamin D hormone with preventive and curative purposes (Literature review)

T.Yu. Pestrikova, E.A. Yurasova, T.P. Knyazeva, A.S. Shmatkova

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Disorders of hormones production and hormones deficiency are important causes of many human diseases. D-hormone deficiency has negative consequences and causes a number of pathological conditions and diseases, which worsen in a menopause period. A low level of D-hormone is found in overweight and obese individuals, along with arterial hypertension, peripheral arterial disease, coronary heart disease, myocardial infarction, heart failure and stroke. Low levels of 25(OH)D₃ in the blood serum seem to be associated with hypertriglyceridemia, insulin resistance and metabolic syndrome in obese people, low level of high-density cholesterol. Many studies confirm the relationship between vitamin D deficiency and depression, obesity, polycystic ovary syndrome, infertility, etc.

In Russia, vitamin D is used mainly in two forms: aqueous and oil solutions. The aqueous solution is absorbed better because of the micellar form. This is due to the fact that it consists of micelles — nanoparticles with a “fat falling” and an aqueous membrane. The natural mechanism of vitamin D assimilation requires the formation of a micellar solution in the human body, which depends on the state of the digestive system, the meal and the food. The aqueous form of vitamin D (Aquadetrim®) is ready for assimilation when entering the human body, so its assimilation does not depend on a number of additional factors.

Key words: vitamin- D hormone, D-hypovitaminosis, D-vitamin deficiency, cholecalciferol, Aquadetrim®.

For citation: Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Knyazeva T.P., Shmatkova A.S. Feasibility of using vitamin D hormone with preventive and curative purposes (Literature review) // RMJ. 2018. № 11(II). P. 126–130.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение образования гормонов и их дефицит являются важными причинами многих заболеваний человека. Дефицит одного из них — D-гормона (чаще представленный D-гиповитаминозом либо D-витаминной недостаточностью), обладаю-

щего широким спектром биологических свойств и участвующего в регуляции многих важных физиологических функций, также имеет негативные последствия и лежит в основе ряда видов патологических состояний и заболеваний, которые во время менопаузы будут только усугубляться [1, 2].

Термином «витамин D» объединяют группу сходных по химическому строению и существующих в природе нескольких форм витамина D:

- витамин D₁ — соединение эргокальциферола и люмистерола в соотношении 1:1;
- витамин D₂ — эргокальциферол, образующийся из эргостерола под действием солнечного света, главным образом в растениях; представляет собой наряду с витамином D₃ одну из двух наиболее распространенных природных форм витамина D;
- витамин D₃ — колекальциферол, образующийся в организме животных и человека под действием солнечного света из 7-дегидрохолестерина. Именно его рассматривают как «истинный» витамин D, тогда как другие представители этой группы считают модифицированными производными витамина D;
- витамин D₄ — дигидротрахистерол или 22,23-дигидроэргокальциферол;
- витамин D₅ — ситокальциферол (образуется из 7-дегидроситостерола).

В отличие от всех других витаминов витамин D не является собственно витамином в классическом смысле этого термина. Он биологически неактивен и за счет двух этапов метаболизации в организме превращается в активную гормональную форму, оказывая многообразное биологическое действие за счет взаимодействия со специфическими рецепторами, локализованными в ядрах клеток многих тканей и органов. В этом отношении активный метаболит витамина D ведет себя как истинный гормон, поэтому он и получил название «D-гормон». При этом, следуя исторической традиции, в научной литературе его называют витамином D [3].

Роль витамина-гормона D в поддержании гомеостаза организма

Исторически сложилось, что D-гиповитаминоз был связан с заболеваниями скелета, включая: дефицит кальция, фосфора и нарушения костного обмена, остеопороз, переломы, снижение мышечной силы. В 2000-х гг. внимание исследователей было обращено на связь дефицита витамина D с раком, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), метаболическими расстройствами, инфекционными и аутоиммунными заболеваниями, а также смертностью [4].

Дефицит витамина D проявляется диффузной болью в костях и мышцах, слабостью, парестезиями, а также повышенной восприимчивостью к воспалению в концевых пластинах позвонков, способствует увеличению частоты таких заболеваний, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз, сахарный диабет 1 типа, синдром раздраженного кишечника [5].

Исследования свидетельствуют о том, что дефицит витамина D во время беременности ассоциирован с ее неблагоприятными исходами: повышенным риском преэклампсии, инфекций, преждевременных родов, кесарева сечения, гестационного диабета. Оптимальная конверсия витамина D в 1,25(OH)₂D₃ во время беременности достигается при уровне 25(OH)D₃ более 40 нг/мл. Рандомизированные клинические исследования демонстрируют снижение частоты осложнений беременности у пациентов, получающих высокие дозы витамина D. У женщин, получающих витамин D, снижен риск дефицита витами-

на D (рахита) у ребенка. Хотя и общепризнанно, что беременность и лактация представляют собой состояния с повышенной потребностью в витамине D, четких рекомендаций по адекватному восполнению его дефицита в настоящее время нет [2].

Дефицит витамина D в настоящее время является глобальной проблемой общественного здравоохранения, затрагивающей более 1 млрд людей во всем мире [6, 7].

По результатам исследований, до 80% канадского и европейского населения имеют дефицит витамина D, в то время как приблизительно треть населения США испытывает его недостаток [8]. Немецкий опрос показал, что чуть более 60% населения Германии имеют уровень 25(OH)D₃ ниже 20 нг/мл [9].

Механизмы действия витамина D включают эндокринные, паракринные и аутокринные воздействия с помощью рецепторов VDR, влияющих на большинство физиологических систем, включая мозг [10]. Связь между депрессивными расстройствами и дефицитом витамина D при отсутствии солнечного воздействия хорошо известна и была впервые отмечена 2 тыс. лет назад. Ферменты, необходимые для гидроксирования 25-гидрокси-витамина D в активную форму — 1,25-дигидрокси-витамин D, присутствуют в гипоталамусе, мозжечке и субстанции *nigra* [11]. Витамин D модулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, регулируя образование адреналина, норадреналина и допамина через рецепторы VDR в коре надпочечников, и защищает от истощения допамина и серотонина централизованно [12]. Биологическая функция витамина D в депрессии была установлена рядом исследований, а валидированные показатели депрессии включали индекс депрессии Бека в трех исследованиях, одно из которых проводилось в Университете Квинсленда (Австралия) [13]. Было обнаружено, что у пациентов с избыточным весом и ожирением при уровне 25(OH)D₃ в сыворотке крови менее 40 нмоль/л имеются более высокие (более «депрессивные») баллы шкалы депрессии Бека. У пациентов, в сыворотке которых уровень 25(OH)D₃ был более 40 нмоль/л, данные показатели шкалы депрессии Бека были значительно ниже. Лечение высокими дозами витамина D в течение 1 года может улучшить эти показатели [14].

Глобальный рост ожирения также может быть связан с более низкими значениями 25(OH)D₃, при этом значения 25(OH)D₃ обратно пропорциональны индексу массы тела и ожирению [15]. Эта связь сохраняется после корректировки физической активности и изменения питания. Предполагается, что ожирение является независимым фактором риска для снижения уровня 25(OH)D₃ в сыворотке, а дефицит витамина D может зависеть от своевременного изменения образа жизни [16].

Средний уровень 25(OH)D₃ очень мал при избыточном весе и ожирении, а низкие уровни 25(OH)D₃ в сыворотке крови, по-видимому, связаны с гипертриглицеридемией, резистентностью к инсулину и метаболическим синдромом (МС) у лиц с ожирением, более низким уровнем холестерина высокой плотности [17].

