

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

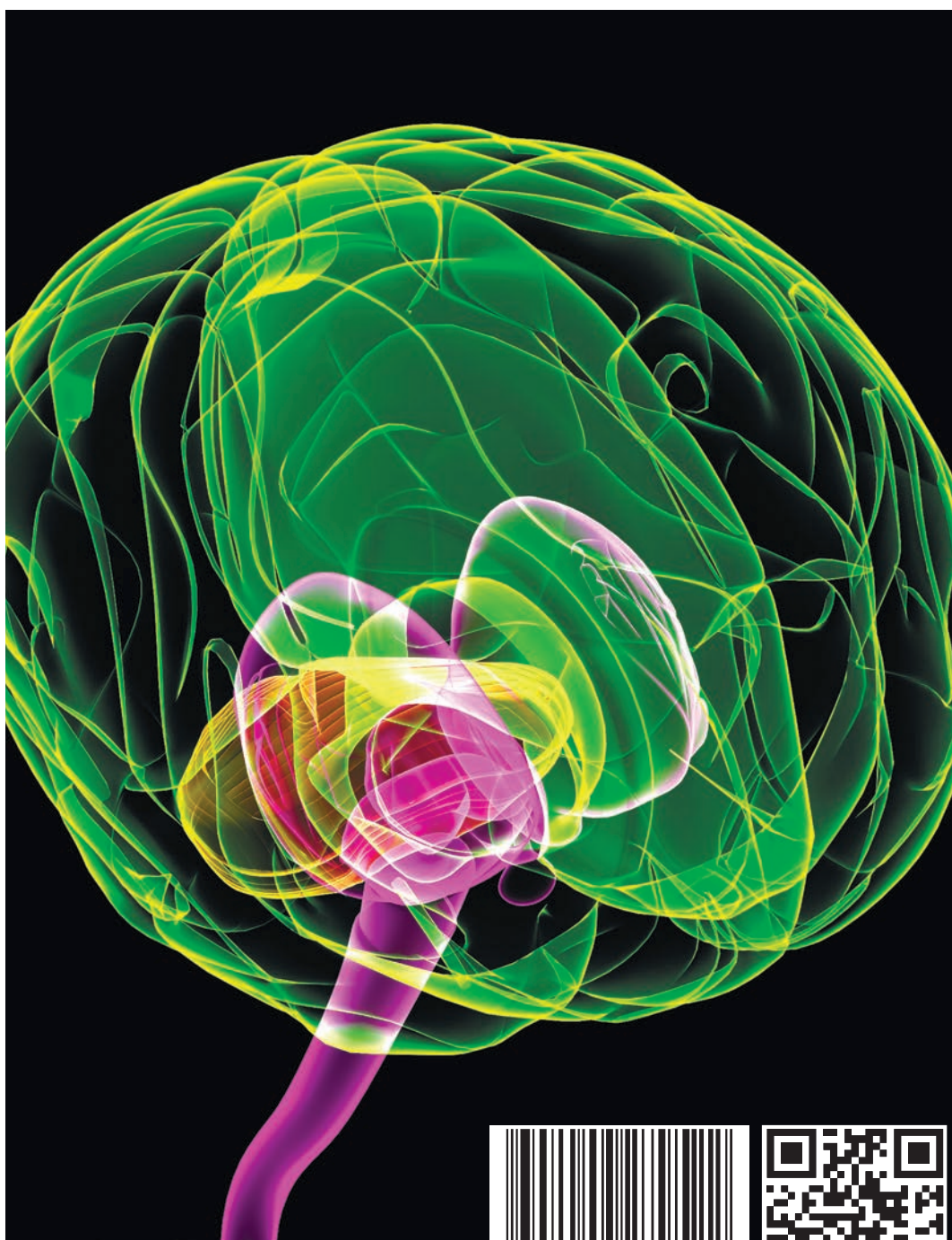
Подходы доказательной медицины при разработке и регистрации фармакологических препаратов для лечения сахарного диабета. Особенности программ исследований оригинальных препаратов на основе небольших молекул и биологических препаратов, дженериков и биосимиляров.

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Влияние физической нагрузки на обменные процессы у пациентов с метаболическим синдромом. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром. Психические расстройства у больных сахарным диабетом.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ данных регистра больных акромегалией Московской области. Опыт применения системы Bethesda в оценке результатов тонкоигольной аспирационной биопсии узловых образований щитовидной железы.



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 – трометамоловая соль с возможностью внутривенного введения без разведения².



НЕ ВСЕ ПРЕПАРАТЫ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ ОДИНАКОВЫ

Гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое средство. **Фармакотерапевтическая 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. 109028 Москва, Серебряническая наб., д. 29, БЦ «Серебряный город», Северная сторона, 9 этаж, тел. +7(495)660 53 06.

Реклама RU.ТНЮ.17.10.05 октябрь 2017

МЕДА

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

РМЖ

№ 1(1), 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

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

И.А. Королева

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. Шиндяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»
Адрес: 107023, Москва,
ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3
Тираж 40 000 экз. Заказ № 228668

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации
ПИ № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции
не допускается

Цена свободная

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

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 0,476

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

27.02.2018

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

Содержание

ЛЕКЦИИ

Менопауза

Профессор А.В. Древаль 3

Влияние физической нагрузки на обменные процессы у пациентов с метаболическим синдромом

И.В. Мисникова, Ю.А. Ковалева 8

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Особенности побочных эффектов глюкокортикоидов в сравнении с проявлениями эндогенного гиперкортицизма

А.В. Древаль, Н.А. Будул, И.В. Комердус, Т.А. Бритвин, А.А. Глазков 12

Анализ данных регистра больных акромегалией Московской области

Ю.Г. Покрамович, А.В. Древаль 17

Опыт применения системы Bethesda в оценке результатов тонкоигольной аспирационной биопсии узловых образований щитовидной железы

О.А. Нечаева, Л.Г. Бавыкина, А.А. Глазков, Т.А. Бритвин 23

ОБЗОРЫ

Психические расстройства у больных сахарным диабетом 2-го типа

*А.Е. Бобров, М.Н. Володина, И.Н. Агамамедова, Т.Е. Никитина, Ю.В. Карачёва,
Д.А. Третьякова, М.А. Парпара, Е.Г. Старостина* 28

Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом

А.Ю. Бабенко, М.Ю. Лаевская 34

Ранняя диагностика диабетической полинейропатии и применение альфа-липоевой кислоты для профилактики ее прогрессирования

А.В. Бреговская, А.Ю. Бабенко, Е.В. Гринева 41

Подходы доказательной медицины при разработке и регистрации фармакологических препаратов для лечения сахарного диабета

А.Ю. Бабенко, Р.В. Драй, Т.Л. Каронова, И.Е. Макаренко 48

Мишени метаболического тандема: неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа

Л.А. Звенигородская, А.М. Мкртумян, М.В. Шинкин, Т.В. Нилова, А.В. Петраков 55

Роль D-гормона в регуляции артериального давления

Н.В. Балашова, И.А. Барсуков, Ю.В. Матвеев 60

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 редколлегией, 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, обзоров, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

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

Резюме к обзору литературы не структурируется.

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

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

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте www.regmed.ru. 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, ФГАОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

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

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

Заплатников А.Л., профессор, ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

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

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

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

Лещенко И.В., профессор, ФГАОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

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

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

Минушкин О.Н., профессор, ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

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

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)

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., профессор, ФГБУ «ФМИЦПН 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, ФГДПО ФГАОУ ВО «Южно-уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Геппе Н.А., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

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 «ФНИЦЭМ 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

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

Серов В.Н., академик РАН, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

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

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

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

Менопауза (лекция)

Профессор А.В. Древаль

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

РЕЗЮМЕ

В лекции рассмотрены изменения, возникающие при старении женской репродуктивной системы. Приведены классификация стадий старения репродуктивной системы, изменения гормонального статуса, сопровождающие каждую из них. Показано, что естественная менопауза развивается в возрасте от 42 до 60 лет (медиана – 51,4 года), а самым частым симптомом менопаузального перехода / перименопаузы и ранних постменопаузальных лет являются приливы, но наблюдаются и другие характерные симптомы: сухость влагалища, нарушение сна, возникновение депрессии. Представлены клинические проявления в каждой стадии. Рассмотрены отдаленные последствия дефицита эстрогенов. Особое внимание в данной лекции уделено диагностике и дифференциальной диагностике менопаузы. Приведены показания к гормональной терапии менопаузальных симптомов.

Ключевые слова: менопауза, менопаузальный переход, постменопауза, эстроген, фолликулостимулирующий гормон.

Для цитирования: Древаль А.В. Менопауза (лекция) // PMЖ. 2018. № 1(1). С. 3–7.

ABSTRACT

Menopause (lecture)

A.V. Dreval

Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy

The lecturer considers the changes, which develop in the female reproductive system with aging. The classification of reproductive system aging stages and changes in the hormonal status at every stage are given. It is shown, that naturally menopause starts at the age of 42 to 60 years (median of 51.4 years), and the most frequent symptoms of menopausal transition / perimenopause and early postmenopausal years are hot flashes, but other characteristic symptoms are also observed: vaginal dryness, sleep disturbance, depression. Clinical manifestations in each stage are presented. Long-term effects of estrogen deficiency are considered. The lecturer pays particular attention to the diagnosis and differential diagnosis of menopause. Indications for hormonal therapy of menopausal symptoms are given.

Key words: menopause, menopausal transition, postmenopause, estrogen, follicle-stimulating hormone

For citation: Dreval A.V. Menopause (lecture) // RMJ. 2018. № 1 (1). P. 3–7.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

«Менопауза» означает «конец менструаций». Естественная менопауза (которая обычно называется «менопауза», без уточнения «естественная») – это полное прекращение менструаций по естественным, физиологическим причинам, связанным с генетически детерминированным истощением фолликулярного резерва (полным или частичным), и ее диагностическим признаком является отсутствие менструаций в течение 12 мес., т. е. она диагностируется ретроспективно. Истощение фолликулярного резерва приводит к гипоэстрогемии и высокой концентрации в крови фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Естественная менопауза развивается в возрасте от 42 до 60 лет (медиана – 51,4 года), а если менопауза возникает в возрасте моложе 40 лет, то она рассматривается как патологическая, и это состояние называется первичной яичниковой (овариальной) недостаточностью.

СТАДИИ СТАРЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИНЫ

За несколько лет до прекращения овуляций уровень гонадотропинов в крови начинает повышаться, а эстрогенов и прогестерона – снижаться, и нередко появляются анвуляторные кровотечения. При этом содержание ФСГ повышается больше, чем лютеинизирующего гормона (ЛГ), что отражает недостаточное в системе обратной связи по-

давляющее действие эстрогенов или ингибина, или обоих факторов. Стромальные клетки яичников под влиянием повышенной секреции ЛГ начинают вырабатывать больше андростендиона и в незначительных количествах – эстрогены. Большая часть циркулирующего эстрадиола в период менопаузы начинает образовываться из эстраона, который в свою очередь образуется путем конверсии андростендиона в периферических тканях.

Уровень прогестерона в крови составляет в менопаузу лишь 30% отмечаемого у молодых женщин, причем он надпочечникового происхождения.

Уровень андрогенов также снижен в постменопаузальном периоде. Содержание андростендиона снижается в крови наполовину по сравнению с концентрацией, наблюдаемой у молодых женщин, и он в основном надпочечникового происхождения. Уровень тестостерона снижается в меньшей степени – приблизительно на 25%, и он образуется из андростендиона, а также секретируется яичниками и надпочечниками. Уровни дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭАС) также снижаются с возрастом, хотя они продуцируются практически только надпочечниками.

Рабочая группа по старению репродуктивной системы у женщин предложила классификацию его стадий (STRAW+10, Stages of Reproductive Aging Workshop)¹, часть

¹ Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging // J Clin Endocrinol Metab. 2012. Vol. 97 (4). P.1159–1168.

Таблица 1. Стадии старения репродуктивной системы женщины, начиная с перименопаузы (STRAW+10)

ПМ ↓						
Стадии	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Терминология	Менопаузальный переход		Постменопауза			
	Ранний	Поздний	Ранняя			Поздняя
Перименопауза						
Продолжительность	Вариабельна	1–3 года		2 года (1 + 1)	3–6 лет	Оставшаяся жизнь
Главные критерии						
Менструальный цикл	Вариабельной длительности. Различия в длительности постоянно ≥ 7 дней между соседними циклами	Интервалы аменореи ≥ 60 дней				
Дополнительные критерии						
Эндокринные						
ФСГ	↑ Вариабельный	>25 МЕ/л		↑ Вариабельный	Стабильный	
АМГ	Низкий	Низкий		Низкий	Очень низкий	
Ингибин В	Низкий	Низкий		Низкий	Очень низкий	
Число антральных фолликулов	Низкое	Низкое		Очень низкое	Очень низкое	
Описательные признаки						
Симптомы	Вазомоторные возможны			Вазомоторные очень возможны		Нарастают симптомы урогенитальной атрофии

Примечание: ПМ – последняя менструация, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, АМГ – антимюллеров гормон

которой, имеющая отношение только к менопаузе, представлена в таблице 1. В этой классификации дается определение позднего репродуктивного возраста, менопаузального перехода, перименопаузы, менопаузы и постменопаузы.

Менопаузальный переход, или перименопауза, начинается в среднем за 4 года до последнего менструального цикла и включает целый ряд физиологических изменений, которые могут нарушать качество жизни женщины.

ПОЗДНИЙ РЕПРОДУКТИВНЫЙ ВОЗРАСТ

В позднем репродуктивном возрасте (табл. 1), перед наступлением менопаузального перехода, в сыворотке уровень ингибина В начинает снижаться, уровень ФСГ немного повышается, а уровень эстрадиола сохраняется в нормальном диапазоне, но уровень прогестерона в лютеиновую фазу понижается, и понижается, соответственно, фертильный потенциал. Менструальный цикл овуляторный, но фолликулярная фаза становится короче (например, 10, а не 14 дней), и это возникает обычно в возрасте около 40 лет.

ПЕРИОД ПЕРЕХОДА К МЕНОПАУЗЕ (МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД)

В среднем к 47-летнему возрасту фолликулярный потенциал яичников начинает исчерпываться, что проявляется изменением интервала между менструациями, характера менструальных кровотоков и сопровождается нестабильностью уровня половых гормонов в крови и характерными симптомами. Этот период называется менопаузальным переходом или перименопаузой. Женщины обычно замечают, что интервал между менструациями увеличился с обычных в репродуктивный период 25–35 дней

до 45–50 дней (в отличие от его укорочения в поздний репродуктивный период). В раннюю фолликулярную фазу уровень ФСГ в крови высокий, но не постоянно. Начальная стадия менопаузального перехода называется ранней в классификации STRAW+10 (табл. 1).

После начального удлинения менструальных циклов их цикличность через некоторое время вообще пропадает, возникают эпизоды аменореи, и повышается частота ановуляторных циклов. Следует заметить, что не у всех женщин изменения менструального цикла происходят в указанной последовательности. Чем в большей степени нарушена регулярность менструальных циклов, тем более значительны размахи колебаний концентрации в крови ФСГ и эстрадиола.

В период перехода к менопаузе также снижаются уровень ингибина В в сыворотке, антимюллерова гормона (АМГ) и количество антральных фолликулов (КАФ). Несмотря на это, ингибин В, АМГ и КАФ не используются для оценки менопаузального статуса.

В целом в менопаузальный переход интенсивность менструальных кровотоков уменьшается, хотя в некоторых случаях она может и увеличиваться. Оценка кровотока проводится отдельно по двум параметрам: выраженное (>80 мл) и длительное (>7 дней).

МЕНОПАУЗА

После нескольких лет нерегулярных менструальных циклов у женщины менструации прекращаются полностью. Двенадцать месяцев аменореи считаются клиническим признаком менопаузы и в классификации STRAW+10 называются «постменопауза» (табл. 1). Последний менструальный цикл определяется ретроспективно – только после

12 мес. аменореи. Хотя медиана естественной менопаузы составляет 51,4 года, ее начало зависит от многих факторов (генетика, курение и др.). В пределах последнего менструального цикла уровень ФСГ в сыворотке стабилизируется, затем постепенно повышается в течение нескольких лет до 70–100 МЕ/л, после чего снижается с возрастом.

Клинические проявления

Самым частым симптомом менопаузального перехода / перименопаузы и ранних постменопаузальных лет являются приливы. Но наблюдаются и другие характерные симптомы: сухость влагалища, нарушение сна, возникновение депрессии. Связь с менопаузой таких симптомов, как боли в суставах и снижение памяти менее ясна.

Приливы (вазомоторные симптомы)

Приливы, или вазомоторные симптомы, чаще всего (до 80%) наблюдаются у женщин во время менопаузального перехода или менопаузы, но только в 20–30% случаев они выражены настолько, что требуют специального лечения. Приливы начинают проявляться в поздний репродуктивный период, совпадают в той или иной степени с меностратуацией и слабо выражены. Степень выраженности приливов возрастает во время менопаузального перехода, и они наблюдаются у 40% женщин в ранний переход. Частота приливов возрастает до 60–80% в поздний менопаузальный переход и в ранний постменопаузальный период. Чаще приливы возникают в жаркое время и ночью, что может вызвать бессонницу. Когда приливы возникают ночью, женщины их обычно описывают, как «ночные поты».

Приливы обычно начинаются с неожиданного ощущения жара, локализованного в верхней части грудной клетки и лица, которое быстро становится генерализованным. Это ощущение жара продолжается 2–3 мин и часто сочетается с профузной потливостью и иногда сердцебиением, а после него могут возникнуть озноб, дрожь в теле и ощущение тревоги. Приливы могут сопровождаться повышением температуры тела, что вызывает рефлекторное расширение периферических сосудов, учащением пульса и потливостью. Потливость и расширение сосудов вызывают снижение температуры тела на 0,2 °С. Длительность этих эпизодов составляет 10–20 мин. Приливы обычно происходят по несколько раз в сутки – от 1–2 до ежедневных, чаще бывают ночными. Раз возникнув, они продолжаются более года. Даже без лечения они прекращаются спонтанно в течение 4–5 лет у большинства женщин. У 20% женщин приливы наблюдаются не более года, но у 25–50% – более 5 лет. Но в некоторых случаях они наблюдаются многие годы, в частности, у 9% женщин они сохраняются и после 70 лет.

Нарушение сна

Одной из неприятных особенностей приливов является их преимущественное проявление ночью, что нарушает сон. И если именно приливы вызывают бессонницу, то их устранение улучшает сон. Вместе с тем нарушение сна может возникнуть без приливов: у 32–40% женщин в ранний менопаузальный переход и у 38–46% – в поздний.

Депрессия

Риск возникновения депрессии возрастает в 2,5 раза во время менопаузального перехода, но затем снижается в ранний постменопаузальный период.

Атрофические изменения мочеполовой системы

Эпителий влагалища и уретры – эстрогенозависимая ткань. Снижение продукции эстрогенов ведет к снижению секреции слизи и постепенной атрофии вагинального и маточного эпителия. В результате развивается атрофия влагалища – атрофический вагинит, который сопровождается симптомами сухости, зуда влагалища и часто диспареунией. Частота сухости влагалища в репродуктивном возрасте, раннем менопаузальном переходе, позднем менопаузальном переходе и в течение первых 3 лет постменопаузальной стадии составляет 3, 4, 21 и 47% соответственно. Шейка сокращается в размерах, секреция слизи уменьшается. Атрофируются также эндометрий и миометрий. Миома уменьшается в размерах, в меньшей степени беспокоят симптомы эндометриоза.

Подобные изменения в мочевом тракте могут вызывать атрофический цистит с симптомами недержания и частого мочеиспускания.

Сексуальная функция

Дефицит эстрогенов сопровождается снижением кровотока в области влагалища и наружных половых органов, что ухудшает состояние слизистой влагалища, снижает эластичность его стенок, вызывает сужение и укорочение влагалища, а также атрофию шейки матки. Все это приводит к сексуальной дисфункции у женщин в период менопаузы. Продолжение сексуальной активности в период менопаузы может предотвратить указанные изменения даже при отсутствии лечения эстрогенами.

Боли в суставах

У женщин среднего возраста боли в суставах наблюдаются в 50–60% случаев и чаще в перименопаузальный и постменопаузальный периоды, чем в пременопаузальный. Установлено, что боли и скованность в суставах уменьшаются на фоне эстроген-прогестинотерапии.

Боль в грудных железах

Напряжение грудных желез и боль часто наблюдаются в ранней фазе менопаузального перехода и уменьшаются в поздней фазе, что связывают с колебаниями концентрации эстрадиола в плазме.

Связанные с менструацией мигрени

Так называемая «менструальная мигрень» возникает в период менструации, причем необязательно точно в дни менструации, но близко к ним. У многих женщин этого типа головные боли усиливаются и возникают чаще во время менопаузального перехода.

Отдаленные последствия дефицита эстрогенов

Потеря костной ткани

(постменопаузальный остеопороз)

Потеря костной ткани начинается в период менопаузального перехода, причем самая высокая скорость потери наблюдается за год до последнего менструального цикла и в течение последующих 2 лет. Остеопороз обусловлен, с одной стороны, повышенной резорбцией кости, а с другой – сниженным остеообразованием. На ранней стадии страдают трабекулярные кости, что лабораторно проявляется повышенной экскрецией кальция с мочой. В течение первых нескольких лет после менопаузы

узы женщины теряют около 1% массы метакарпального коркового слоя кости. Потеря костной массы способствует переломам².

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ БОЛЕЗНИ

Риск сердечно-сосудистых болезней повышается после менопаузы, как полагают, вследствие дефицита эстрогенов, по крайней мере отчасти. Также определенную роль играет изменение липидного спектра сыворотки у женщин в менопаузе: повышается уровень липопротеидов низкой плотности (на 6%) и снижается протективное действие липопротеидов высокой плотности.

КОЖА И ВОЛОСЫ

На фоне дефицита эстрогенов наблюдается снижение содержания коллагена в коже, что сопровождается ускорением старения кожи и образованием морщин. Но нет данных, которые бы доказывали, что лекарственное устранение дефицита эстрогенов улучшает состояние кожи. Хотя эстрогенсодержащие мази широко используют в косметологии, пока точно не установлено, способны ли они повышать содержание воды в коже.

Волосы в подмышечных впадинах и на лобке частично выпадают, а на подбородке и верхней губе пушковые волосы иногда превращаются в терминальные.

СНИЖЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ

Нарушение устойчивости некоторыми специалистами рассматривается как главное осложнение дефицита эстрогенов у женщин в постменопаузе, что проявляется повышением частоты переломов лучевой кости, в частности. Хотя повышение частоты ее переломов также объясняется и остеопорозом.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МЕНОПАУЗЫ

Характер и объем обследования зависят от возраста, в котором прекратились менструации, и для простоты он разделяется на три возрастных периода: до 40 лет, 40–45 лет и старше 45 лет.

ЗДОРОВЫЕ ЖЕНЩИНЫ СТАРШЕ 45 ЛЕТ

- ♦ Диагноз «менопаузальный переход» или «перименопауза» основывается на изменении длительности интервала между менструальными циклами с или без менопаузальных симптомов. Для подтверждения диагноза нет необходимости исследовать ФСГ.
- ♦ Отсутствует надежный метод для предсказания срока последнего менструального цикла у женщины, которая находится в менопаузальном переходе.
- ♦ Диагноз менопаузы устанавливается в случае, когда аменорея наблюдается в течение 12 мес., и при этом отсутствуют другие, кроме естественной менопаузы, причины аменореи.

ЗДОРОВЫЕ ЖЕНЩИНЫ 40–45 ЛЕТ

- ♦ Диагноз менопаузального перехода и менопаузы устанавливается таким же образом, как у женщин старше 45 лет, отличие заключается только в том, что должны быть обязательно исключены другие,

кроме естественной менопаузы, причины аменореи. С этой целью могут быть исследованы в сыворотке крови, например, хорионический гонадотропин человека (чХГ), пролактин и ТТГ.

ЗДОРОВЫЕ ЖЕНЩИНЫ ДО 40 ЛЕТ

- ♦ В этом возрасте изменение интервала между менструациями и менопаузальные симптомы не могут быть основанием для диагноза «менопаузальный переход» или «менопауза». Обычно ставится диагноз «первичная (преждевременная) овариальная недостаточность».

ОСОБЫЕ СИТУАЦИИ

Диагностические проблемы возникают тогда, когда у женщин есть заболевание, проявляющееся нарушениями менструального цикла (например, синдром склерокистозных яичников), т. к. классификация STRAW+10 их не учитывает. В случае возникновения менопаузальных симптомов рекомендуется исследование ФСГ для диагностики менопаузы.

У женщин, которые принимают контрацептивные препараты, диагностика менопаузы может быть затруднена, если женщина настаивает на том, чтобы диагноз менопаузы был у нее установлен до отмены контрацептивного препарата (в настоящее время прием этих препаратов считается безопасным до возраста, в котором возникает менопауза, т. е. в среднем 50–51 год). Так как на фоне приема контрацептивных препаратов секреция ФСГ подавлена, его исследование не может использоваться для диагностики менопаузы. В этом случае обычно рекомендуется прекратить прием контрацептивных препаратов на 2–4 нед. и после этого исследовать ФСГ. Если его уровень выше 24 МЕ/л, то, скорее всего, репродуктивная система находится в стадии менопаузального перехода. Если вероятность забеременеть у женщины, которая достигла менопаузального возраста (50–51 год), низкая, то контрацептивные препараты рекомендуется отменять.

Очевидно, что у женщины, у которой была проведена гистерэктомия или абляция эндометрия, невозможно использовать менструальные кровотечения для диагностики менопаузы. В связи с этим нужно ориентироваться на менопаузальные симптомы и уровень ФСГ. Если в сыворотке крови ФСГ > 25 МЕ/л, то, скорее всего, у женщины поздняя фаза менопаузального перехода, а если в диапазоне 70–100 МЕ/л, то постменопауза.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

К заболеванию, которое сопровождается симптомами, характерными для менопаузы и нарушением менструального цикла, относится тиреотоксикоз (уровень ТТГ в сыворотке крови снижен). Нарушения менструального цикла также наблюдаются при гипотиреозе (уровень ТТГ в сыворотке крови повышен), беременности (повышен чХГ), гиперпролактинемии (повышен пролактин). С ними обычно и проводится дифференциальная диагностика.

Если у женщины наблюдаются атипичные приливы или ночные поты, то необходимо исключить такие заболевания, как карциноид (нейроэндокринная опухоль), феохромоцитомы или другой опухолевый процесс, независимо от возраста женщины.

² Древаль А.В. Остеопороз, гиперпаратиреоз и дефицит витамина D. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 160 с.

В случае обильных (>80 мл) и длительных (>7 дней) маточных кровотечений необходимо исключить структурные аномалии (провести УЗИ) и при необходимости – биопсию эндометрия.

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ

Целью менопаузальной гормональной терапии (МГТ) является облегчение менопаузальных симптомов, главным образом приливов (вазомоторных симптомов). Другие симптомы, связанные с перименопаузой и менопаузой, также положительно реагируют на эстрогенотерапию (ЭТ), включая эмоциональную лабильность / депрессию, менопаузальный мочеполовой синдром, нарушения сна (когда они связаны с приливами).

Следует обращать внимание женщин, достигших пятого десятилетия своей жизни, что назначение здоровой женщине МГТ не сопровождается осложнениями, когда она проводится не более 5 лет.

Для здоровых женщин, находящихся в пери/постменопаузе в течение 10 лет (или в возрасте менее 60 лет) и у которых наблюдаются умеренные или тяжелые вазомоторные симптомы, МГТ является лечением выбора. Противопоказана МГТ в случае перенесенного рака молочной железы, ИБС, а также венозной тромбоэмболии (ВТЭ), инсульта, активной фазы болезни печени или высокого риска развития этих осложнений.

Обычно большинству женщин предлагается начинать МГТ с трансдермального 17-бета-эстрадиола. Трансдермальный способ введения препарата особенно важен для женщин с гипертриглицеридемией или факторами риска тромбоэмболии. Однако в целом риск как ВТЭ, так и инсульта очень низкий у здоровых женщин в постменопаузе. Следовательно, если больная предпочитает пероральный препарат трансдермальному (по цене или другим соображениям), назначение перорального тоже считается безопасным. Все типы эстрогеновых препаратов, независимо от пути их введения, одинаково эффективно устраняют приливы.

Если после прекращения ЭТ развиваются выраженные приливы, то вначале можно назначить негормональные препараты. Но если лечение ими оказывается неэффективным, то следует возвратиться к лечению эстрогенами, но в существенно меньшей дозе, только если такое лечение не представляет потенциальной опасности для здоровья.

Если у женщины матка интактна и назначается ЭТ, то ей должна сопутствовать терапия прогестинами для предотвращения гиперплазии эндометрия и карциномы.

Обычно назначается микронизированный прогестерон в качестве первой линии лечения, т. к. он эффективно блокирует гиперплазию эндометрия, метаболически нейтрален и не повышает риск рака молочных желез или сердечно-сосудистых болезней.

В настоящее время эстрогены не используются для лечения постменопаузального остеопороза в связи с наличием разработанных специально для этой цели высокоэффективных препаратов³. Хотя применение ЭТ возможно в тех случаях, когда специфические антиостеопоротические препараты противопоказаны.

Если по тем или иным причинам МГТ не может быть назначена, то применяются негормональные препараты.

Побочные эффекты МГТ проявляются тошнотой и напряжением молочных желез, которые чаще всего возникают в начале лечения и устраняются после снижения дозы гормонов. Иногда развивается гиперпигментация. На фоне ЭТ повышается частота развития артериальной гипертензии и образования камней в желчном пузыре. В конце циклового лечения иногда появляются мигрени, которые обычно исчезают после перевода на непрерывный режим терапии. Риск развития рака эндометрия повышается, когда лечение эстрогенами не комбинируют с прогестинами. При комбинированной терапии риск рака даже уменьшается. Хотя короткий курс ЭТ не повышает частоту развития рака молочной железы, она немного возрастает при длительном лечении.

На фоне МГТ больная должна проходить плановое обследование каждые 6–12 мес. В случае патологических маточных кровотечений женщине должны быть проведены УЗИ матки и, возможно, биопсия эндометрия.