Два исследования (NHANES III и NHANES в 2003–2004 гг.) показали значительную обратную связь между концентрациями 25(OH)D₃ в сыворотке крови и МС, включая артериальную гипертензию (АГ), заболевания периферических артерий, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, сердечную недостаточность и инсульт. Повышение уровня 25(OH)D₃ более 16 нг/мл

ассоциируется со статистически значимым снижением артериального давления (АД). Уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ находится в обратной зависимости от толщины интима-медиа и толщины максимальной атеросклеротической бляшки в сонной артерии [18].

Нормализация уровня витамина D может уменьшать систолическое АД и таким образом понижать риск ССЗ. Также в ряде исследований продемонстрировано, что коррекция дефицита витамина D предотвращает дальнейшую гипертрофию кардиомиоцитов у больных АГ. Экспериментальные исследования указывают, что витамин D участвует в регулировании активации ренина и образовании ангиотензина, непосредственно подавляя чрезмерную экспрессию ренина [19]. Дефицит витамина D также независимо связан с низким уровнем липопротеидов высокой плотности и степенью выраженности ожирения [20].

Эстрогены имеют множественные функции в головном мозге: облегчают синаптогенез, индуцируют усиление секреции фактора роста, защищают от окислительного стресса и регулируют нейротрансмиссию (например, серотонин, норэпинефрин и ацетилхолин) в системах мозга, связанных с познанием и настроением [21]. Активность их проявляется посредством активации внутриклеточных, трансмембранных и мембранных рецепторов эстрогенов наряду с негеномными механизмами. При этом существуют два основных подтипа эстрогеновых рецепторов (ER): $\text{ER}\alpha$ и $\text{ER}\beta$ [22]. $\text{ER}\alpha$ преимущественно экспрессируется в гипоталамусе и миндалевидном теле — областях, связанных с вегетативной функцией, эмоциональной регуляцией, ассоциативной и эмоциональной памятью. $\text{ER}\beta$ в большом количестве присутствуют в гипоталамусе, гиппокампе, коре головного мозга и могут быть связаны с механизмами антидепрессантных эффектов [23].

Основным источником витамина D является воздействие солнечных лучей, особенно между 10:00 и 15:00, весной, летом и осенью [24]. Ежедневное потребление 400 МЕ может быть легко достигнуто благодаря пребыванию на солнце, например, в обеденный перерыв (без риска возникновения эритемы для всех широт). Однако для получения дозы 1000 МЕ во время обеденного перерыва на солнце требуется более интенсивное воздействие на участки кожи, а суточная доза, превышающая 4000 МЕ, вряд ли достижима при такой короткой экспозиции [25].

МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА-ГОРМОНА D

Витамин D, синтезируемый в коже, может циркулировать в кровотоке как минимум вдвое дольше, чем витамин D, поступающий с пищей из таких продуктов, как жирная рыба, грибы, яйца, молоко (рис. 1). У взрослого человека, одетого в купальный костюм, минимальная доза ультрафиолетового излучения, необходимая для загара, приводит к выработке количества витамина D, эквивалентного 10 000–25 000 МЕ, принятого с пищей [24].

$25(\text{OH})\text{D}_3$ — единственный метаболит витамина D, который используется для определения его дефицита, недостаточности или достаточного уровня, является основной циркулирующей формой витамина D, отражающей его суммарное потребление с пищей, и витамина D, который вырабатывается на солнце в коже [26].

Оценка статуса витамина D должна проводиться путем определения уровней $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови

надежным методом. Рекомендуется проверка надежности используемого в клинической практике метода определения $25(\text{OH})\text{D}_3$ относительно международных стандартов (DEQAS, NIST) [27].

Основываясь на всей этой информации, многие из эталонных лабораторий теперь используют нормативный диапазон для $25(\text{OH})\text{D}_3$ — от 20 до 100 нг/мл. Другие лаборатории признают рекомендацию экспертов о том, что предпочтительный уровень $25(\text{OH})\text{D}_3 > 30$ нг/мл является наиболее желательным, т. к. они сообщили о 45–65-процентном увеличении эффективности транспорта кальция в кишечнике, когда женщины смогли достичь уровня $25(\text{OH})\text{D}_3 > 32$ нг/мл [28].

В клинических рекомендациях «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика», разработанных ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России и Российской ассоциацией эндокринологов, отмечено, что для поддержания уровня $25(\text{OH})\text{D}_3 > 30$ нг/мл может потребоваться потребление витамина D не менее 1500–2000 МЕ/сут (уровень доказательности AI) [2].

Международное эндокринологическое общество рекомендует модель, которая предполагает использовать ежедневную дозу 1500–2000 МЕ витамина D в день для людей 19–70 лет, чтобы поддерживать сывороточные уровни $25(\text{OH})\text{D}_3$ выше 30 нг/мл с предпочтительным диапазоном $25(\text{OH})\text{D}_3$ 40–60 нг/мл. Но есть еще разногласия по поводу «здорового» уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$. Многие исследователи предполагают, что верхний предел нормальных значений для $25(\text{OH})\text{D}_3$ составляет 100 нг/мл, однако эта рекомендация основана исключительно на кальциемическом эффекте витамина D, а не на других последствиях для здоровья, включая смертность [29].

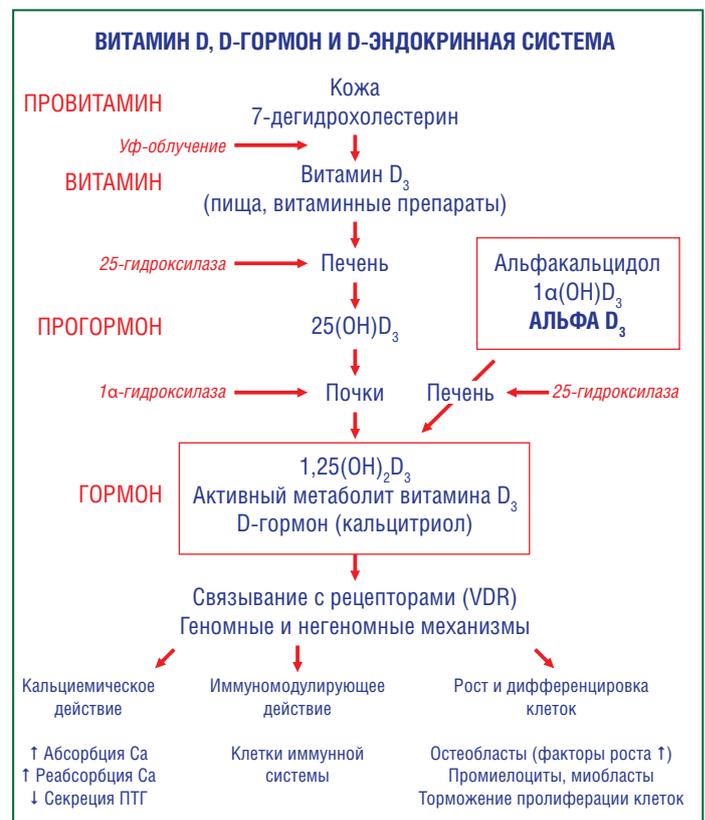


Рис. 1. Образование витамина D, его метаболизм и основные биологические эффекты



АквaДетрим®

Витамин D
№1 по назначениям
врачей в России¹

1. Ипсос Комкон Приндекс, 2018

2. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, для поддержания оптимального уровня витамина D взрослому человеку требуется 2000 МЕ = 4 капли Аквaдетрим® в день. «Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика». Российская ассоциация эндокринологов. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, Москва, 2015.