Абсолютные противопоказания для МГТ:

- эстрогензависимые опухоли;
- острые или хронические заболевания печени;
- тромбоэмболия.

Относительные противопоказания:

- артериальная гипертензия;
- мигрени;
- фиброзно-кистозная мастопатия;
- желчнокаменная болезнь;
- гиперлипидемия.

³ Древаль А.В. Остеопороз, гиперпаратиреоз и дефицит витамина D. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 160 с.

Влияние физической нагрузки на обменные процессы у пациентов с метаболическим синдромом (лекция)

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

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

РЕЗЮМЕ

В современном мире условия жизни человека таковы, что время, которое он проводит физически активно, уменьшается. Получены доказательства того, что сидячий образ жизни ведет к увеличению распространенности в популяции ожирения, считается фактором риска развития различных хронических заболеваний, метаболических нарушений. Физические упражнения способствуют улучшению обмена веществ, кардиопротекции, снижению инсулинорезистентности, а также ведут к улучшению окислительной способности и общего состояния здоровья. Механизмом, посредством которого физические упражнения оказывают благотворное влияние на метаболизм мышц и всего организма, возможно, является участие в регуляции катаболических и анаболических процессов в зависимости от энергетических потребностей, а также улучшение митохондриальной функции посредством активации митохондриального биогенеза и ремоделирования, увеличения плотности митохондрий и их жизнеспособности. Рассматриваются виды физической активности, проводится оценка ее уровня. Делается вывод о том, что регулярная физическая активность, включающая аэробные и анаэробные физические упражнения, должна быть неотъемлемым компонентом профилактики и лечения метаболических нарушений, в т. ч. метаболического синдрома.

Ключевые слова: физическая активность, метаболизм, митохондрии, метаболический синдром, АТФ.

Для цитирования: Мисникова И.В., Ковалева Ю.А. Влияние физической нагрузки на обменные процессы у пациентов с метаболическим синдромом (лекция) // РМЖ. 2018. № 1 (I). С. 8–11.

ABSTRACT

Influence of physical activity on the metabolic processes in patients with metabolic syndrome (lecture)

I.V. Misnikova, Yu.A. Kovaleva

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

In the modern world, the conditions of human life lead to reducing the time of physical activity of a person. It has been proved, that sedentary lifestyle results in an increased obesity among population, it is also considered to be a risk factor for the development of various chronic diseases and metabolic disorders. Physical exercises help to improve metabolism and cardioprotection, reduce insulin resistance, and lead to a better oxidative ability and overall health. Physical exercises improve the metabolism in muscles and in the whole organism. This may be due to their participation in the regulation of catabolic and anabolic processes depending on energy needs, as well as the improvement of mitochondrial function by activating mitochondrial biogenesis and remodeling, increasing the density of mitochondria and their viability. The types of physical activity are considered, the level of physical activity is assessed. It is concluded, that regular physical activity, including aerobic and anaerobic exercises, should be an integral component of the prevention and treatment of metabolic disorders, including metabolic syndrome.

Key words: physical activity, metabolism, mitochondria, metabolic syndrome, ATP

For citation: Misnikova I.V., Kovaleva Yu.A. Influence of physical activity on the metabolic processes in patients with metabolic syndrome (lecture) // RMJ. 2018. № 1 (I). P. 8–11.

СНИЖЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КАК ПРИЧИНА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

Физическая активность является неотъемлемым компонентом поддержания метаболического здоровья. Положительное влияние регулярных физических упражнений заключается в целом комплексе процессов, отражающихся на обмене веществ, в т. ч. гомеостазе липидов и углеводов, а также поддержании мышечной массы. Условия жизни человека, особенно в больших городах, иногда особенности профессиональной деятельности таковы, что время, которое человек проводит физически активно, уменьшается, и, на-

оборот, увеличивается время, проведенное за компьютером в офисе или дома, либо перед телевизором. Получены доказательства того, что сидячий образ жизни ведет к увеличению распространенности в популяции ожирения, а также считается фактором риска развития различных хронических заболеваний, в т. ч. метаболических нарушений [1]. Так, в исследовании NIH-AARP Diet and Health Study [2], в котором приняли участие 240 819 человек в возрасте 50–71 год, оценивалось влияние общего времени, проведенного сидя, и физической нагрузки умеренной интенсивности на смертность. Было показано, что время, проведенное за телевизором (≥ 7 ч

по сравнению с <1 ч/день), ассоциировано с большим риском смерти от всех причин (HR: 1,61; 95% ДИ: 1,47–1,76), сердечно-сосудистой смертностью (HR: 1,85; 95% ДИ: 1,56–2,20) и раком (HR: 1,22; 95% ДИ: 1,06–1,40). При этом даже включение в распорядок дня физической активности умеренной интенсивности (>7 ч/нед.) не давало преимуществ в отношении риска смерти от всех причин (HR: 1,47; 95% ДИ: 1,20–1,79) и сердечно-сосудистой смертности (HR: 2,00; 95% ДИ: 1,33–3,00) по сравнению с теми, кто проводил <1 ч/день за просмотром телепередач. Возможно, увеличение рисков смертности во время длительного нахождения в положении сидя связано с тем, что уменьшение сокращений скелетных мышц может приводить к снижению активности липопротеинлипазы – фермента, гидролизующего жиры липопротеинов, и к уменьшению клиренса триглицеридов, что приводит к развитию центрального ожирения, повышению уровня триглицеридов. Отмечено, что сокращение времени, проведенного в положении сидя, в большей степени усиливает активность липопротеинлипазы, чем включение в распорядок дня тренировок без сокращения времени сидя [3]. Влияние на углеводный обмен может осуществляться через снижение стимулированной секреции инсулина, развитием инсулинорезистентности вследствие снижения содержания GLUT-4, который является переносчиком глюкозы в мышцах.

В исследовании, проведенном в Австралии с участием 222 497 человек (621 695 человеко-лет), изучалась взаимосвязь времени, проведенного сидя, и смертности от всех причин. Было показано, что риск смертности от всех причин увеличивался пропорционально времени, проведенному в положении сидя (от 4 до 8 ч, от 8 до 11 ч, более 11 ч), в сравнении с теми, кто проводил в сидячем положении менее 4 ч: 1,02 (95% ДИ: 0,95–1,09), 1,15 (1,06–1,25) и 1,40 (1,27–1,55) соответственно [4].

Физические упражнения способствуют улучшению обмена веществ, кардиопротекции, снижению инсулинорезистентности, а также ведут к улучшению окислительной способности и общего состояния здоровья [5, 6]. Недостаток физической активности с возрастом может провоцировать быстрое снижение мышечной массы и развитие саркопении (снижение силы, функциональной способности и объема мышц), а саркопения является независимым фактором риска неблагоприятных исходов, таких как инвалидность, ухудшение качества жизни и смертность [7, 8]. Комбинируя различные виды физической активности, можно не только снизить избыточный вес, но и замедлить потерю мышечной массы, возникающую как с увеличением возраста, так и вследствие различных заболеваний.

Регулярные физические упражнения способствуют улучшению *физической формы*, которая включает в себя подготовленность сердечно-сосудистой и дыхательной системы – так называемый кардиореспираторный резерв; а также силу, выносливость, мощность, чувство равновесия, координацию движений, реакцию, быстроту. По данным D.C. Lee et al. отмечено, что низкий кардиореспираторный резерв по сравнению с высоким резервом ассоциирован с увеличением риска смерти (рис. 1) [9].

Важным показателем состояния физической формы является соотношение жировой и мышечной массы. При выборе вида физической активности следует учитывать состояние физической формы по всем параметрам для ее гармоничного улучшения.



Рис. 1. Риск смерти в зависимости от кардиореспираторного резерва

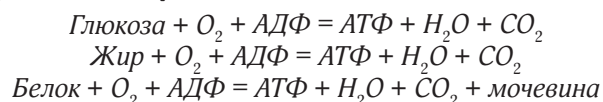
Влияние физической активности на митохондриальную функцию

Одним из важных факторов, участвующих в поддержании энергетического гомеостаза, является функционирование митохондрий. Дисфункция митохондрий приводит к нарушению производства активных форм кислорода, запускает катаболические сигнальные пути, способствующие активации процессов атрофии мышц. Механизмом, посредством которого физические упражнения оказывают благотворное влияние на метаболизм мышц и всего организма, возможно, является участие в регуляции катаболических и анаболических процессов в зависимости от энергетических потребностей, а также улучшение митохондриальной функции посредством активации митохондриального биогенеза и ремоделирования, увеличения плотности митохондрий и их жизнеспособности.

Виды физической активности

К понятию «физическая активность», с одной стороны, относится любое движение, производимое скелетной мускулатурой, в результате которого затрачивается энергия. С другой стороны – это физические упражнения и тренировка, улучшающие состояние кардиореспираторной системы, направленные на повышение прочности, силы, массы скелетных мышц, а также функциональных возможностей организма, т. е. способствующие улучшению физической формы [10].

Среди основных типов физических нагрузок принято выделять аэробные и анаэробные нагрузки. *Аэробный механизм* осуществляется вследствие образования аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях скелетных мышц путем окислительного фосфорилирования. Субстратом для этого пути являются глюкоза, жирные кислоты, белок. На 1 молекулу глюкозы образуются 38 молекул АТФ. Ресинтез АТФ в этом случае осуществляется при участии поступающего в организм кислорода.



Образующаяся энергия полностью покрывает энерготраты во время физических нагрузок, и при достаточном количестве кислорода они могут выполняться в течение длительного времени.

К аэробным физическим нагрузкам относятся плавание, бег, танцы, езда на велосипеде, активные игры. Это динамические нагрузки низкой или средней интенсивности, имеющие повторяющийся характер. Используя аэробную

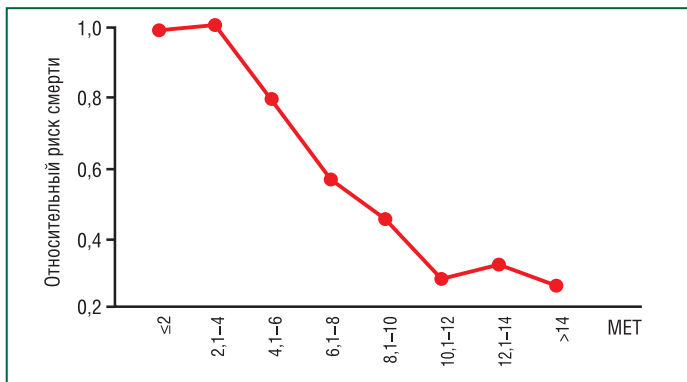


Рис. 2. Уровень смертности в зависимости от метаболического эквивалента (энергетических потребностей организма)

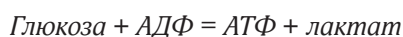
нагрузку, можно добиться уменьшения объема висцерального жира вследствие увеличения липолиза, преимущественно в абдоминальной области, увеличения суточной секреции гормона роста, который стимулирует жировую ткань через чувствительную к гормону липазу, а также опосредованно повышает чувствительность к инсулину. Так как висцеральная жировая ткань больше коррелирует с уровнем триглицеридов, артериальным давлением и инсулинорезистентностью по сравнению с общим содержанием жира [11], то выполнение аэробных упражнений может способствовать снижению риска метаболических нарушений.

Анаэробный путь осуществляется без участия кислорода, и субстратом для него являются АТФ, креатинфосфат, гликоген или глюкоза. Ресинтез АТФ в этом случае может осуществляться различными путями. Возможными вариантами восполнения запасов АТФ являются:

Креатинфосфокиназный механизм:



Гликолитический механизм:



Миокиназный механизм (резервный):



Анаэробные нагрузки характеризуются высокой интенсивностью и кратковременностью. Во время анаэробной физической работы уменьшается доставка кислорода к мышцам, а ресинтез АТФ осуществляется с помощью анаэробных механизмов. На 1 молекулу глюкозы образуются 2 молекулы АТФ. Посредством включения в тренировку анаэробных нагрузок, таких как бег на короткие дистанции, поднятие тяжестей, можно способствовать увеличению объема мышечной массы и силы, а также уменьшить проявление саркопении.

Анаэробные физические нагрузки могут способствовать отрицательному энергетическому балансу и вести к изменению распределения жира в организме. Так как анаэробные нагрузки влияют на увеличение мышечной массы, это, в свою очередь, может способствовать улучшению метаболического контроля и увеличению скорости метаболизма в покое.

В целом только небольшое число различных вариантов физической нагрузки можно отнести к какому-то определенному типу, т. е. только к аэробному или только к анаэробному. Большинство видов физической активности, как правило, включают и аэробный, и анаэробный механизмы, и можно говорить лишь о преобладании одного из компонентов. При этом комбинация аэробных

и анаэробных упражнений приводит к более выраженному снижению массы тела за счет потери жировой ткани при сохранении мышечной массы по сравнению с изолированной аэробной или анаэробной активностью.

ОЦЕНКА УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Уровень физической активности можно оценить посредством ее интенсивности, которая может быть как абсолютной, так и относительной [10].

Абсолютная интенсивность для аэробной нагрузки – это необходимый для осуществления этой нагрузки расход энергии, который можно измерить в метаболических эквивалентах (MET – Metabolic Equivalent Task). Один MET – это расход энергии человека, находящегося в покое, в условиях основного обмена, который сопровождается поглощением кислорода около 3,5 мл в минуту на 1 кг массы тела ($\text{млO}_2/\text{кг}/\text{мин}$) $\times 3,5$). Число MET во время нагрузки показывает, во сколько раз возрастает потребление кислорода относительно его уровня в покое. Преимущество использования MET заключается в том, что этот показатель не зависит от массы тела. В настоящее время принято выделять 4 категории абсолютной интенсивности: положение сидя – $\leq 1,5$ MET, легкая интенсивность – 1,6–2,9 MET, умеренная интенсивность – 3,0–5,9 MET и значительная интенсивность – $\geq 6,0$ MET [12]. Таким образом, умеренно активный человек сжигает в 3–6 раз больше калорий, а высокоактивный человек – более чем в 6 раз больше по сравнению с человеком в состоянии покоя. При этом увеличение абсолютной интенсивности (большее значение MET) коррелирует со значительным снижением относительного риска смерти (рис. 2) [13].

Относительная интенсивность характеризует усилия, с которыми выполняется та или иная нагрузка. Относительную интенсивность аэробной нагрузки можно выразить как процент аэробной мощности (VO_2max) или процент максимальной частоты сердечных сокращений. Она также может быть охарактеризована индивидуальным восприятием физической нагрузки как очень легкой, легкой, средней, тяжелой, очень тяжелой или максимальной [10].

VO_2max , или максимальный уровень потребления кислорода, обозначает предельную способность человеческого организма вырабатывать энергию посредством аэробного пути во время выполнения физических упражнений высокой интенсивности. Большее значение VO_2max свидетельствует о большей выносливости и физической работоспособности и зависит от производительности сердца и артериовенозной разницы насыщения крови кислородом.

$$\text{VO}_2\text{max} = Q(A - B),$$

где VO_2max – максимальный уровень потребления кислорода, л/мин, Q – минутный объем крови, л/мин, (A–B) – артериовенозная разность насыщения крови кислородом, $\text{мл O}_2/100$ мл крови.

Максимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) рассчитывается по формуле:

$$\text{ЧСС max} = 220 - \text{возраст (в годах)}$$

Для оценки интенсивности физической нагрузки можно использовать показатель порога анаэробного обмена (ПАНО), или лактатный порог, – это уровень интенсивности нагрузки, при котором концентрация лактата в крови начинает резко повышаться, т. к. скорость его образования превышает скорость утилизации [14]. ПАНО характеризует

соотношение аэробных и анаэробных механизмов энергообеспечения, ему соответствует 85% от максимальной ЧСС или 75% от максимального потребления кислорода [15].

Определить ПАНО возможно, используя прямые и непрямые методы. К прямым методам относят определение лактата в крови на разных этапах нагрузки с построением лактатной кривой. В лактатной кривой выделяют два выраженных подъема. Первый – так называемый аэробный порог характеризуется повышением уровня лактата на 0,5–1 ммоль/л от исходного. Второй – лактатный порог определяется увеличением содержания лактата >4 ммоль/л, он и характеризует величину ПАНО. Кроме того, прямым методом определения ПАНО является расчет дыхательного коэффициента, т. е. изменения содержания газов (кислорода и углекислого газа) в выдыхаемом воздухе. Анаэробным порогом является увеличение дыхательного коэффициента >1.

К непрямым методам относят тест Конкони, основанный на зависимости между ЧСС и скоростью передвижения. Во время теста выполняется непрерывный бег общей продолжительностью 10–12 мин на дистанцию 2400–3200 м с постепенным увеличением скорости через каждые 200 м, так, чтобы каждый последующий 200-метровый отрезок преодолевался на 2 с быстрее предыдущий. По окончании каждого 200-метрового отрезка фиксируются ЧСС и время. Тест продолжается до тех пор, пока скорость больше не может быть увеличена, а частота пульса возрастает до 180–200 ударов в минуту. Полученные данные сводятся в таблицу, строится график зависимости ЧСС (ось Y) от скорости передвижения (ось X). Точка перегиба на графике соответствует анаэробному порогу (рис. 3) [16].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Согласно имеющимся руководствам по физической активности при метаболических нарушениях, их основными принципами являются регулярность и умеренная интенсивность. Рекомендуются как минимум 30-минутная физическая активность средней интенсивности в день. Однако предпочтение отдается 60-минутной ходьбе средней интенсивности в сочетании с другими видами деятельности [17]. Необходимо включать 10–15-минутные периоды физической активности с использованием простого тренажерного оборудования либо без него, а также избегать положения сидя в свободное время [18]. 30-минутная физическая активность, достигнутая в течение 3-х 10-минутных сеансов, за сутки эквивалентна расходу энергии 1500 ккал в неделю. Расширение физической активности как по интенсивности, так и по продолжительности должно быть постепенным (на 5 мин/сеанс/неделю), начиная с упражнений низкой интенсивности (<3 MET) [19]. Так, следует добавлять по 500 шагов с 3-дневными интервалами до целевого значения 10 000–12 000 шагов в день. Особенно важным это является для пациентов с низкой исходной степенью физической активности (<150 мин в неделю) и ведущих сидячий образ жизни [20].

Для того чтобы в результате физических упражнений повысить чувствительность к инсулину, необходимо, чтобы длительность их была не менее 30 мин в день в большинстве дней недели, т. е. их положительное влияние на инсулинорезистентность проявляется в течение 24–48 ч и исчезает в течение 3–5 дней [21]. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, для снижения риска хронических заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа и неко-

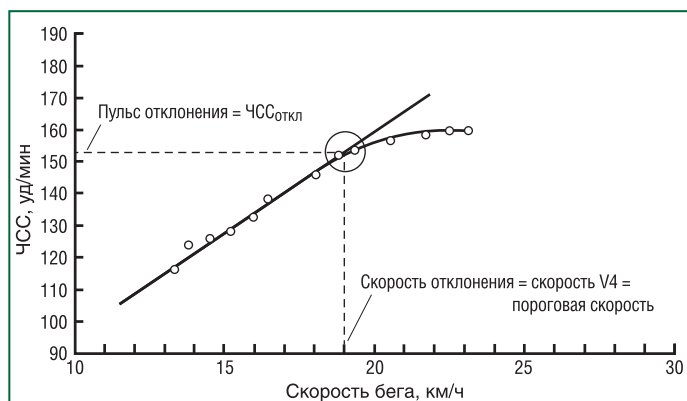


Рис. 3. Определение анаэробного порога по методу Конкони

торые виды рака, необходимо по крайней мере 150 мин аэробной физической активности в течение недели [22]. Оптимальным считается сочетание анаэробных и аэробных упражнений, которое позволяет добиться более существенного снижения массы тела и жировой массы при сохранении тощей массы в сравнении с изолированными аэробными или анаэробными упражнениями [23]. Кроме того, регулярные упражнения повышают чувствительность к инсулину, снижают уровень триглицеридов, сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [24].

В том случае, если в течение дня человек много времени проводит в положении сидя, необходимо как можно чаще делать перерывы с активной физической нагрузкой, что может способствовать улучшению ряда метаболических показателей. Так, в исследовании с участием 168 человек, средний возраст которых составил 53,4 года, изучалось влияние перерывов (положение стоя, ходьба) при сидячем образе жизни на ряд метаболических показателей (глюкоза плазмы натощак, 2-часовая глюкоза плазмы, уровень триглицеридов, холестерина ЛПВП), а также массы тела, окружности талии и артериального давления. Было показано, что независимо от общего времени нахождения в положении сидя и времени физической активности средней и сильной интенсивности увеличение перерывов в продолжительном сидении благотворно влияло на окружность талии ($\beta = -0,16$; 95% ДИ: от $-0,31$ до $-0,02$, $p = 0,026$), ИМТ ($\beta = -0,19$; 95% ДИ: от $-0,35$ до $-0,02$, $p = 0,026$), триглицериды ($\beta = -0,18$; 95% ДИ: от $-0,34$ до $-0,02$, $p = 0,029$) и 2-часовую глюкозу плазмы ($\beta = -0,18$; 95% ДИ: от $-0,34$ до $-0,02$, $p = 0,025$), где β (95% ДИ) – стандартизированный коэффициент регрессии [25].

Перераспределение 2–2,5 ч времени в сутки, проводимого сидя, на время, проводимое стоя, у лиц с ожирением приводит к увеличению энергозатрат на ~300–350 ккал или ~10–20%, что потенциально может способствовать потере веса на 15 кг в течение года [26].

Таким образом, регулярная физическая активность, включающая аэробные и анаэробные физические упражнения, должна быть неотъемлемым компонентом профилактики и лечения метаболических нарушений, в т. ч. метаболического синдрома. Необходимость расширения физической активности обусловлена имеющимися на сегодняшний день тенденциями: с одной стороны, к избыточному потреблению калорий и, соответственно, к положительному энергетическому балансу, с другой – склонностью к сидячему образу жизни [27].

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

Особенности побочных эффектов глюкокортикоидов в сравнении с проявлениями эндогенного гиперкортицизма

Профессор А.В. Древал, Н.А. Будул, к.м.н. И.В. Комердус, д.м.н. Т.А. Бритвин, А.А. Глазков

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ побочных эффектов глюкокортикоидов (ГК) и сопоставление их с проявлениями эндогенного гиперкортицизма (ЭГ).

Материал и методы: в исследовании приняли участие пациенты с ЭГ (75 человек) – группа 1; больные, получающие ГК системного действия: метилпреднизолон (МП) и преднизолон (44 человека), – группа 2; больные, получающие ГК местного действия: будесонид и бетаметазон (43 человека), – группа 3.

Результаты и обсуждение: проявления гиперкортицизма чаще наблюдались в группе с ЭГ, чем на фоне терапии ГК ($p < 0,05$). Среди специфических проявлений гиперкортицизма наиболее часто наблюдался матронизм (у больных с ЭГ – в 88% случаев, на фоне приема системных ГК – в 34,1%, а у больных, получающих местные ГК, симптом отсутствовал). Проксимальная миопатия и склонность к легкому образованию гематом чаще наблюдались у пациентов с ЭГ по сравнению с группой пациентов, получающих ГК (в 60% и 50,7% случаев соответственно). Стрии наблюдались у больных с ЭГ и на фоне приема больших доз преднизолона. На фоне курса терапии МП, который по длительности был сопоставим с курсом терапии преднизолоном (1 мес.), однако медиана дозы при перерасчете на преднизолон была значительно меньше (30 мг), стрии не развивались. Также стрий не наблюдалось при терапии ГК местного действия. Уже спустя 1 мес. приема МП отмечались увеличение частоты гипокалиемии и дислипидемии, а также развитие ранних нарушений углеводного обмена, которые отсутствовали до приема ГК. Частота артериальной гипертензии при ЭГ была выше, чем на фоне приема ГК. Частота нарушений плотности костной ткани в группе с ЭГ (с глюкокортикостеромой) и на фоне терапии МП не отличалась ($p > 0,05$). Однако у больных с ЭГ присутствовали малотравматичные переломы (ребер, позвоночника).

Выводы: клинические и лабораторные проявления гиперкортицизма чаще наблюдались при ЭГ, чем при терапии различными формами ГК. Однако нежелательные явления развивались спустя 1 мес. приема небольших доз системных ГК (гипокалиемия, дислипидемия и др.).

Ключевые слова: глюкокортикоиды, эндогенный гиперкортицизм, матронизм, стрии, прибавка в весе, гипокалиемия, синдром Иценко – Кушинга.

Для цитирования: Древал А.В., Будул Н.А., Комердус И.В. и др. Особенности побочных эффектов глюкокортикоидов в сравнении с проявлениями эндогенного гиперкортицизма // ПМЖ. 2018. № 1 (I). С. 12–16.

ABSTRACT

Features of the side effects of glucocorticoids in comparison with manifestations of endogenous hypercorticism

A.V. Dreval, N.A. Budul, I.V. Komerdus, T.A. Britvin, A.A. Glazkov

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy

Aim: the aim of the study was to analyze the side effects of glucocorticoids (GC) and compare them with manifestations of endogenous hypercorticism (EH).

Patients and Methods: the study included patients with EH (75 people) - group 1; patients receiving systemic glucocorticoids (GC) receiving methylprednisolone and prednisolone (44 people) - group 2; patients receiving topical GC receiving budesonide and betamethasone (43 patients) - group 3.

Results and discussion: manifestations of hypercorticism were more frequently observed in the EH group than during GC therapy ($p < 0,05$). Among specific manifestations of hypercorticism, matronism was the most frequently observed symptom (in 88% of EH patients, in 34,1% of patients receiving systemic GC, in patients receiving topical GC this symptom was not observed). Proximal myopathy and a tendency to easy formation of hematomas was more frequent in EH patients than in the group of patients receiving GC (in 60% and 50,7% of cases, respectively). Striae were observed in EH patients and in patients receiving large doses of prednisolone. During the course of MP therapy, which was comparable in duration to the course of prednisolone therapy (1 month), however, the median dose when recalculated to prednisolone was significantly lower (30 mg), striae did not develop. Also, striae were not observed during topical GC therapy. After a month of receiving methylprednisolone, there was an increase in the incidence of hypokalemia and dyslipidemia, as well as the development of early disorders of carbohydrate metabolism, which were absent before the administration of GC. The frequency of arterial hypertension with EH was higher than that of GC. The frequency of bone density disorders in the EH group (with glucocorticosteroma) and during methylprednisolone therapy did not differ ($p > 0,05$). However, in EH patients low-trauma fractures (ribs, spine) were observed.

Conclusions: *clinical and laboratory manifestations of hypercorticism were more often observed in EH patients than during the therapy with various forms of GC. However, adverse effects developed after a month of receiving small doses of systemic GK (hypokalemia, dyslipidemia, etc.).*

Key words: *glucocorticoids, endogenous hypercorticism, matronism, striae, weight gain, hypokalemia, Itsenko-Cushing's syndrome.*

For citation: *Dreval A.V., Budul N.A., Komerdus I.V. et al. Features of the side effects of glucocorticoids in comparison with manifestations of endogenous hypercorticism //RMJ. 2018. № 1 (I). P. 12–16.*

ВВЕДЕНИЕ

Глюкокортикоид-содержащие препараты (ГК), являясь синтетическими аналогами эндогенных глюкокортикоидов и обладая широким спектром действия (противовоспалительным, иммуносупрессивным, антиаллергическим и рядом других), широко используются в терапевтической практике [1, 2]. Данная группа препаратов довольно эффективно устраняет ряд проявлений неэндокринных болезней, однако у них наблюдается ряд побочных эффектов [3], которые могут отличаться от характерных для синдрома эндогенного гиперкортицизма (ЭГ). По этой причине в ряде случаев этот синдром не может быть достаточно полноценным ориентиром в побочных проявлениях глюкокортикоидной терапии. В связи с этим цель нашего исследования заключалась в анализе побочных эффектов различных ГК и сопоставлении их с проявлениями ЭГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Группу обследования составили больные, которые проходили лечение в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»: группа 1 – больные с ЭГ (с кортикотропиновой и глюкокортикостеромой); группа 2 – больные, получающие ГК системного действия (с саркоидозом легких, получающие метилпреднизолон (МП), и с вульгарной пузырчаткой, получающие преднизолон); группа 3 – больные, получающие ГК местного действия (с бронхиальной астмой, получающие будесонид, и с псориазом, получающие бетаметазон). Исходная характеристика групп представлена в таблицах 1 и 2.

Сроки осмотра больных: группа больных с ЭГ осмотрена до оперативного лечения; группа больных, получающих МП, осмотрена до и спустя 1 мес. от начала приема МП; группа больных, получающих преднизолон, и больных, получающих терапию местными ГК, – ретроспективная группа (осмотрены через 3 мес. от начала терапии ГК).

Медиана доз принимаемых ГК: МП – 24 мг/сут; преднизолон – 100 мг/сут; топические (мази) ГК – 2 точки на-

несения; ингаляционные ГК – 0,64 [0,5; 0,64] мг/сут. Длительность ЭГ: с кортикотропиновой – 35,5 [22; 78] мес.; с глюкокортикостеромой – 54 [33; 72] мес.

Осмотр больных во всех группах проводился согласно разработанному опроснику, который включал в себя сбор жалоб и анамнеза, общий клинический осмотр с измерением артериального давления (АД), окружности талии и бедер (ОТ, ОБ), индекса массы тела (ИМТ).

Больным всех групп выполнялись лабораторные исследования (в лаборатории ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»): определение уровня гликированного гемоглобина методом капиллярного электрофореза (Capillarys-2 Flex Piercing, Sebia S.A., Франция (2015) (референсные значения – 4,3–5,8%); уровня холестерина (3,3–5,2 ммоль/л), уровня калия (4,0–5,2 ммоль/л), проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) у лиц, не страдающих диабетом, с 75 г глюкозы (исходно уровень глюкозы в венозной плазме – <6,1 ммоль/л, через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы – <7,8 ммоль/л) методом спектрофотометрии (Beckman Coulter AU).

Больным с ЭГ дополнительно выполнялись лабораторные исследования: определение уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме крови (референсные значения: утром – 0,8–11 пмоль/л, вечером – 0–5,0 пмоль/л), уровня кортизола в крови (утром – 190,0–650,0 нмоль/л, вечером – 50,0–350,0 нмоль/л) методом иммунорадиометрического исследования (Immulite 2000, США); суточной экскреции свободного кортизола с мочой методом радиоиммунного анализа (DSL-2100, США) (80,0–250,0 нмоль/л/сут).