Всемирная организация здравоохранения опубликовала в 2008 г. обзор на тему связи витамина D и раковых заболеваний и стала инициатором нескольких исследований на эту тему [30]. К настоящему времени получены данные об увеличении риска рака молочной железы, толстого кишечника, простаты, эндометрия, яичников, пищевода, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря, почек, ходжкинской и неходжкинской лимфом на фоне дефицита витамина D [31, 32].

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Уровень витамина D ($25(\text{OH})\text{D}_3$) в анализах крови ниже 75 нмоль/л (30 нг/мл) определяется как опасный. В этой связи рекомендуется для минимального уровня смертности от всех причин стремиться к уровню витамина D ($25(\text{OH})\text{D}_3$) в крови в диапазоне от 100 нмоль/л (40 нг/мл) до 140 нмоль/л (56 нг/мл) [33].

Показаниями для применения витамина D являются:

- дефицит витамина D;
- рахит и рахитоподобные заболевания;
- гипокальциемическая тетания;
- остеомаляция;
- заболевания костей на метаболической основе (такие как гипопаратиреоз и псевдогипопаратиреоз).

В России витамин D применяют в основном в двух формах — водном и масляном растворе. Водный раствор содержит особые наночастицы, называемые мицеллами. Они имеют липидный гидрофобный внутренний компонент, с которым связан витамин D, и гидрофильную оболочку, дающую возможность наночастицам одинаково распространяться по всему объему водной среды. При этом гидрофобные концы амфифильных молекул (десятки и сотни молекул), объединяясь вместе, формируют гидрофобное ядро мицеллы (внутренний компонент), а гидрофильные концы образуют наружную гидрофильную оболочку мицеллы, которая стабилизируется снаружи молекулами растворителя и адсорбированными ионами из водной среды. Благодаря мицеллам витамин D переходит в водорастворимую форму.

Рассмотрим две ситуации:

1. Имеется физиологическое пищеварение. Тогда желчь имеет нормальный состав, и кишечник способен обеспечить путем образования нормального количества полноценных желчных кислот переход жиров и жирорастворимых витаминов (включая витамин D_3) в мицеллы для их успешного всасывания, что без желчных кислот и мицелл невозможно. В таком случае для восполнения дефицита витамина D_3 пациент может использовать как водный раствор этого витамина, так и масляный — в обоих случаях будет эффективное усвоение препарата.

2. Есть нарушения пищеварения, вызванные различными причинами. Это могут быть различные заболевания ЖКТ (панкреатит, гепатит и стеатогепатит с холестазом, муковисцидоз и другие заболевания) или такие причины, как преклонный возраст пациента, прием специфических лекарств, влияющих на работу органов пищеварения (гиполипидемические препараты, желаторы, антацидные средства, кортизол, барбитураты, дифенин), использование пациентом специфической диеты, не способствующей полноценному формированию мицелл и мешающей усвоению жирорастворимых витаминов. В итоге у такого пациента значительно

уменьшается образование желчных кислот и мицелл в пищеварительном тракте или отмечается их полное отсутствие, и его кишечник уже не может полноценно усвоить жирорастворимые витамины, включая витамин D_3 . Единственным выходом из этой ситуации является применение водного раствора уже готовых мицелл, содержащих витамин D_3 . При этом нарушение нормальной секреции желчных кислот и формирования мицелл в кишечнике пациента уже не влияет на нормальное усвоение им витамина D_3 .

Аквдетрим® — это водорастворимый препарат, основой которого является колекальциферол (витамин D_3). 1 капля препарата содержит 500 МЕ колекальциферола (1 мл=30 капель=15000 МЕ). Переход витамина D_3 в водорастворимое состояние осуществляется с помощью полиэтиленгликолевого эмульгатора глицерилтрицинолеат макрогола.

Индивидуальный подбор дозы витамина D при его недостаточности или дефиците можно осуществлять в соответствии с рекомендациями Российского общества эндокринологов 2015 г. [2].

Препарат принимают в 1 ложке жидкости (1 капля содержит 500 МЕ колекальциферола). Дозу устанавливают индивидуально, с учетом количества витамина D, которое получает пациент в составе пищевого рациона и в форме лекарственных препаратов. Для беременных женщин возможен прием препарата (**Аквдетрим®**) в двух вариантах: ежедневно на протяжении всей беременности по 500 МЕ/сут или по 1000 МЕ/сут, начиная с 28-й нед. беременности. Беременным женщинам нельзя применять витамин D в высоких дозах, т. к. в случае передозировки может дать о себе знать его тератогенное действие. Кормящая женщина, которая использует данное средство в больших дозах, может спровоцировать развитие симптомов передозировки у ребенка [34].

Литература

1. Rance N.E. Menopause and the Human Hypothalamus: Evidence for the Role of Kisspeptin // *Peptides*. 2009. Vol. 30, № 1. P. 111–122.
2. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Российская ассоциация эндокринологов. ФГБУ «Эндокринологический научный центр Министерства здравоохранения Российской Федерации». М., 2015. 75 с. [Klinicheskie rekomendacii. Deficit vitamina D u vzroslykh: diagnostika, lechenie i profilaktika. / Rossijskaja asociacija jendokrinologov. FGBU «Jendokrinologicheskij nauchnyj centr Ministerstva zdavoohranenija Rossijskoj Federacii. M., 2015. 75 s. (in Russian)].
3. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция // *PMJ*. 2014. № 7. С. 477–479 [Shvarc G. Ja. Deficit vitamina D i ego farmakologicheskaja korrakcija // *RMZh*. 2014. № 7. S. 477–479 (in Russian)].
4. Theodoratou E., Tzoulaki I., Zgaga L., Ioannidis J.P. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials // *BMJ*. 2014. Vol. 348. P. 2035. doi: 10.1136/bmj.g2035.
5. Kamen D.L. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity // *J Mol Med (Berl)*. 2010. Vol. 88. P. 441–450.
6. Hollick M.F. Vitamin D deficiency // *N Engl J Med*. 2007. Vol. 357. P. 266–281.
7. Khadilkar V.V. Use of Vitamin D in various disorders // *Indian J Pediatr*. 2013. Vol. 80. P. 215–218.
8. Hossein-nezhad A. Vitamin D for health: a global perspective // *Mayo Clin Proc*. 2013. Vol. 88. P. 720–755.
9. Rabenberg M., Scheidt-Nave C., Busch M.A. et al. Vitamin D status among adults in Germany — Results from the German health interview and examination survey for adults (DEGSI) // *BMC Public Health*. 2015. Vol. 15. P. 641.
10. Ramagopalan S.V., Heger A., Berlanga A.J. et al. ChIP-seq defined genome-wide map of Vitamin D receptor binding: Associations with disease and evolution // *Genome Res*. 2010. Vol. 20. P. 1352–1360.
11. Gezen-Ak D., Dursun S. Yilmazer Vitamin D inquiry in hippocampal neurons: consequences of vitamin D-VDR pathway disruption on calcium channel and the vitamin D requirement. // *Neurol Sci*. 2013. Vol. 34, № 8. P. 1453–1458.
12. Cui X. et al. Vitamin D and the brain: Genomic and non-genomic actions // *Mol Cell Endocrinol*. 2017. Vol. 15, № 453. P. 131–143.