Больным с глюкокортикостеромой и на фоне приема МП выполнялись инструментальные исследования: суточное мониторирование артериального давления (СМАД) («МЭКГ-ДП-НС-01», Россия); определение костной плотности с помощью рентгеновского костного денситометра Discovery A (Hologic, США).

Таблица 1. Исходные характеристики исследуемых групп пациентов

Показатели	Группа 1 (ЭГ)	Группа 2 (системные ГК)	Группа 3 (местные ГК)	Значение р
Число больных, n	75	44	43	
Пол м/ж (%)	6/69 (8% / 92%)	15/29 (34,1% / 65,9%)	9/34 (20,9% / 79,1%)	p* < 0,01 p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Возраст, лет Me [Q25; Q75]	40 [32; 48]	51 [39; 60,5]	61 [51; 65]	p* < 0,001 p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,3

p – post-hoc анализ с поправкой на множественные сравнения;
p* – критерий Крускала – Уоллиса.

Таблица 2. Антропометрические данные исследуемых групп пациентов

Показатели	Группа 1 (ЭГ)	Группа 2 (системные ГК)	Группа 3 (местные ГК)	Значение р
ОТ, см Me [Q25; Q75]	104 [98; 120]	97 [79; 105]	105,5 [86; 112]	p* = 0,01 p ₁₋₂ = 0,01 p ₁₋₃ = 0,7 p ₂₋₃ = 0,2
ОБ, см Me [Q25; Q75]	108 [96; 115]	106 [99; 109]	106,5 [98; 116]	p* = 0,5
ИМТ, кг/м ² Me [Q25; Q75]	33,4 [29; 36]	29,9 [25,2; 31,6]	31,3 [27,8; 37,6]	p* = 0,01 p ₁₋₂ = 0,008 p ₁₋₃ = 1,0 p ₂₋₃ = 0,09

p – post-hoc анализ с поправкой на множественные сравнения;
p* – критерий Крускала – Уоллиса.

Таблица 3. Специфические и менее специфические проявления гиперкортицизма у пациентов

Жалоба	Группа 1 (ЭГ)	Группа 2 (системные ГК)	Группа 3 (местные ГК)	Значение р
Изменение внешности				
Матронизм	88% (66 из 75)	34,1% (15 из 44)	0% (0 из 43)	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}<0,01$
Прибавка в весе	89,3% (67 из 75)	40,9% (18 из 44)	21,4% (9 из 43)	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}>0,05$
Отеки нижних конечностей	45,3% (34 из 75)	2,3% (1 из 44)	0% (0 из 43)	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}>0,05$
Костно-мышечная система				
Проксимальная миопатия	60% (45 из 75)	27,3% (12 из 44)	23,3% (10 из 43)	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}>0,05$
Кожа и ее придатки				
Легкое образование гематом	50,7% (38 из 75)	18,2% (8 из 44)	18,6% (8 из 43)	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}>0,05$
Стрии	40% (40 из 75)	4,5% (2 из 44)	0% (0 из 43)	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}>0,05$
Акне	14,7% (11 из 75)	4,5% (2 из 44)	2,3% (1 из 43)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Длительное заживление ран	30,7% (23 из 75)	0% (0 из 44)	2,3% (1 из 43)	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}>0,05$
Гирсутизм (у женщин)	62,7% (47 из 75)	0% (0 из 44)	0% (0 из 43)	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}>0,05$
Выпадение волос	33,3% (25 из 75)	6,8% (3 из 44)	0% (0 из 43)	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}>0,05$
Нервная система				
Эмоциональная лабильность (раздражительность, плаксивость)	36% (27 из 75)	25% (11 из 44)	2,3% (1 из 43)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}<0,01$
Бессонница	40% (30 из 75)	13,6% (6 из 44)	2,3% (1 из 43)	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}>0,05$
Быстрая утомляемость	90,7% (68 из 75)	0% (0 из 44)	0% (0 из 43)	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}>0,05$
Головокружение	0% (0 из 75)	9,1% (4 из 44)	0% (0 из 43)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Нарушение памяти	36% (27 из 75)	6,8% (3 из 44)	0% (0 из 43)	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}>0,05$
Боль в спине	37,5% (28 из 75)	0% (0 из 44)	2,3% (1 из 43)	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}>0,05$
Судороги ног	0% (0 из 75)	4,5% (2 из 44)	0% (0 из 43)	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Повышение аппетита	24% (18 из 75)	22,7% (10 из 44)	0% (0 из 43)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}<0,01$
Снижение аппетита	4% (3 из 75)	4,5% (2 из 44)	0% (0 из 43)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Репродуктивная система				
Нарушение менструального цикла	62,3% (38 из 61)	30,8% (4 из 13)	66,7% (2 из 3)	$p^*<0,1$ $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Снижение либидо	37,3% (28 из 75)	2,3% (1 из 44)	0% (0 из 43)	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}>0,05$

p^* – критерий χ^2 , сравнение трех групп;

p – критерий χ^2 с поправкой на множественные сравнения.

Жалобы больных разделялись на две группы [4, 5] (табл. 3): специфические проявления (СП) (матронизм, проксимальная миопатия, легкое образование гематом, стрии); менее специфические проявления (МСП) (прибавка в весе, акне, длительное заживление ран, выпадение волос и др.).

Статистический анализ выполнялся с помощью программы IBM SPSS Statistics v23 (IBM corp., USA). Для количественных переменных рассчитывали медианы и квартили (Me [Q25; Q75]), их сравнение в нескольких группах проводили с использованием критериев Манна – Уитни, Крускала – Уоллиса (с апостериорными попарными сравнениями и поправкой на множественные сравнения), Вилкоксона (для связанных выборок). Сравнение качественных переменных проводили с расчетом критерия χ^2 . Для анализа степени вклада различных симптомов в клиническую картину основного заболевания был проведен дискриминантный анализ, оценивались коэффициенты дискриминантных функций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

Клинические проявления гиперкортицизма (как СП, так и МСП) чаще ($p<0,05$) наблюдались у пациентов с ЭГ по сравнению с пациентами, получающими различные формы ГК (табл. 3).

Среди СП гиперкортицизма наиболее часто наблюдался матронизм, причем статистически значимо чаще у больных с ЭГ (в 88%), чем на фоне приема ГК системного действия (34,1%), а в группах больных, получающих ГК местного действия, этот симптом вовсе отсутствовал (табл. 3).

Проксимальная миопатия и склонность к легкому образованию гематом чаще наблюдались у пациентов с ЭГ по сравнению с группой пациентов, получающих ГК (в 60% и 50,7% случаев соответственно, $p<0,0001$). Среди всех жалоб в группе пациентов, получающих ГК местного действия, преобладала жалоба на проксимальную миопатию. Так как в данную группу входили больные с бронхиальной астмой, частыми симптомами которой являются общая слабость и повышенная утомляемость [6], скорее всего, слабость проксимальных мышц нижних конечностей являлась проявлением основного заболевания, а не побочным эффектом ингаляционных ГК. Также процент данных жалоб был значительно выше на фоне приема преднизолона (проксимальная миопатия – 75%; легкое образование гематом – 62,5%) по сравнению с больными, получающими МП (проксимальная миопатия – 15,6%; легкое образование гематом – 6,3%, $p<0,05$).

Стрии наблюдались у больных с ЭГ, а также на фоне приема больших доз преднизолона. На фоне курса терапии МП, который по длительности был сопоставим с курсом терапии преднизолоном (1 мес.), однако медиана дозы при перерасчете на преднизолон была значительно меньше (30 мг), стрии не развивались. Также стрий не наблюдалось при терапии ГК местного действия. Эти данные указывают на прямую зависимость этого симптома от дозы ГК при сопоставимой длительности лечения.

Среди МСП наиболее часто выявлялась жалоба на прибавку в весе. Преобладала данная жалоба в группе с ЭГ (89,3%). Процент данного проявления в группах пациентов, получающих ГК местного действия, составил менее 25 (табл. 3). Стоит также отметить, что несмотря на то, что спустя 1 мес. приема малых доз ГК прибавки в весе не отме-

чалось, имелось перераспределение подкожно-жировой клетчатки: избыточное отложение жировой ткани в области живота, лунообразное лицо, дорсоцервикальная жировая подушка.

Другие проявления гиперкортицизма

Гипокалиемия, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия в том или ином проценте случаев наблюдались во всех обследованных группах. Гипокалиемия присутствовала чаще всего в группе больных, получающих ГК системного действия (табл. 4).

Осложнения гиперкортицизма

АГ при ЭГ выявлена более чем у 90% больных (рис. 1), что было чаще, чем на фоне приема таблетированных ГК ($p < 0,0001$). При этом больные с ЭГ были существенно моложе больных, получавших синтетические ГК (табл. 1). Несмотря на то, что в группе больных, получающих ГК местного действия, частота АГ была высокой (80,9%), она не отличалась от среднепопуляционной в данной возрастной группе [7], таким образом, прием местных ГК не повышал частоту АГ.

Уровни систолического и диастолического АД у больных с кортикотропиновой и глюкокортикостероидной значимо не отличались, однако были выше, чем у больных на фоне терапии ГК (табл. 5).

Для коррекции АГ у больных с ЭГ требовалось назначение более 2-х антигипертензивных препаратов, а у больных, получавших терапию ГК местного действия, – 1 препарат (рис. 2).

Нарушения углеводного обмена

Ранние нарушения углеводного обмена (РНУО) и сахарный диабет (СД) чаще наблюдались у пациентов с ЭГ по сравнению с пациентами, получающими системные ГК (табл. 6).

У больных, находящихся на терапии ингаляционными и топическими ГК, ППГТ не проводился, однако у 12 из 43 на момент исследования уже был установлен диагноз СД.

Уже спустя 1 мес. приема малых доз таблетированных ГК у 9 пациентов из 27 больных без ранее выявленных нарушений углеводного обмена (НУО) отмечались РНУО (рис. 3).

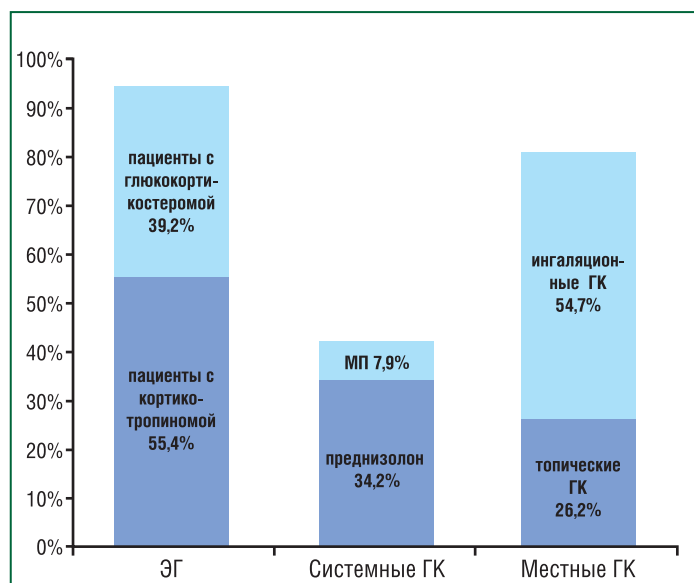


Рис. 1. Частота артериальной гипертензии по данным суточного мониторинга артериального давления

Таблица 4. Результаты лабораторных исследований в группах

Критерий	Группа 1 (ЭГ)	Группа 2 (системные ГК)	Группа 3 (местные ГК)	Значение p
Калий, ммоль/л Ме [Q25; Q75]	4,3 [4,0; 4,7]	4,0 [3,7; 4,3]	4,5 [4,2; 4,8]	$p_{1-2}=0,004$ $p_{1-3}=0,6$ $p_{2-3}<0,0001$
Гипокалиемия	23,6% (13 из 55)	40% (14 из 35)	13,3% (4 из 30)	$p_{1-2}=0,1$ $p_{1-3}=0,256$ $p_{2-3}=0,017$
Холестерин, ммоль/л Ме [Q25; Q75]	6,4 [5,9; 7,6]	6,5 [5,5; 7,3]	5,8 [5,0; 6,7]	$p^*=0,05$ $p_{1-2}=1,0$ $p_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,4$
Гиперхолестеринемия	85,9% (49 из 57)	78,9% (30 из 38)	60% (21 из 35)	$p_{1-2}=0,37$ $p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,08$
Триглицериды, ммоль/л Ме [Q25; Q75]	1,9 [1,3; 3,1]	1,7 [1,4; 2,5]	1,6 [1,0; 2,3]	$p^*=0,3$
Гипертриглицеридемия	40,5% (15 из 37)	33,3% (12 из 36)	25,9% (7 из 27)	$p_{1-2}=0,52$ $p_{1-3}=0,22$ $p_{2-3}=0,52$

p – post-hoc анализ с поправкой на множественные сравнения;
*p** – критерий Крускала – Уоллиса.

Таблица 5. Артериальное давление у пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа 1 (ЭГ)	Группа 2 (системные ГК)	Группа 3 (местные ГК)	Значение p
САД, мм рт. ст. Ме [Q25; Q75]	180 [160; 205]	120 [120; 160]	170 [140; 180]	$p^*<0,001$ $p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}=0,017$ $p_{2-3}=0,001$
ДАД, мм рт. ст. Ме [Q25; Q75]	110 [100; 120]	80 [80; 100]	100 [80; 110]	$p^*<0,001$ $p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,007$

p – post-hoc анализ с поправкой на множественные сравнения;
*p** – критерий Крускала – Уоллиса.