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

Антибиотики как модуляторы кишечной микробиоты: между добром и злом

Профессор Е.Ю. Плотникова, к.м.н. Ю.В. Захарова

ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово

РЕЗЮМЕ

Ожирение прогрессирует в ряде стран мира со скоростью настоящей эпидемии. Микробиом играет важную роль в поддержании здоровья, иммунитета и обмена веществ. Сегодня антибиотики бесценны для лечения многих серьезных инфекций и продолжают спасать бесчисленные жизни. Побочные влияния от лечения антибиотиками на кишечную микрофлору варьируются от быстропроходящей самостоятельно «функциональной» диареи до опасного для жизни псевдомембранозного колита. Новые эпидемиологические исследования показали, что воздействие антибиотиков связано с повышенным риском набора избыточного веса и ожирения. Нарушения микрофлоры кишечника происходят не только из-за лечения антибиотиками. Антибиотики широко используются в качестве стимуляторов роста в сельском хозяйстве, они накапливаются в мясе животных и птицы, которое мы употребляем в пищу. Пробиотики являются агентами, способными модулировать и улучшать кишечную микрофлору при антибиотикотерапии. Пробиотики не только профилактируют и лечат антибиотик-ассоциированную диарею, но и способствуют снижению веса и уменьшают индекс массы тела, они могут помочь улучшить иммунитет, предотвратить простудные и atopические заболевания, а также обладают многими другими эффектами.

Ключевые слова: ожирение, антибиотики, антибиотикотерапия, пробиотики, Максилак.

Для цитирования: Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. Антибиотики как модуляторы кишечной микробиоты: между добром и злом // PMJ. 2018. № 11(II). С. 131–136.

ABSTRACT

Antibiotics as modulators of intestinal microbiota: between the good and the bad

Plotnikova E.Yu., Zakharova Yu.V.

Kemerovo State Medical University

Obesity is progressing in a number of countries around the world with a real epidemic speed. Microbiomas play an important role in maintaining health, immunity and metabolism. Today antibiotics are invaluable drugs used in the treatment of many serious infections and they continue to save countless number of lives. Side effects from antibiotic treatment on the intestinal microflora range from a self-limited «functional» diarrhea to a life-threatening pseudomembranous colitis. New epidemiological studies have shown that the use of antibiotics is associated with an increased risk of overweight and obesity. But it is not only antibiotic therapy that may cause the disturbance of intestinal microflora. Antibiotics are widely used as growth stimulators in agriculture, they are accumulated in the meat of animals and poultry that we eat. Probiotics are agents that can modulate and improve the intestinal microflora during antibiotic therapy. Probiotics not only prevent and treat antibiotic-associated diarrhea, but also contribute to weight loss and reduce overweight, they can improve immunity, prevent colds and atopic diseases, and also have many other effects.

Key words: obesity, antibiotics, antibiotic therapy, probiotics, Maxilac.

For citation: Plotnikova E.Yu., Zakharova Yu.V. Antibiotics as modulators of intestinal microbiota: between the good and the bad // RMJ. 2018. № 11(II). P. 131–136.

Распространенность ожирения в мире достигла масштабов эпидемии за последние несколько десятилетий. В 2013 г. 36,9% взрослых мужчин и 29,8% женщин (в возрасте ≥ 20 лет) имеют избыточный вес (индекс массы тела (ИМТ) — 25–29,9 кг/м²) или ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) [1], а недавние анализы тенденций показывают, что число пациентов с избыточным весом или ожирением продолжает расти во всем мире [2]. Из-за многогранной природы ожирения нет единого или простого решения для борьбы с этой растущей эпидемией. Таким образом, необходимы новые, наиболее результативные индивидуальные методы для эффективной профилактики и лечения избыточного веса и ожирения.

Исследования на животных и человеке показывают, что триллионы бактерий в кишечнике связаны с энерги-

ческим гомеостазом [3, 4]. Кишечные бактерии ферментируют неперевариваемые углеводы, синтезируют из них короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) и аминокислоты и могут тем самым вносить энергетический вклад в метаболизм хозяина [5, 6]. Побочные продукты процесса бактериальной ферментации могут влиять на аппетит и чувство насыщения [7], также путем модуляции метаболизма желчных кислот [8] микробиота может управлять алиментарным ожирением, «увеличивая» калорийность потребляемой пищи [9, 10]. Кроме того, бактерии кишечника могут манипулировать вкусом индивидуума и его диетическими предпочтениями [11].

Бактерии освоили нашу планету около 3 млрд лет назад. Доктор Martin J. Blaser очень интересно описывает это в своей книге «Удаленные микробы: как чрезмерное

использование антибиотиков помогает развитию наших современных эпидемий», которая вышла в 2014 г. и стала бестселлером: «Они (бактерии) сделали кислород, которым мы дышим, почву, поддерживают наши океаны. Медленно, неумолимо, посредством проб и ошибок на протяжении всего времени они изобрели сложные и надежные системы обратной связи, которые по сей день поддерживают всю жизнь на Земле. Древние, но не примитивные бактериальные клетки — самодостаточные существа, достигают различных форм и размеров и адаптируются практически к каждой экосистеме на Земле» [12]. 99% уникальных генов в наших телах являются бактериальными. Эта популяция из более чем 100 трлн микроорганизмов составляет наш микробиом: совокупность микробных сообществ, которая развилась вместе с *homo sapiens*, чтобы помочь организовать основные жизненные процессы, начиная с момента рождения.

Роль микробиоты в поддержании здоровья человека

Метаболические изменения могут быть вызваны первичным нарушением микробиоты [13], что связано с современными изменениями в физиологии человека [14, 15], которые инициируются внешними факторами. Эпидемиологические исследования показали, что лечение антибиотиками в течение первых 6 мес. жизни [16] или рождение ребенка путем кесарева сечения [17, 18] может увеличить риск накопления избыточного веса в старшем возрасте, не воздействуя напрямую на потребление калорий или метаболизм хозяина [19], но оказывая большое влияние на микробиом [14, 20]. На взаимовыгодные отношения человека с собственными микробами влияют многие аспекты современного образа жизни, включая урбанизацию, международные путешествия и диетические изменения [21], а также антибиотики [22].

Микробиом играет важную роль в поддержании здоровья, особенно иммунитета и обмена веществ. Не исключено и то, что нарушение этого равновесия может иметь серьезные последствия. Но об этом вряд ли задумывались в 1940-х гг., когда в нашу жизнь вошли антибиотики, уничтожающие бактерии или замедляющие их рост. Смертельные ранее болезни стало возможно предотвратить или вылечить, намного безопаснее стали хирургические операции. Побочные эффекты у антибиотиков казались немногочисленными и незначительными. Сегодня антибиотики — бесценное средство лечения многих серьезных инфекций, продолжающее спасать бесчисленные жизни. Побочные влияния от лечения антибиотиками на кишечную микрофлору варьируются от быстропроходящей самостоятельно «функциональной» диареи до опасного для жизни псевдомембранозного колита [23, 24]. Долгосрочные последствия изменений кишечного микробного пейзажа человека сложно выявить, но хронические состояния, такие как астма и atopические заболевания, зачастую связаны с использованием антибиотиков в детстве и изменениями вследствие этого микробиоты кишечника [25–27]. Многие химические процессы в кишечнике опосредованы специфическими микробными популяциями [28], что может провоцировать развитие рака [29, 30] и ожирения [31, 32], изменения в составе кишечной микрофлоры могут иметь и другие отсроченные серьезные последствия для здоровья [33]. Последствия приема даже одного курса антибиотиков в специфических микробных популяциях в естественных условиях могут сохраняться в течение многих лет [34–36].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИБИОТИКОВ: ПЛЮСЫ И МИНУСЫ

Проблема заключается не в использовании антибиотиков, а в их применении без показаний. В среднем американцы проводят около 30 курсов антибиотиков за 40 лет жизни. При этом за последние 50 лет количество людей с избыточным весом увеличилось в 2 раза, а с ожирением — более чем в 3 раза [37]. При наличии избыточного веса и ожирения возникает повышенный риск таких серьезных заболеваний, как сердечные-сосудистые, онкологические и сахарный диабет. Marion Nestle, заведующая кафедрой исследований питания и пищевых продуктов в Нью-Йоркском университете и автор «Политики питания», утверждает, что стоимость ведения пациентов с заболеваниями, связанными с ожирением, будет «астрономической» [38]. Например, детское ожирение представляет собой дорогостоящую эпидемию, которая затрагивает каждого пятого ребенка, и лечение одного больного с ожирением может обойтись в 19 тыс. долл. США [39]. В 2016 г. было установлено, что затраты системы здравоохранения на лечение тучных австралийских дошкольников на 60% выше, чем на детей с нормальным весом, аналогичные финансовые затраты ожидаются в США и Великобритании [40]. А ожирение взрослых пациентов может быть большим бременем для здравоохранения, чем курение [41].

Последствия применения антибиотиков у беременных женщин и младенцев

Исследование когорты датских женщин выявило, что более 40% из них получали антибиотик хотя бы 1 раз во время беременности [42]. Было показано, что в дополнение к нарушению передачи микробиоты от матери к ребенку воздействие пренатального антибиотика влияло на весовые коэффициенты новорожденных, повышало риск ожирения и связанных с ним метаболических нарушений позже в жизни ребенка [43, 44].

Анализ базы данных уровня антибиотикорезистентности в США в 2010 г., содержащей информацию о более чем 70% американских рецептов [45], продемонстрировал широкое использование антибиотиков, особенно в младенчестве и детстве, которые существенно варьировали в зависимости от региона. Экстраполяция данных показывает, что в возрасте 2 лет в среднем 1 американский ребенок получил почти 3 курса антибиотиков (в основном для лечения острых инфекций ушей и верхних дыхательных путей), около 10 курсов в возрасте до 10 лет и 17 курсов в возрасте до 20 лет. Хотя эти показатели поразительно высоки, они согласуются с предшествующими национальными обследованиями [46, 47]. Взаимосвязь между количеством назначаемых антибиотиков и уровнем ожирения в США представлена на рисунке 1 [48]. Выявлено, что в тех штатах, где чаще всего назначаются курсы антибиотикотерапии, проживают самые тучные люди.

В отличие от этого, в Швеции использование антибиотиков у младенцев и взрослых пациентов составляет примерно 40% от того количества, которое назначается в США [49]. Тот факт, что большая часть предписанного использования антибиотиков у детей в США не нужна, признан профессиональными органами, включая Американскую педиатрическую академию [50] и Центр по контролю и профилактике заболеваний [51]. Тем не менее темпы использования антибиотиков в педиатрии в США в период с 2000 до 2010 г. увеличились [52]. Даже в пределах одного региона существует значительная вариабельность на-

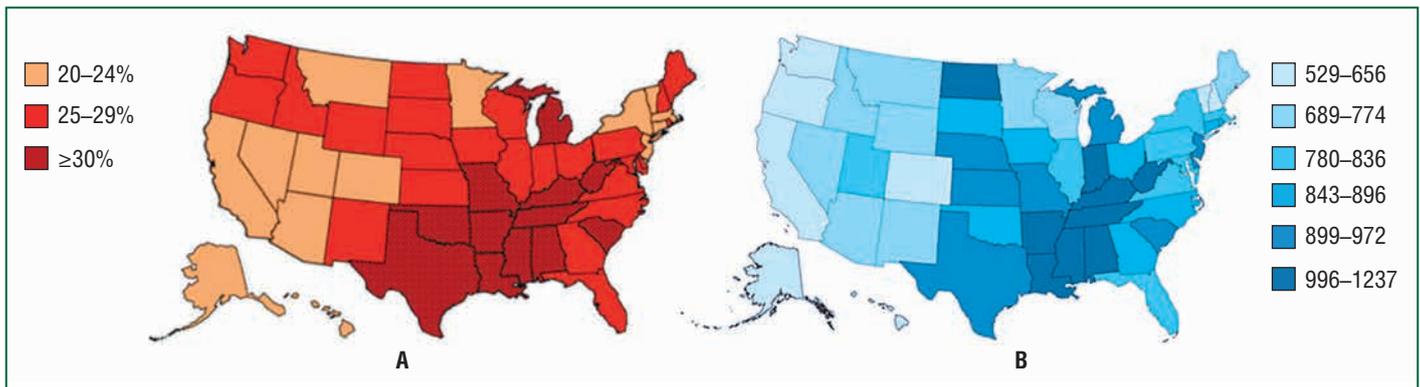


Рис. 1. ИМТ у жителей США (А), количество курсов антибиотикотерапии на 1000 населения США (В)

значения врачами лекарств, о чем свидетельствует недавний большой обзор, проведенный крупным медицинским академическим центром [53].

Новые эпидемиологические исследования подтвердили гипотезу о том, что воздействие антибиотиков в раннем детстве (от 1 года до 3-х лет) связано с повышенным риском развития ожирения. При исследовании более 28 тыс. пар мать — ребенок в датской национальной когорте новорожденных [54] было установлено, что воздействие антибиотика у детей в течение первых 6 мес. связано с повышенным риском избыточного веса в возрасте 7 лет, причем данный эффект у мальчиков был более выраженным, чем у девочек. Эти результаты были подтверждены в лонгитюдном когортном исследовании родителей и детей (ALSPAC), в котором участвовало более 10 тыс. детей. В когорте новорожденных ALSPAC использование антибиотиков в течение первых 6 мес. жизни было связано с увеличением ИМТ в возрасте 10, 20 и 38 мес. Исследование ALSPAC также определило, что материнский ИМТ является вторым фактором, способствующим развитию ожирения, после воздействия антибиотиков в раннем возрасте, причем с возрастом наблюдается усиление этого эффекта у детей от матерей с нормальным весом по сравнению с матерями с избыточным весом. В другом большом исследовании наблюдались около 11 500 детей, родившихся в Соединенном Королевстве в 1991–1992 гг., которые получали антибиотики до 6 мес. Установлено, что они имели больший риск развития ожирения в возрасте 38 мес. (отношение шансов 1,22) [16].

В исследованиях с канадскими младенцами антибиотики, вводимые в первый год жизни, увеличивали вероятность того, что ребенок будет иметь избыточный вес в возрасте 9 и 12 лет, а также высокое центральное ожирение (маркер метаболического синдрома) [55]. Эти эффекты наблюдались после коррекции других факторов, которые влияют на вес тела, таких как диета, физическая активность и курение матерей во время беременности. Проявился выраженный половой диморфизм, эффект был сильнее у детей мужского пола. Продольное исследование в США с 2001 по 2009 г. с участием 65 480 детей из Филадельфии также показало связь между антибиотиками, применяемыми в первый год жизни, и ожирением в детском возрасте, которое было выражено значительно сильнее, если пациент получил несколько курсов антибиотикотерапии в период с 0 до 23 мес. Поскольку распространенные детские инфекции были наиболее частыми диагнозами, связанными с назначением антибиотиков широкого спектра действия, сужение выбора антибиотиков потенциально может быть

управляемым фактором риска формирования ожирения у детей [56]. Примечательно, что эти эффекты имели сильную корреляцию с использованием антибиотиков широкого спектра, но не с антибиотиками с узким спектром.