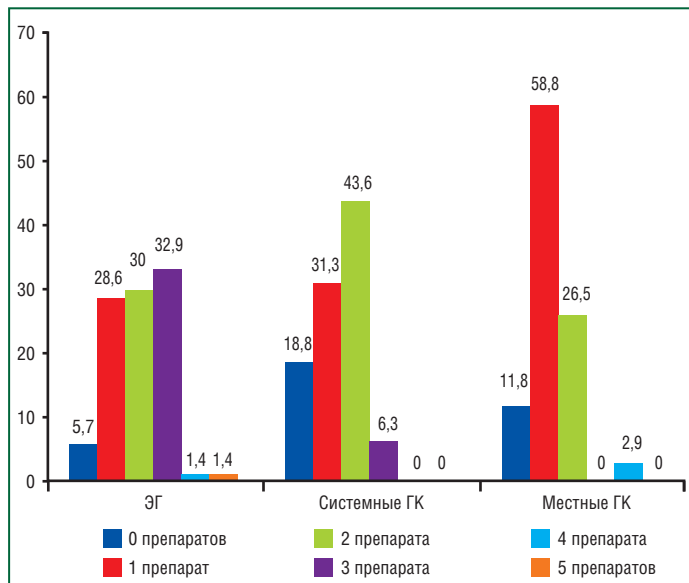


Рис. 2. Количество антигипертензивных препаратов, необходимых для коррекции АГ

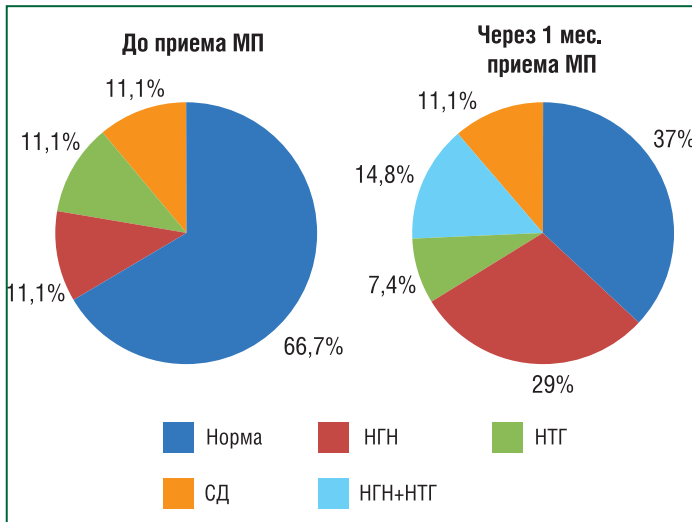


Рис. 3. Состояние углеводного обмена до и через 1 мес. приема метилпреднизолон

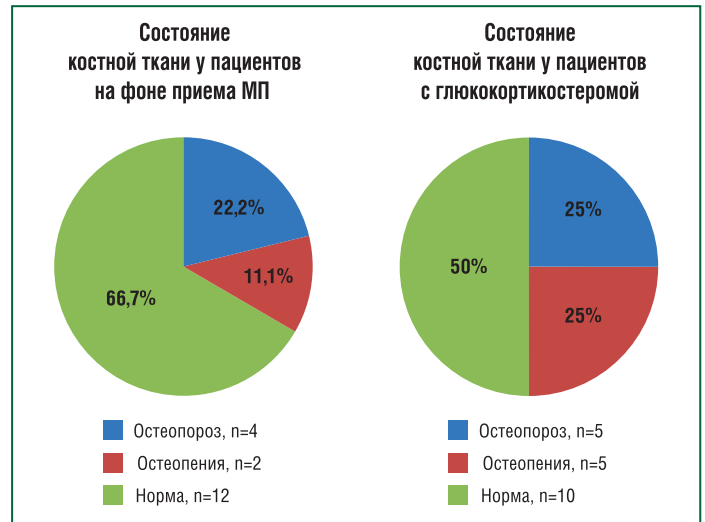


Рис. 4. Состояние костной ткани в группе больных с глюкокортикостероидом и на фоне приема МП

Таблица 6. Частота нарушений углеводного обмена (НУО)

Критерий	Группа 1 (ЭГ)	Группа 2 (системные ГК)	Группа 3 (местные ГК)	Значение p (критерий χ^2)	
Норма, %	33,9	48,6	68,3	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	
НУО (РНУО+СД), %	66,1	51,4	31,7	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} > 0,05$	
Нарушения углеводного обмена	НГН, %	3,4	22,9	0	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$
	НТГ, %	16,9	5,7	0	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} > 0,05$
	НГН+НТГ, %	0	11,4	2,4	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
	Сахарный диабет, %	45,8	11,4	29,3	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Так, у 5 пациентов развилась нарушенная гликемия натощак (НГН), у 1 – нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), у 3 – НГН + НТГ, а у 1 больного с НГН (до приема МП) – НГН + НТГ, т. е. даже короткий курс синтетических ГК приводит к нарушению со стороны углеводного обмена.

ВТОРИЧНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

Денситометрия была проведена пациентам с ЭГ (с глюкокортикостероидом) и получающим МП (рис. 4). Согласно полученным данным, частота нарушений плотности костной ткани в данных группах достоверных различий не имела ($p > 0,05$). Остеопороз (ОП) в группе больных, получающих терапию ГК, диагностирован в 22,2% случаев (что соответствует данным о развитии ОП в популяции в этой возрастной группе [8]): у 2 женщин 70,5 и 61 года, а также у 1 мужчины 65 лет. Остеопороз при ЭГ диагностирован в 25% случаев, при этом медиана возраста больных составила 31 [24,5; 40,5] год, они были моложе по сравнению с группой пациентов, получающих малые дозы ГК ($p < 0,05$).

У 3 из 5 пациентов с диагностированным ОП в группе с глюкокортикостероидом возникли малотравматичные переломы ребер и позвоночника. В группе больных, получающих малые дозы ГК, малотравматичные переломы отсутствовали. Это свидетельствует о том, что несмотря на отсутствие отличий в частоте ОП в обеих группах, более тяжелым был ОП при ЭГ.

Выводы

1. Клинические и лабораторные проявления гиперкортицизма чаще наблюдались у пациентов с ЭГ по сравнению с пациентами, находящимися на терапии глюкокортикоид-содержащими препаратами ($p < 0,05$).
2. Большинство изменений развивалось спустя 1 мес. приема малых доз системных ГК. Частота гипокалиемии и дислипидемии была выше, чем при ЭГ. Также спустя 1 мес. приема малых доз таблетированных ГК у 33,3% больных без ранее выявленных НУО отмечались РНУО.
3. Частота АГ и уровень систолического и диастолического АД при ЭГ были выше, чем в других группах. При этом пациенты были моложе по сравнению с другими группами. Также больным с ЭГ требовалось большее количество антигипертензивных препаратов для достижения нормальных значений АД.
4. Частота нарушений плотности костной ткани в группе с ЭГ (с глюкокортикостероидом) и на фоне короткого курса терапии МП статистически не отличалась ($p > 0,05$). Однако в отличие от группы больных, принимающих синтетические ГК, у больных с ЭГ присутствовали малотравматичные переломы.

Литература

1. Pereira R.M., Carvalho J.F., Paula A.P. et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // Rev Bras Reumatol. 2012. Vol. 52(4). P. 580–593.
2. Торопцова Н.В. Глюкокортикоидный остеопороз: диагностика, профилактика и лечение // Научно-практическая ревматология. 2014. № 52(4). С. 423–429 [Toropцова N.V. Glyukokortikoidnyj osteoporoz: diagnostika, profilaktika i lechenie // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2014. № 52 (4). S. 423–429 (in Russian)].
3. Siamak M.-K., Victoria P.W. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects // Int J Dermatol. 2010. Vol. 49(3). P. 239–248.
4. Nieman L., Biller B., Findling J. et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J Clin Endocrinol Metab. 2008. Vol. 93 (5). P. 1526–1540.

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

Анализ данных регистра больных акромегалией Московской области

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

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

РЕЗЮМЕ

Акромегалия является редким нейроэндокринным заболеванием, вызванным хронической гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ) у лиц с законченным физиологическим ростом. Для осуществления регулярного наблюдения за больными с целью оптимизации лечения в 2005 г. был создан регистр больных акромегалией Московской области.

Цель исследования: провести сравнительный анализ данных регистра больных акромегалией 2007 и 2017 гг.

Материал и методы: представлен анализ 304 больных (из них 237 женщин и 67 мужчин), включенных в Московский областной регистр по состоянию на декабрь 2017 г. Больных с впервые выявленной акромегалией – 32, получающих аналоги соматостатина (АСС) – 202, после хирургического лечения аденомы гипофиза – 70. Инструментальное и лабораторное обследование больных проведено в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского».

Результаты и обсуждение: ранее анализ проводился в 2007 г., на тот момент в нем было зарегистрировано 70 больных (23% от нынешнего количества). При анализе клинических проявлений акромегалии между 2007 и 2017 гг. достоверных различий получено не было ($p > 0,05$). Чаще всего больных беспокоили потливость, отечность, головная боль и мышечная слабость, причем с большей частотой у женщин по сравнению с мужчинами. При обследовании пациентов на предмет поздних осложнений статистически значимых различий со стороны патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы получено не было. В ходе лечения Октреотидом-депо у больных, состоящих в регистре Московской области, уровень базального СТГ снизился с 7,0 до 2,5 нг/мл ($p < 0,05$), а медиана превышения верхней границы нормы ИРФ-1 – с 265,6% до 115,2% ($p < 0,05$).

Заключение: ведение регистра больных с акромегалией позволяет отслеживать течение заболевания, определять тактику и стратегию лечения, а также оценивать эффективность проводимой терапии в динамике.

Ключевые слова: регистр, акромегалия, гормон роста, ИРФ-1, аналоги соматостатина, Московская область, гипофиз.
Для цитирования: Покрамович Ю.Г., Древаль А.В. Анализ данных регистра больных акромегалией Московской области // РМЖ. 2018. № 1. С. 17–22.

ABSTRACT

Analysis of the Moscow Region registry of acromegalia patients

Yu.G. Pokramovich, A.V. Dreval

Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovskiy

Acromegalia is a rare neuroendocrine disease caused by a chronic hyperproduction of somatotrophic hormone (STH) in individuals with complete physiological growth. In 2005 the Moscow region registry of patients with acromegalia was created to carry out regular monitoring and to optimize treatment.

Aim: to conduct a comparative analysis of the data of the registry of patients with acromegalia in 2007 and 2017.

Patients and methods: the analysis of 304 patients (237 women, 67 men) included in the Moscow regional registry as of December 2017 is presented. Among them: 32 patients with newly diagnosed acromegalia, 202 patients receiving somatostatin analogues (SSA), 70 patients after surgical treatment of the adenoma of the pituitary. Instrumental and laboratory examinations of patients were carried out in the Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovskiy.

Results and discussion: the previous analysis was carried out in 2007, at that time 70 patients were registered in it (23% of the current value). The analysis of clinical manifestations of acromegalia revealed no significant differences between 2007 and 2017 ($p > 0,05$). Most of the patients had complaints on sweating, swelling, headache and muscle weakness, which occurred more often in women, then in men. Examination of the patients for the late complications revealed no statistically significant differences in the pathology of the cardiovascular system, the gastrointestinal tract, the thyroid gland. During the treatment of patients with Octreotide-Depot, the STH baseline decreased from 7,0 ng/ml to 2,5 ng/ml ($p < 0,05$), and the median exceeding the upper limit of normal IGF-1 decreased from 265,6% to 115,2% ($p < 0,05$).

Conclusion: keeping a registry of patients with acromegalia allows to track the course of the disease, determine the tactics and strategy of treatment, and evaluate the effectiveness of the therapy in dynamics.

Key words: registry, acromegalia, somatotrophic hormone, IGF-1, somatostatin analogues, Moscow region, pituitary.

For citation: Pokramovich Yu.G., Dreval A.V. Analysis of the Moscow Region registry of acromegalia patients // RMJ. 2018. № 1. P. 17–22.

Акромегалия является редким нейроэндокринным заболеванием, вызванным хронической гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ), чаще всего аденомой гипофиза, у лиц с законченным физиологическим ростом. Распространенность ее составляет 50–70 случаев, а заболеваемость – 3–4 случая на 1 млн населения в год [1]. Лечение пациентов с акромегалией является сложным и дорогостоящим и требует индивидуального подхода.

В районах Московской области (МО) врачами амбулаторного звена акромегалия диагностируется не в полном объеме. Поздно установленный диагноз, отсутствие своевременного лечения приводят к увеличению риска развития поздних осложнений акромегалии, таких как акромегалоидная кардиомиопатия, апноэ сна, различные виды метаболических нарушений и новообразований, в т. ч. и злокачественных. Все это приводит к преждевременной смерти и ранней инвалидизации больных с данной патологией. Для осуществления регулярного наблюдения за больными с целью оптимизации лечения в 2005 г. был создан регистр больных акромегалией МО. Первый анализ данных регистра больных акромегалией МО был проведен в 2007 г.

Целью нашего исследования было провести сравнительный анализ данных регистра больных акромегалией 2007 и 2017 гг.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Представлен анализ данных 304 больных (из них 237 женщин, 67 мужчин), включенных в Московский областной регистр по состоянию на декабрь 2017 г. Больных с впервые выявленной акромегалией – 32, получающих аналоги соматостатина (АСС) – 202, после хирургического лечения аденомы гипофиза – 70. Медиана возраста составила 52,6 года [43,3–60,2]. Период от момента заболевания до установки диагноза составил 9,6 года [7,3–16,1].

Медиана базального СТГ (нг/мл) у больных с впервые выявленной акромегалией составила 13,68 [4,16–23,4], у больных, получающих терапию АСС, – 1,48 [0,56–2,56], у больных после хирургического лечения аденомы гипофиза – 1,92 [0,31–3,23]. Процент превышения нормы инсулиноподобного фактора роста 1 (ИРФ-1) у больных с впервые выявленной акромегалией составил 236,6 [176,1–328,8], у больных, получающих терапию АСС, – 22,0 [0,22–80,1], у больных после хирургического лечения аденомы гипофиза – 33,3 [-50,2–177,5].

Инструментальное и лабораторное обследование больных проведено в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского».

Жалобы оценивались по степени их выраженности, оцениваемой больным субъективно по трехбалльной шкале: 1 – незначительные, 2 – умеренные, 3 – выраженные.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Microsoft Excel, Statistica (версия 7,0). Сравнение связанных групп по количественным признакам осуществлялось с использованием критериев Вилкоксона, качественные признаки сравнивались с использованием χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время регистр больных акромегалией в МО представлен в электронном виде и является частью федерального регистра.

На конец декабря 2017 г. в регистре состояло 304 больных акромегалией. Ранее анализ регистра больных акромегалией в МО проводился в 2007 г., на тот момент в регистре состояло 70 больных (23% от нынешнего количества) [2].

Численность населения МО, по данным Росстата на 2005–2007 гг., составляла 6,75 млн человек, на 2010–2014 гг. – 7,095 млн, на 2017 г. – 7,423 млн.

Предполагаемая распространенность акромегалии в МО (из расчета 60 случаев на 1 млн населения) представлена в таблице 1. Динамика выявления акромегалии по годам представлена на рисунке 1.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ

При анализе клинических проявлений акромегалии в 2007 и 2017 гг. достоверных различий получено не было ($p > 0,05$) (рис. 2 и 3). Обращает на себя внимание существенно большая частота практически всех симптомов у женщин по сравнению с мужчинами (рис. 4).

На момент осмотра характерное для акромегалии изменение внешности (укрупнение черт лица, конечностей и т. п.) наблюдалось у всех больных (рис. 4).

Несмотря на то, что характерное изменение внешности является ярким и достаточно ранним клиническим проявлением акромегалии, оно редко бывает поводом для обращения к врачу, т. к. этот признак акромегалии больные обычно рассматривают как проявление возрастных изменений. Ведущей причиной для обращения к врачу яв-

Таблица 1. Предполагаемая распространенность акромегалии в Московской области (из расчета 60 случаев на 1 млн населения)

Год	Численность населения (млн)	Предполагаемая распространенность акромегалии (чел.)	Число выявленных больных	% выявленных больных от прогнозируемого
2005	6,75	405	5	1,2
2007	6,75	405	70	17,2
2010	7,095	425	137	32
2014	7,095	425	180	42,3
2017	7,423	445	304	67

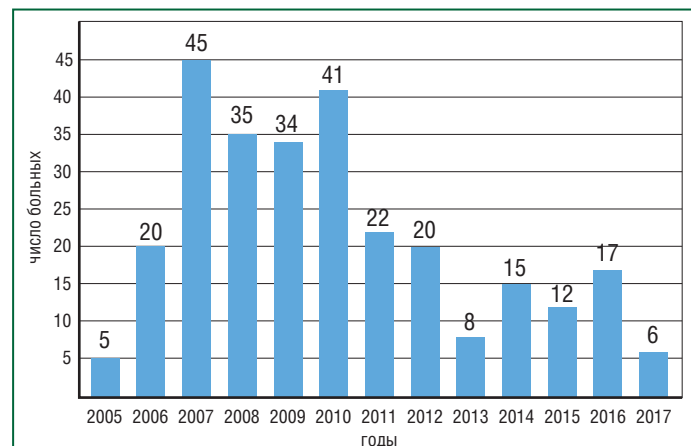


Рис. 1. Выявляемость акромегалии в Московской области по годам

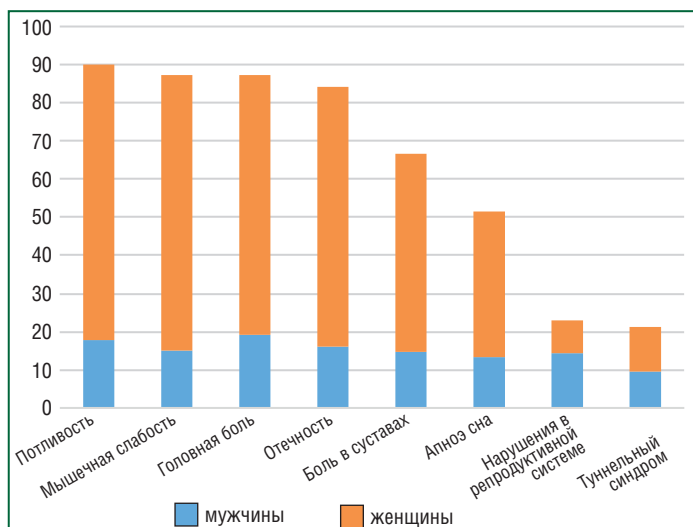


Рис. 2. Частота характерных жалоб при акромегалии

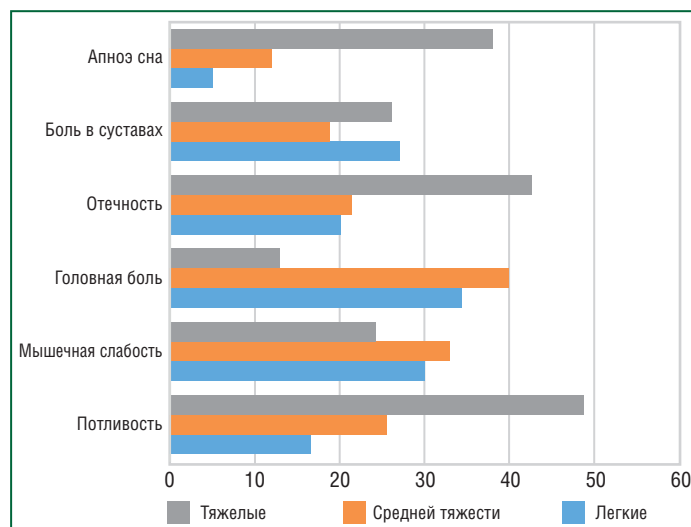


Рис. 3. Выраженность проявлений акромегалии по жалобам больного

ляются другие, более поздние симптомы болезни, чаще всего связанные с теми или иными болевыми синдромами. В результате акромегалия редко диагностируется на ранних сроках заболевания [2, 3].

Поражения органов и систем, выявляемые инструментальными методами исследования

Обычный перечень методов инструментального исследования, который применяется при обследовании больных с акромегалией, представлен в таблице 2, в ней же указана частота выявления той или иной патологии у больных в 2007 г. Статистически значимых различий при анализе регистра 2007 и 2017 г. получено не было ($p > 0,05$).

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Как известно, смертность при акромегалии увеличивается в основном из-за сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний. Наиболее частым изменением, выявляемым при Эхо-КГ, является бивентрикулярная гипертрофия миокарда, которая развивается независимо от наличия или отсутствия гипертонии и метаболических осложнений. Часто встречается у данных пациентов диастолическая дисфункция (коррелирует с длительностью болезни); заболевания клапанного аппарата сердца, аритмии также могут возникать у пациентов с акромегалией.

Измерение артериального давления проводилось у всех больных, у 64,7% была выявлена артериальная гипертензия различной степени: 1-я степень – 53,5%, 2-я – 32,2%, 3-я – 14,3%.

Эхокардиографическое исследование сердца проведено у 104 больных акромегалией. У 62% была выявлена гипертрофия миокарда левого желудочка, у 61,1% – диастолическая дисфункция. Эти изменения типичны для акромегалии [4–7], как известно, соматотропная кардиомиопатия является ведущей причиной смертности больных [1, 7, 8], и уровень смертности от нее в 10 раз превышает популяционный [8].

БОЛЕЗНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

На момент исследования в 2007 г. УЗИ щитовидной железы проведено у 62 больных. Смешанный эутиреоидный зоб выявлен у 23 (37,1%), диффузный – у 11 (17,7%), узловой – у 10 (16,1%) больных. По данным цитологического исследования узловых образований щитовидной железы,

полученного в результате биопсии, подтвержден коллоидный зоб.

В 2017 г. было обследовано 150 человек, достоверных различий по встречаемости многоузлового/узлового и диффузного зоба по сравнению с 2007 г. получено не было. При цитологическом исследовании пункционного материала узлов щитовидной железы в 9,5% случаев был выявлен папиллярный рак (рис. 5).

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Анализ данных фиброколоноскопии (ФКС) проводился нами в 2007 и 2017 гг. В 2007 г. она была проведена 50 больным с акромегалией [2]. По данным гистологического исследования гиперпластические полипы толстого кишечника выявлены у 26,0%; из них единичные – у 76,9%, множественные – у 23,1%. Размеры полипов – от 0,3 до 2 см в диаметре с локализацией в различных отделах толстого кишечника: в слепой кишке – 1, в восходящем отделе толстого кишечника – 1, в поперечном отделе – 2, в нисходящем – 1, в сигмовидной кишке – 6, в ректосигмоидальном переходе – 1, на баугиниевой заслонке – 1, в прямой кишке – 4. В 1 случае выявлен псевдополип селезеночного угла, в 5 – тубуло-ворсинчатая аденома. В 2017 г. ФКС была проведена 156 боль-

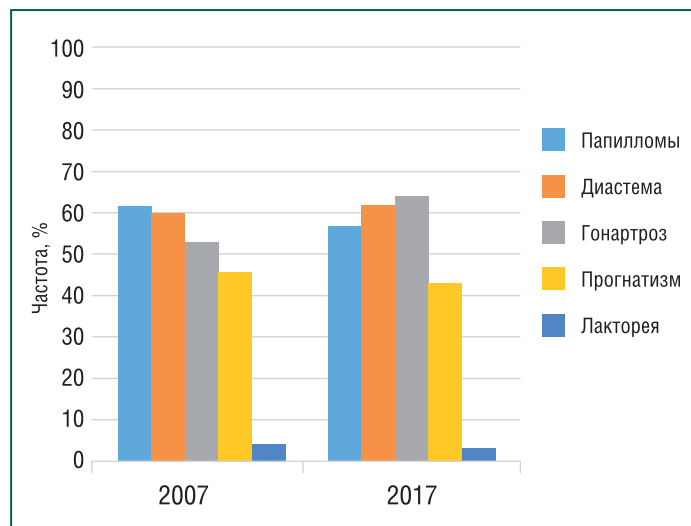


Рис. 4. Частота симптомов акромегалии, выявляемых при осмотре

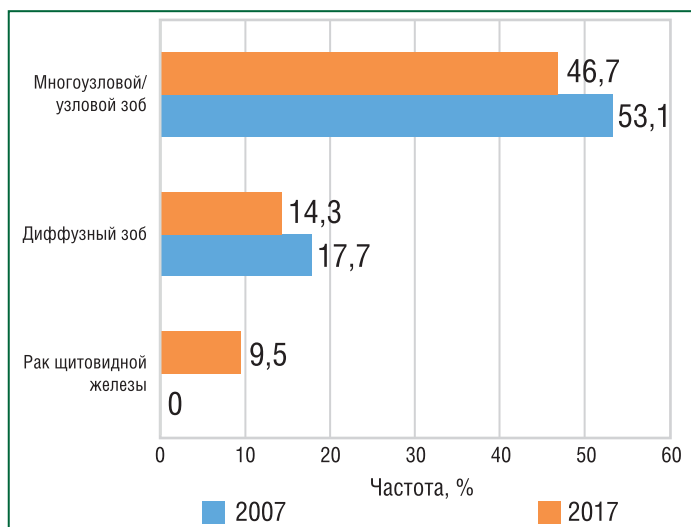


Рис. 5. Изменения щитовидной железы у больных акромегалией в Московской области

ным (36 мужчинам и 120 женщинам). Полипы кишечника выявлены у 53% больных. При гистологическом исследовании в 55% случаев – гиперпластические, в 28% – аденоматозные, в 15% – гиперпластические + аденоматозные, в 2% – аденокарцинома. Локализация полипов: в 9,6% случаев – прямая кишка, в 16,8% – сигмовидная, в 9,6% – нисходящий отдел, в 14,6% – поперечный отдел, в 14,5% – восходящий отдел толстого кишечника, в 34,9% – множественные (в разных отделах толстого кишечника).

Анализ размеров опухоли гипофиза

В 2007 г. МРТ головного мозга была выполнена 59 больным: микроаденома гипофиза выявлена у 18,64% больных, мезоаденома – у 8,47%, макроаденома – у 64,40%, причем интраселлярное расположение макроаденомы было лишь у 5,26%, что свидетельствует о поздней диагностике данной патологии; «пустое турецкое седло» – у 1,69%; неизменный гипофиз (после эндоскопической хирургии микроаденомы и лучевой терапии на область гипофиза) – у 6,8% больных.

В 2017 г. мы проанализировали результаты МРТ головного мозга 180 больных, включенных в регистр. Микроаденома

выявлена у 22,8% больных, макроаденома – у 55,8%, «пустое турецкое седло» – у 2,8%, состояние после оперативного вмешательства на гипофизе / лучевой терапии – у 18,6%.

Битемпоральная гемианопсия выявлена у 2 (2,8%) больных с «гигантской» (более 4 см в диаметре) аденомой гипофиза, имеющей экстраселлярное распространение со сдавлением хиазмы.

Следует отметить, что до включения больных акромегалией в Московский областной регистр практически все они находились без постоянного наблюдения эндокринолога. С момента начала работы регистра больные регулярно проходят обследование на базе ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», что позволяет осуществлять контроль за осложнениями и проводить коррекцию терапии при необходимости.

Первой линией терапии акромегалии является нейрохирургическое удаление опухоли гипофиза, при невозможности его проведения применяется медикаментозное лечение, при помощи которого возможно не только поддержание клинко-биохимической ремиссии, но и уменьшение размеров опухолевой ткани благодаря антипролиферативному эффекту препаратов данной группы [9]. Основными медикаментозными препаратами, применяющимися для лечения акромегалии, являются аналоги соматостатина, например, Октреотид-депо (АО «Фарм-Синтез», Россия). Он представляет собой лекарственную форму длительного действия (в дозе 10, 20, 30 мг), предназначенную для внутримышечного введения с интервалом 1 раз в 28 дней, что обеспечивает поддержание стабильных терапевтических концентраций октреотида в сыворотке крови. Фармакокинетика данного препарата после внутримышечного введения определяется характером выделения свободного октреотида из полимерного матрикса. Подвергаясь биодegradации в тканях, микросферы медленно высвобождают содержащийся в них активный компонент, тем самым длительно поддерживая необходимую концентрацию препарата в крови. В течение первого часа происходит высвобождение октреотида с поверхности микросфер, дающее пиковое поступление свободного октреотида в системный кровоток. Затем в течение суток выделение препарата снижается, однако в течение последующие 7 сут его уровень постепенно нарастает.

Таблица 2. Осложнения акромегалии, выявляемые инструментальными методами исследования (2007 г.)

Метод исследования	Осложнение	Количество обследованных больных	Частота выявления патологии		
			Всего выявлено	М	Ж
УЗИ	Узловой зоб	62	16,1% (n=10)	1,6% (n=1)	14,5% (n=9)
	Диффузное увеличение ЩЖ		17,7% (n=11)	4,8% (n=3)	12,9% (n=8)
	Смешанный зоб		37,1% (n=23)	6,5% (n=4)	30,6% (n=19)
	Желчнокаменная болезнь	64	14,0% (n=9)	—	14,0% (n=9)
Колоноскопия	Полипы толстого кишечника	50	26,0% (n=13)	4,0% (n=2)	22,0% (n=11)
Гастроскопия	Полипы желудка и 12-перстной кишки	52	3,8% (n=2)	—	3,8% (n=2)
Периметрия	Битемпоральная гемианопсия	70	2,9% (n=2)	—	2,9% (n=2)
Эхокардиография	Гипертрофия миокарда ЛЖ	54	55,5% (n=30)	14,8% (n=8)	40,7% (n=22)
	Диастолическая дисфункция		61,1% (n=33)	13,0% (n=7)	48,1% (n=26)

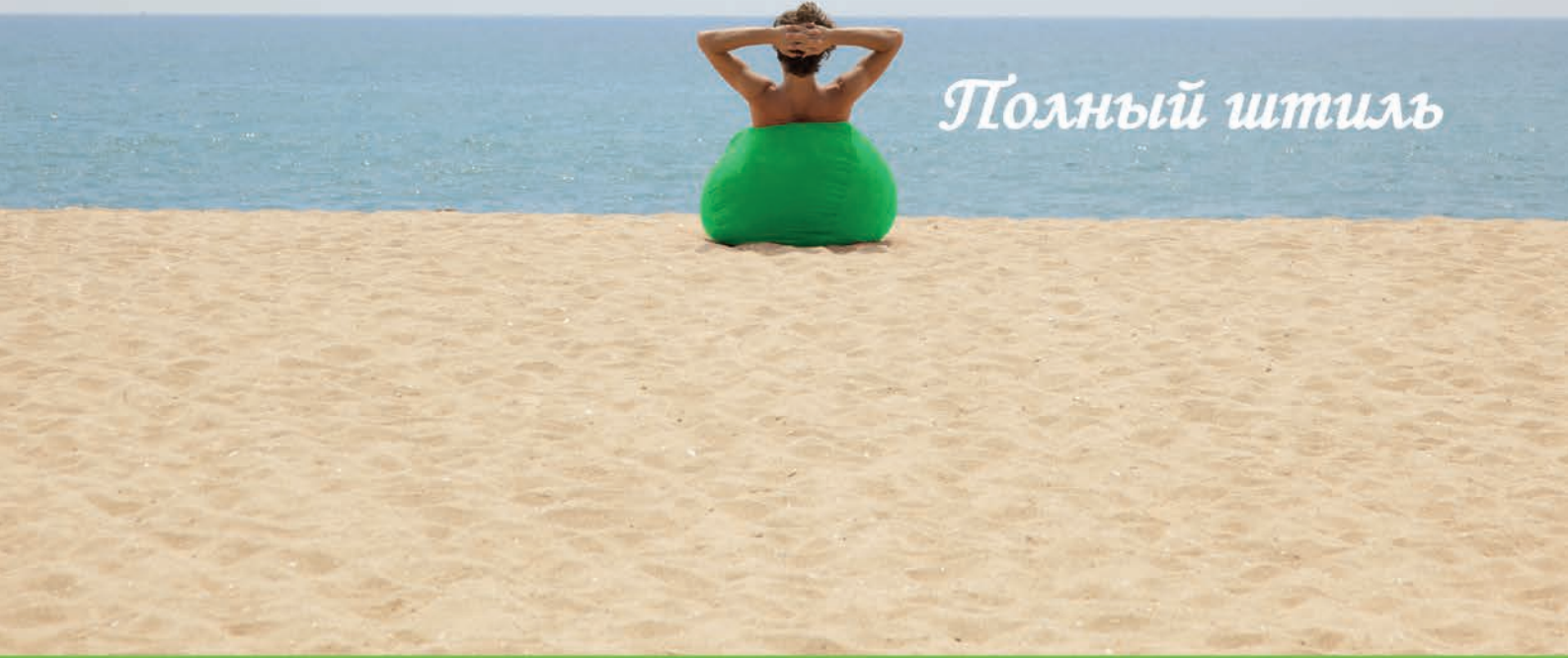


*Первый российский аналог соматостатина

Октреотид • депо

Длительная терапия акромегалии

Улучшение Качества Жизни



Полный штиль



Непрерывный контроль уровня гормонов

- стойкое снижение концентрации ГР на длительное время¹
- нормализация концентрации ИФР-1 в течение первых 3 мес. от начала лечения¹
- существенное уменьшение выраженности патологических симптомов акромегалии через 1 мес. после первой инъекции²

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

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



После достижения терапевтической концентрации содержание октреотида в крови выходит на плато и держится на относительно стабильном уровне в течение 3–4 нед.