В глобальном кросс-секционном исследовании выявлено, что применение антибиотиков в течение первого года жизни влияет на массу тела у детей, а изменение в обоих направлениях (увеличение или уменьшение) зависит от места проживания, которое ассоциировалось с повышенным риском избыточного веса в возрасте 5–8 лет у мальчиков [57]. В том же исследовании увеличение массы тела или снижение веса у девочек зависело от места проживания, однако в целом у этих участников не наблюдалось статистически значимых эффектов. Все эти эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что воздействие антибиотиков в течение первого года жизни может увеличить риск формирования ожирения в будущем. Гендерная специфика этих эффектов пока изучается [58].

Формирование нормальной кишечной микрофлоры младенца зависит от вертикальной передачи бактерий от матери во время родов; таким образом, применение антибиотиков матерью во время беременности или нарушения в родах также могут повлиять на формирование нормального микробного пейзажа у ребенка и последующее увеличение его веса. Изучение 436 пар мать — ребенок обнаружило повышение риска ожирения на 84% (33–154%) в возрасте 7 лет, если мать получала антибиотики во II или III триместре беременности [59]. В нескольких независимых исследованиях было выявлено, что повышенный риск ожирения или избыточного веса был связан с родоразрешением путем кесарева сечения [17, 18]. Независимо от пренатального применения матерью антибиотиков и других факторов у детей, рожденных путем кесарева сечения, риск ожирения был на 46% выше, чем у детей, рожденных естественным путем [60]. Эти исследования свидетельствуют о том, что передача материнской нормальной микрофлоры, вероятно, является значимым фактором, который формирует метаболическое развитие у детей.

Влияние антибиотиков на микробиоту взрослых

По результатам 10-месячного проспективного экспериментального исследования 3 взрослых пациентов, получивших два курса ципрофлоксацина, установлено, что микробиота кишечника быстро изменялась на фоне воздействия антимикробного препарата. Состав микробиоты стабилизировался через 10 мес., но в измененном состоянии [61].

Французские исследователи наблюдали 48 взрослых пациентов с диагнозом «бактериальный эндокардит» (БЭ),

получавших антибиотики, которых сравнивали с 48 людьми сопоставимого пола и возраста без БЭ. Их ИМТ определялся за 1 мес. до первых симптомов БЭ и через 1 год после выписки из больницы. ИМТ значительно увеличился у пациентов, получавших ванкомицин + гентамицин (В+Г) ($p=0,03$), но не в контрольной группе или у пациентов, получавших другие антибиотики. У 17 пациентов отмечали увеличение ИМТ $\geq 10\%$, а у 5 из группы антибиотиков В+Г развилось ожирение. Лечение В+Г было независимым предиктором увеличения ИМТ $\geq 10\%$ ($p=0,02$). Увеличение веса было особенно выраженным после 6-недельного внутривенного лечения В+Г БЭ у мужчин старше 65 лет, которые не подверглись кардиохирургическому вмешательству [62].

Механизм, с помощью которого антибактериальные агенты увеличивают показатели роста и веса, недостаточно известен, но было предложено несколько гипотез [63]:

- питательные вещества эффективнее усваиваются из-за более тонкого кишечного эпителия и нарушения его проницаемости;
- питательные вещества сохраняются из-за сокращения конкурирующих микроорганизмов;
- уменьшаются или устраняются микроорганизмы, ответственные за субклинические инфекции;
- снижается количество бактерий, стимулирующих рост токсинов и метаболитов;
- изменяется активность бактериальных ферментов, которые улучшают эффективность метаболизма продуктов питания.

Таким образом, появляется все больше доказательств роли микроорганизмов кишечника в отношении преобразования энергии питательных веществ [64] и их последствий для ожирения.

Антибиотики в сельском хозяйстве

Нарушения микрофлоры кишечника происходят не только из-за лечения антибиотиками. Препараты накапливаются в мясе животных и птицы, которое мы употребляем в пищу. Антибиотики широко используются в качестве стимуляторов роста в сельском хозяйстве. В 1940-х гг. использование *Streptomyces aureofaciens* способствовало увеличению веса у животных, что привело к открытию хлортетрациклина. Тетрациклины, макролиды, авопарцин и пенициллины обычно используются в животноводстве для ускорения роста за счет увеличения потребления пищи, увеличения веса и улучшения состояния здоровья стада [65]. Авопарцин, гликопептид, структурно связанный с ванкомицином, широко использовался в Европе в качестве стимулятора роста с начала 1970-х гг. до недавнего запрета из-за появления резистентных к ванкомицину энтерококков [66]. Было показано, что этот антибиотик улучшает эффективность корма и увеличивает вес у животных [67]. Как следствие, в мясе обнаруживаются ванкомицинрезистентные энтерококки, которые стали выделяться при инфекциях у людей. В связи с этим в настоящее время Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует максимально снизить применение антибиотиков в животноводстве. Однако только в Евросоюзе прислушались к ее советам. США, Китай и Россия продолжают активно скармливать их животным, а заодно и конечным потребителям. Только с 2005 по 2009 г. российский рынок антибиотиков вырос в 2,3 раза [68]. В результате мы можем получить мясо, молоко и другие продукты с наличием

в них антибиотиков в количестве, превышающем допустимые санитарные нормы. Наличие их в продуктах маркируется как пищевые добавки E700–E800. Например, молоко и мясо могут содержать, согласно нормам, до 100 мкг на 1 кг продукта тетрациклина — антибиотика широкого спектра действия. Это означает, что человек, выпивающий 2 стакана молока в день, употребляет около 50 мкг тетрациклина ежедневно. Это немного, но необходимо учитывать, что многие пьют молоко каждый день на протяжении всей жизни.

Особенно опасно использование одних и тех же антибиотиков в животноводстве и в медицине, т. к. это способствует возникновению устойчивых к антибиотикам бактериальных штаммов, которые отрицательно влияют на здоровье человека, что является давней проблемой во многих странах. В США 80% от всего количества выпускаемых антибиотиков шло на нужды животноводства, причем около 60% из них — это те же наименования, которые используются и в медицине. Их применение запрещено с 1 января 2017 г. [69]. Кроме того, в новых исследованиях изучался вопрос о том, существуют ли прямые метаболические эффекты в результате потребления человеком загрязненных продуктов [70–72]. Примерно 70 лет назад ученые-ветеринары показали, что добавление низких (субтерапевтических) доз антибиотиков к корму или воде для домашнего скота привело к стимулированию его роста [73]. Этот эффект впоследствии был продемонстрирован у основных видов домашних млекопитающих (коров, свиней и овец) и домашней птицы [74]. Данный эффект наблюдался у различных антимикробных агентов, независимо от класса лекарственных средств (антибиотик или антисептик), химической структуры, способа действия и спектра активности [75, 76].

Больше всего антибиотиков накапливается в свинине, несколько меньше — в курятине и еще меньше — в говядине. Кроме того, в фермерских креветках и рыбе, в частности в лососе, отмечается высокий уровень антибиотиков, потому что они необходимы для профилактики заболеваний. Даже органические овощи содержат в себе антибиотики, потому что в них концентрируется около 75% антибиотиков, получаемых домашними животными, — их навоз используется для удобрения земли [77]. Важно отметить, что животных кормят антибиотиками на ранней стадии жизни, потому что в этот период стимулирование роста и эффективность корма (способность превращать калории пищи в массу тела) выше, чем при применении антибиотиков в старшем возрасте [75, 78]. Эффекты, связанные с возрастом, согласуются с концепцией критического периода формирования метаболизма хозяина, причем в раннем возрасте способность подвергаться изменениям выше, чем в старшем. По оценкам специалистов, использование антибиотиков для домашних животных увеличится на 67% к 2030 г., т. к. спрос на белок растет во всем мире. В Китае, Индии, Бразилии и России ожидается, что использование антибиотиков увеличится на 99% — намного больше, чем прирост населения этих стран. Многие из этих продуктов будут экспортироваться [77].

КОРРЕКЦИЯ ДИСБИОЗА

Как же профилактировать и корректировать нарушения метаболизма, ассоциированные с воздействием антибиотиков на организм человека на разных этапах его жизни? Ожирение у людей связано с дисбиотическим

сдвигом в фекальной микробиоте, а также с низким содержанием бифидобактерий [79]. С другой стороны, ограничение энергии и потеря веса связаны с повышенным содержанием бактерий [80]. Измененная микробиота в кишечнике субъектов с ожирением, по-видимому, эффективнее «усваивает» энергию из рациона и может способствовать дальнейшему увеличению веса [81]. Следовательно, микробиота кишечника является потенциально изменяемой мишенью для профилактики и/или лечения ожирения.

Пробиотики (в основном бифидобактерии и лактобациллы) попадают в толстую кишку человека, где они участвуют в таких процессах, как модулирование микрофлоры толстой кишки, иммуногенные реакции и метаболические процессы. Пробиотики могут профилировать инфекционные заболевания, снижать уровень холестерина, стимулировать синтез витаминов и цитокинов, ингибировать канцерогенез. Безопасность и эффективность определенных штаммов в контексте этих свойств должны быть научно доказаны для того, чтобы считать их пробиотиком. Сочетание пребиотиков и пробиотических бактерий образует синбиотики, которые могут обладать еще большими преимуществами, чем пробиотики или пребиотики в отдельности [82].

Введение жизнеспособных штаммов бактерий (пробиотиков) в качестве способа влияния на экосистему кишечника в целях снижения веса сегодня достаточно серьезно изучается [83]. Ряд исследований показывают, что пробиотики могут влиять на функцию различных видов бактерий в кишечнике [84, 85], в нескольких недавних исследованиях было обнаружено, что пробиотические добавки могут способствовать снижению веса [86].

ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИКОВ НА ДИНАМИКУ МАССЫ ТЕЛА

Q. Zhang et al. опубликовали метаанализ 19 исследований, который показал снижение ИМТ на 0,49 кг/м² ($p < 0,01$) и снижение массы тела на 0,54 кг ($p < 0,01$) по сравнению с контрольными группами. Пробиотические виды и используемые дозы варьировали в разных исследованиях. В 8 испытаниях использовали отдельные виды пробиотиков, а в остальных применяли более одного вида пробиотиков. Общая суточная доза потребления пробиотиков варьировала от 10⁶ колониеобразующих единиц (КОЕ) до 10¹² КОЕ. Продолжительность испытаний составляла от 3 до 24 нед.

(в среднем 8,76 нед.). Метаанализ продемонстрировал, что пробиотики могут быть более эффективными в уменьшении ИМТ у людей с избыточным весом или ожирением, чем у людей с нормальным ИМТ. Исследование также показало больший эффект от потребления нескольких, а не отдельных видов пробиотиков [87].

H. Borgeraas et al. провели еще один метаанализ 15 последних исследований по оценке результатов применения пробиотиков пациентами с избыточным весом и ожирением. Две трети ($n=10$) исследований включали один вид пробиотика, а остальные исследования ($n=5$) — два или несколько видов пробиотиков. Суточная доза пробиотиков варьировала от 1,0×10⁹ до 4,8×10¹¹ КОЕ, а длительность испытаний составляла от 3 до 12 нед. (медиана — 8 нед.). Установлено, что пробиотические добавки уменьшают массу тела (масса тела [95% ДИ], -0,60 [-1,19, -0,01] кг), ИМТ (-0,27 [-0,45, -0,08] кг/м²) и процентное содержание жира (-0,60 [-1,20, -0,01] %), но незначительно (масса тела -0,42 [-1,08, 0,23] кг) [88].

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом интервенционном исследовании 87 пациентов с высоким ИМТ (24,2–30,7 кг/м²) и увеличением области брюшного висцерального жира (81,2–178,5 см²) были рандомизированы для приема либо ферментированного молока (FM), содержащего LG2055 (активный FM, $n=43$), либо FM без LG2055 (контроль FM; $n=44$). Испытуемые потребляли 200 г/сут FM в течение 12 нед. В активной группе FM область брюшного висцерального и подкожного жира значительно ($p < 0,01$) уменьшалась по сравнению с исходным уровнем в среднем от 4,6 до 3,3%. Вес тела и другие параметры также уменьшились ($p < 0,001$): вес тела — на 1,4%, ИМТ — на 1,5%, объем талии — на 1,8%, бедер — на 1,5%. Ни один из этих параметров статистически значимо не уменьшился в контрольной группе [89].

Таким образом, антибиотики уменьшают разнообразие кишечной микрофлоры. Они снижают популяцию основных бактерий, живущих в кишечнике, что способствует разрастанию условно-патогенных, патогенных бактерий и грибов. Также использование антибиотиков может индуцировать у людей избыточный вес и ожирение. Пробиотики являются



МАКСИЛАК®

СИНБИОТИК

(ПРОБИОТИК + ПРЕБИОТИК)

4,5 МЛРД
КОЕ
В КАЖДОЙ КАПСУЛЕ

9 ШТАММОВ
ЖИВЫХ БАКТЕРИЙ

1 КАПСУЛА
В СУТКИ

СПЕЦИАЛЬНАЯ ЗАЩИТА КАПСУЛЫ MURE®
НЕ ТРЕБУЕТ ХРАНЕНИЯ В ХОЛОДИЛЬНИКЕ

www.maxilac.ru

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД
К ВОССТАНОВЛЕНИЮ
МИКРОФЛОРЫ ЖКТ

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ
РЕКЛАМА
СР № RU.77.99.11.003.E.001302.03.16 от 24.03.2016 г.

«противоядием» антибиотикотерапии, и это утверждение имеет под собой научную и практическую основу.

В России зарегистрировано большое количество пробиотических продуктов в разных формах — лекарственных препаратов, БАДов, продуктов питания. Для терапии различных описанных выше заболеваний можно рекомендовать Максилак®.

СИНБИОТИК МАКСИЛАК®

Максилак® (Genexo Sp. z.o.o., Польша) — синбиотик, который содержит 9 культур кишечных бактерий в концентрации $4,5 \times 10^9$ КОЕ. Сегодня это самый высокодозированный пробиотический продукт в России. Содержащиеся в его составе лактобактерии подавляют рост патогенной микрофлоры, перерабатывают лактозу до простых сахаров, что полезно для лиц с лактазной ферментной недостаточностью, непереносимостью молока и молочных продуктов. Бифидобактерии, которые также входят в состав синбиотика Максилак®, поддерживают нормальные процессы пристеночного пищеварения, подавляют рост патогенной микрофлоры, способствуют стимулированию иммунитета, снижают рН пищевой массы. Пребиотик олигофруктоза стимулирует быстрое размножение полезных бактерий и тормозит развитие болезнетворных бактерий внешнего происхождения, уменьшает загрязнение кишечника токсинами и улучшает его работу, стимулирует перистальтику, служит для профилактики запоров и диареи.

Благодаря применению инновационной технологии производства MURE® (Multi Resistant Encapsulation) бактерии, присутствующие в синбиотике Максилак®, защищены от кислого содержимого желудочного сока, солей желчи и пищеварительных ферментов. Такая защита позволяет им адаптироваться и прижиться в просвете кишечника, сохранив высокую биологическую активность. Более того, благодаря данной технологии большая часть пробиотических бактерий попадает в кишечник, а не инактивируется в желудке, что положительно сказывается на восстановлении кишечной микрофлоры, т. к. концентрация колоний микроорганизмов возрастает на пути от желудка к толстой кишке, достигая там своего максимума. Таким образом, лакто- и бифидобактерии попадают к очагу заболевания, где и начинают проявлять свое действие.

Авторы статьи провели микробиологическое исследование содержимого капсул Максилак®. Содержимое капсулы было посеяно на тиогликолевую среду. После культивирования при 37 °С в течение 24 ч отмечали бурный рост микроорганизмов, который характеризовался диффузным помутнением и образованием придонного осадка. Из среды был сделан мазок, окрашен по Граму. При микроскопическом изучении мазка по Граму установлено наличие 3 морфотипов грамположительных бактерий: крупных, толстых плейоморфных палочек с закругленными концами, расположенных в виде «иероглифов», V-образно и короткими цепочками (предположительно род *Bifidobacterium*); тонких слегка изогнутых палочек, расположенных одиночно или короткими цепочками (предположительно род *Lactobacillus*); а также правильной шаровидной формы кокков, расположенных короткими цепочками и скоплениями (предположительно род *Streptococcus*). Посторонних морфотипов бактерий в составе препарата выявлено не было.

При бактериологическом контроле контаминации препарата установлено отсутствие роста на среде Эндо, пита-

тельном агаре с 9% хлоридом натрия и на среде Сабуро, т. е. препарат характеризовался отсутствием посторонней микрофлоры (кишечных палочек, грибов, стафилококков). Для определения содержания количества микроорганизмов в каждой капсуле использовали метод разведений. В 1 дозе препарата содержится 20×10^{10} КОЕ бактерий, т. е. не меньше заявляемого производителем количества. При этом высокая концентрация бактерий *in vitro* (в 6 раз выше, чем указано в документации), вероятно, обусловлена стимулирующим действием олигофруктозы. В целом адгезивная способность была хорошей, т. к. индекс адгезии равен 3,61.

Далее было проведено определение чувствительности к антибиотикам всего консорциума бактерий, без выделения чистых культур. Установлено, что бактерии были резистентны к следующим антибиотикам: имипенему, цефтазидиму, цефазолину, амоксицилину, офлоксацину. Консорциум бактерий был чувствителен к ципрофлоксацину, левофлоксацину, спарфлоксацину, рокситромицину, меропенему, гентамицину, амикацину.

Таким образом, Максилак® характеризуется следующими микробиологическими признаками: содержание бактерий в 1 дозе препарата составило не менее 20×10^9 КОЕ/г, консорциум включает микроорганизмы родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*. Консорциум бактерий обладал устойчивостью к антибиотикам группы β-лактамов (имипенему, цефтазидиму, цефазолину, амоксицилину) и офлоксацину, что позволяет назначать Максилак® во время приема соответствующих антибиотиков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Если антибиотики делают людей тучными, то пробиотики могут помочь избежать этого. Антибиотики являются нужными и потенциально жизненно важными лекарствами, которые значительно снижают смертность и заболеваемость людей. Сегодня мы получаем четкое представление о том, как эти бактериомодулирующие агенты могут способствовать ожирению. С учетом затрат на устранение осложнений и связанных с этим методов лечения необходимо разумное использование антибиотиков. А все курсы антибиотикотерапии — у беременных женщин, новорожденных младенцев, детей разного возраста и взрослых пациентов — необходимо сопровождать приемом пробиотиков. В настоящее время в этой области ведется множество исследований, и особенно важно определить конкретные виды и штаммы пробиотиков, которые являются наиболее эффективными в каждой конкретной ситуации.

Пробиотики не только профилактируют и лечат антибиотик-ассоциированную диарею, но и способствуют снижению веса и уменьшают ИМТ, они могут помочь улучшить иммунитет, предотвратить простудные и атопические заболевания, уменьшить стресс и тревогу, улучшить когнитивные возможности у пациентов с болезнью Альцгеймера, способствовать восстановлению после травмы, минимизировать осложнения заболеваний печени, регулировать артериальное давление, снизить уровень гликемии при диабете и многих других заболеваниях. Максилак® может быть препаратом выбора при всех вышеописанных заболеваниях — как для их профилактики, так и для лечения.

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



VIII Межрегиональная конференция Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний



7-8 декабря 2018

Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе VIII Межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний», которая состоится 7-8 декабря 2018 г. в здании Правительства Москвы (Новый Арбат, 36).

В программе Конференции доклады ведущих отечественных и зарубежных эндокринологов, симпозиумы, семинары, дискуссии по наиболее актуальным вопросам лечения, диагностики и профилактики сахарного диабета и его осложнений; заболеваний щитовидной железы, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы; перспективам развития городской эндокринологической службы.

В работе VII Межрегиональной конференции в 2017 году участвовало около 1000 медицинских специалистов из разных регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

Онлайн трансляцию просмотрели более 600 человек.

В выставочной экспозиции VII Межрегиональной конференции были представлены 21 компания.

Информационную поддержку оказали 9 изданий и электронных средств массовой информации.

В 2018 году планируется расширение состава участников, которые уже сейчас проявляют большой интерес к Конференции и её тематике.

В рамках Конференции организована тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинской техники, продукции профилактического и лечебного назначения, специализированной литературы.

***Организована on-line трансляция заседаний конференции
подробная информация на сайте www.imfd.ru***

Адрес проведения

Москва, здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Время работы

7 декабря с 09:00 до 18.00

8 декабря с 09:00 до 18:00

Посещение заседаний Конференции по пригласительным билетам.

Организационно-технические вопросы, дополнительная информация, пригласительные билеты:

Информационно-выставочное агентство

«ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Суцеская, д.25, стр.1

Тел./факс: (495) 797-62-92; (499) 750-07-27; (499) 750-07-47



E-mail: info@imfd.ru

Сайт: www.imfd.ru

Тиоктацид®

таблетки быстрого высвобождения № 30 и № 100
ампулы 24 мл № 5



Тиоктацид® – оригинальный препарат тиоктовой кислоты¹.



Тиоктацид® БВ – быстрое высвобождение для гарантированного ответа на терапию¹.



Тиоктацид® 600Т – триметамоловая соль с возможностью внутривенного введения без разведения².



НЕ ВСЕ ПРЕПАРАТЫ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ ОДИНАКОВЫ

Гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое средство. Фармако-терапевтическая группа: метаболическое средство. **Показания к применению:** диабетическая и алкогольная полинейропатия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиоктовой кислоте или другим компонентам препарата. Беременность, период грудного вскармливания (отсутствует достаточный опыт применения препарата). Клинические данные о применении Тиоктацида® 600 БВ у детей и подростков отсутствуют, в связи с этим детям и подросткам препарат назначать нельзя.

Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией.

Срок годности: ампулы – 4 года, таблетки – 5 лет.

Производитель: МЕДА Фарма ГмбХ и Ко.КГ Бенцштрассе 1, 61352 Бад Хомбург, Германия.

1. MMW Spezial, Munch. med. Wschr. 1999, 141.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата.

ООО «МЕДА 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 189028 Москва, Серебрянинская наб., д. 29, БЦ «Серебряный город», Северная сторона, 9 этаж, тел. +(495)660 53 06.

Реклама RU.ТНЮ.17.10.05 октябрь 2017

МЕДА

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