В ходе лечения Октреотидом-депо у больных, состоящих в регистре МО, уровень базального СТГ снизился с 7,0 до 2,5 нг/мл ($p < 0,05$), а медиана превышения верхней границы нормы ИРФ-1 – с 265,6% до 115,2% ($p < 0,05$) [9], что подтверждает высокую эффективность препаратов данной группы и позволяет поддерживать клинко-биохимическую ремиссию у больных с данной патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение регистра больных акромегалией позволяет отслеживать течение заболевания, определять тактику и стратегию лечения, а также оценивать эффективность проводимой терапии в динамике. По данным регистра больных акромегалией МО, доля выявленных больных от предполагаемого на 2007 г. составляла 17,2%. Дальнейшее систематическое использование регистра больных акромегалией привело к тому, что в регистр было включено до 67% от всех больных, которые потенциально могут быть обнаружены в МО. Таким образом, за 10 лет работы регистра его объем увеличился втрое. Вместе с тем и объема в 17% оказалось достаточно, чтобы получить статистически надежные клинические показатели. Статистически значимых различий между 2007 г. и 2017 г. в отношении осложнений акромегалии получено не было ($p > 0,05$).

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения: Пособие для врачей. М., 2012. 80 с. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. Akromegalija: patogenez, klinika, diagnostika, differencial'naja diagnostika, metody lechenija: Posobie dlja vrachej. M., 2012. 80 s. (in Russian)].
2. Древал А.В., Покрамович Ю.Г., Нечаева О.А. Московский областной регистр больных акромегалией // Проблемы эндокринологии. 2008. № 4. С. 27–31 [Dreval A.V., Pokramovich Y.G., Nechaeva O.A. Moskovskij oblastnoj registr bolnyx akromegalij // Problemy endokrinologii. 2008. № 4. S. 27–31 (in Russian)].
3. Древал А.В., Покрамович Ю.Г. Эффективность аналога соматостатина длительного действия Октреотида-депо в лечении больных с активной фазой акромегалии // Проблемы эндокринологии. 2014. № 3. С. 10–14 [Dreval' A.V., Pokramovich Ju.G. Jefferektivnost' analoga somatostatina dlitel'nogo dejstvija Oktreetida-depo v lechenii bol'nyh s aktivnoj fazoj akromegalii // Problemy jendokrinologii. 2014. № 3. S. 10–14 (in Russian)].
4. Melmed S., Colao A., Barkan A. et al. Acromegaly Consensus Group. Guideline for acromegaly management: an update // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94(5). P. 1509–1517.
5. Schneider H.J., Kosilek R.P., Guntler M. et al. A novel approach to the detection of acromegaly: Accuracy of diagnosis by automatic face classification // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96(7). P. 2074–2080.
6. Melmed S., Casanueva F.F., Klibanski A. et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complication // Pituitary. 2013. Vol. 16(3). P. 294–302.
7. Katznelson L., Atkinson J., Cook D. et al. AACE Acromegaly Guidelines Task Force, AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly // Endocr. Pract. 2011. Vol. 17(4). P. 636–646.
8. Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии // Проблемы эндокринологии. 2013. № 6. С. 6–14 [Dedov I.I., Molitvoslovova N.N., Rozhinskaja L.Ja. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po klinike, diagnostike, differencial'noj diagnostike i metodam lechenija akromegalii // Problemy jendokrinologii. 2013. № 6. S. 6–14 (in Russian)].
9. Древал А.В., Иловайская И.А., Покрамович Ю.Г. Изменение объема соматотропины у больных, получающих лечение Октреотидом-депо // Проблемы эндокринологии. 2014. № 4. С. 12–16 [Dreval' A.V., Ilovajskaja I.A., Pokramovich Ju.G. Izmenenie ob'ema somatotropinomy u bol'nyh, poluchajushhih lechenie Oktreetidom-depo // Problemy jendokrinologii. 2014. № 4. S. 12–16 (in Russian)].



Национальный
медицинский исследовательский
центр имени В. А. Алмазова

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
СОВРЕМЕННОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ:
ФОКУС НА РЕГИОНЫ»

25–26 МАЯ 2018 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

WWW.ALMAZOVCENTRE.RU

Опыт применения системы Bethesda в оценке результатов тонкоигольной аспирационной биопсии узловых образований щитовидной железы

К.м.н. О.А. Нечаева, Л.Г. Бавыкина, А.А. Глазков, д.м.н. Т.А. Бритвин

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка точности метода тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) в верификации карциномы щитовидной железы (ЩЖ).

Материал и методы: проведен ретроспективный анализ данных электронных медицинских историй болезни 1675 пациентов, которым в течение 2016 г. была проведена ТАБ узловых образований ЩЖ. Цитологическое заключение носило описательный характер и включало категорию от I до VI в соответствии с системой Bethesda. При статистической обработке рассчитывали относительные и абсолютные частоты встречаемости значений признаков (категории по шкале Bethesda, злокачественность новообразований и т. д.), значения чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов.

Результаты и обсуждение: среди 115 оперированных больных злокачественные новообразования ЩЖ при гистологическом исследовании были обнаружены у 46 (40%) пациентов. Чувствительность цитологического исследования в выявлении карциномы для категорий IV+V+VI составила 89,1% (95% ДИ 77–95,3%). Для категории Bethesda IV специфичность составила 46,3% (35,1–58%), для категории Bethesda V – 97,1% (90–99,2%) и для категории Bethesda VI – 100% (94,7–100%). Рассчитана прогностическая ценность положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов цитологического исследования для выявления рака ЩЖ в узловых образованиях Bethesda IV–VI. Наиболее высокая ценность положительного и отрицательного результатов отмечена именно в категории Bethesda VI, т. е. положительный результат (наличие злокачественной опухоли) при цитологическом исследовании был подтвержден данными гистологического исследования. Наименьшая ценность положительного и отрицательного результатов цитологического исследования ожидаемо была отмечена в категории Bethesda IV: только в 30,4% метод позволил выявить рак ЩЖ и только в 53,6% позволил его исключить.

Выводы: цитологическое исследование биоптатов ЩЖ с оценкой по системе Bethesda является информативным методом диагностики рака ЩЖ, однако необходимы дальнейшие исследования для верификации карцином в образцах узловых образований с цитологическими заключениями категории Bethesda IV.

Ключевые слова: карцинома, система Bethesda, щитовидная железа, тонкоигольная аспирационная биопсия, чувствительность, специфичность, прогностическая ценность.

Для цитирования: Нечаева О.А., Бавыкина Л.Г., Глазков А.А., Бритвин Т.А. Опыт применения системы Bethesda в оценке результатов тонкоигольной аспирационной биопсии узловых образований щитовидной железы // PMЖ. 2018. № 1 (I). С. 23–27.

ABSTRACT

Experience with the new Bethesda system for reporting thyroid cytopathology in evaluating the results of fine needle aspiration cytology of thyroid nodules

O.A. Nechaeva, L.G. Bavykina, A.A. Glazkov, T.A. Britvin

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy

Aim: to assess the accuracy on fine needle aspiration (FNA) cytology in verification of thyroid carcinoma.

Patients and Methods: the retrospective study of 1675 case report form was performed. Thyroid ultrasound and FNA were performed on all patients during 2016. All thyroid cyto-pathological slides were reviewed and classified according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC). During statistical processing, the relative and absolute frequencies of occurrence of characteristic values (categories on TBSRTC in the prediction of thyroid cancer malignancy of tumors, etc.), the sensitivity, specificity, the prognostic value of the positive (PPV) and negative result (NPV) were calculated.

Results and Discussion: 115 cases with high cancer risk were communicated to the surgeon, thyroid carcinoma was detected in 46 (40%) cases. The sensitivity of FNA cytology diagnostic in the detection of thyroid carcinoma for categories IV+V+VI on TBSRTC were 89,1% (95% CI 77–95,3%). The specificity of FNA diagnostic accuracy were 46,3% (35,1–58%) for category IV malignant, 97,1% (90–99,2%) for category V and 100% (94,7–100%) for category VI category on TBSRTC. The prognostic value of the PPV and NPV results of the cytological study for detection of thyroid cancer in the nodules of IV–VI categories on TBSRTC is calculated. The highest value of positive and negative results was recorded in VI category, that is, a positive result (the presence of a malignant tumor) in a cytological study was confirmed by histological examination. The least value of positive and negative cytological results was expected in IV category, the method allowed to reveal thyroid cancer only in 30,4% and allowed to exclude it only in 53,6%.

Conclusions: *fine needle aspiration cytology in the diagnosis of thyroid lesion using the Bethesda system for reporting thyroid carcinoma is an informative method. However, further studies are still needed to verify thyroid cancer in IV category on TBSRTC.*

Key words: *carcinoma, Bethesda system, thyroid, fine needle aspiration, sensitivity, specificity, prognostic value.*

For citation: *Nechaeva O.A., Bavykina L.G., Glazkov A.A., Britvin T.A. Experience of using the Bethesda system in evaluating the results of fine needle biopsy of thyroid nodules //RMJ. 2018. № 1 (1). P. 23–27.*

ВВЕДЕНИЕ

Узловые образования щитовидной железы (ЩЖ) являются частыми находками и, согласно обобщенным статистическим данным, встречаются у 3–7% населения с ежегодной идентификацией около 300 тыс. новых случаев [1–3]. В России нет точной информации о распространенности узловой патологии ЩЖ, однако, по данным статистического отчета Минздрава России за 2016 г., у взрослого населения нашей страны заболевания ЩЖ, не сопровождавшиеся тиреотоксикозом, были выявлены с частотой 355,1 на 100 тыс. населения [4].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является самым распространенным и доступным методом визуализации ЩЖ, при этом использование современных аппаратов с высокой разрешающей способностью позволяет диагностировать узловые образования ЩЖ у 68% случайно отобранных людей [5], что ставит перед клиницистами задачу объективной оценки их реальной онкологической опасности.

Большинство узловых образований ЩЖ являются доброкачественными. Злокачественный характер имеют не более 5–15% тиреоидных узлов, а его вероятность возрастает при наличии таких факторов риска, как возраст, наследственность, контакт с радиоактивным излучением в анамнезе [6, 7].

Основной задачей клинициста при обнаружении узлового образования в ЩЖ является стратификация риска его злокачественности с учетом клинических, лабораторных и УЗ-признаков. При этом единственным дооперационным методом прямой оценки структурных изменений в ЩЖ является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ).

В 2009 г. для оценки клеточного состава биоптатов узловых образований ЩЖ Национальным институтом рака США была разработана система TBSRTC (The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology) [8], которая с 2015 г. рекомендована Российской ассоциацией эндокринологов к использованию на территории РФ [9]. Гибкая структура этой системы (табл. 1), включающей 6 основных диагностических категорий, позволяет облегчить взаимопонимание между врачами различных специальностей (цитологами, эндокринологами, хирургами, радиологами), принимающими участие в диагностическом и лечебном процессе. В результате ее применения стала возможной, с одной стороны, ранняя диагностика злокачественных новообразований, с другой стороны, уменьшилось количество неоправданных хирургических вмешательств по поводу неопухолевых заболеваний и доброкачественных опухолей ЩЖ.

Цель настоящего исследования: на основании сравнительного анализа данных цитологического исследования биоптатов узловых образований ЩЖ с результатами послеоперационного гистологического исследования оценить точность метода ТАБ в верификации карциномы ЩЖ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе представлены результаты, полученные в ГБУЗ МО «МОНКИИ им. М.Ф. Владимирского», обслуживающем территорию Московской области с населением около 7,5 млн человек, где в течение 2016 г. было проконсультировано около 5000 пациентов с узловыми образованиями ЩЖ.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРОЦЕДУРА ПРОВЕДЕНИЯ ТАБ

Нами проведено ретроспективное исследование 1675 пациентов по данным электронной медицинской истории болезни («Эверест-МО»), которым в течение 2016 г. была проведена ТАБ узловых образований ЩЖ.

Были проанализированы данные о поле и возрасте больных, протоколы УЗИ ЩЖ и цитологического исследования биоптатов, а также морфологического исследования в тех случаях, когда было проведено хирургическое лечение. Данные были «ослеплены» перед проведением анализа. Результаты повторных ТАБ у одного и того же пациента в данном исследовании не анализировались.

Процедура ТАБ узловых образований ЩЖ проводилась с применением игл с наружным диаметром 0,8 мм (23G) под УЗ-контролем (датчик 10 Гц). Полученные образцы фиксировались в 95% растворе этанола с последующим окрашиванием по Романовскому – Гимзе с фиксацией по Май – Грюнвальду. Цитологическое исследование материала проводилось квалифицированным врачом-цитологом.

ОПИСАНИЕ ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦОВ

Цитологическое заключение носило описательный характер, а также включало категорию от I до VI в соответствии с системой Bethesda:

- категория I – недиагностический/неудовлетворительный биоптат;
- категория II – доброкачественный процесс;
- категория III – атипия неопределенного значения или фолликулярные изменения неопределенного значения;
- категория IV – фолликулярная неоплазия / подозрение на фолликулярную неоплазию;
- категория V – подозрение на рак;
- категория VI – рак.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В случаях хирургического лечения клинический диагноз был подтвержден при гистологическом исследовании, результаты которого были распределены по группам: 1-я – доброкачественные, включавшие фолликулярные аденомы, гиперпластические узлы, коллоидный зоб и тиреоидиты; 2-я – злокачественные, включавшие папиллярный рак, фолликулярный рак, медулярный рак.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

В ходе статистического анализа с использованием программы Microsoft Excel 2016 (Microsoft corp., USA) рассчитывали относительные и абсолютные частоты встречае-

Таблица 1. Система описания цитологических результатов Bethesda (TBSRTC, 2009)

Диагностическая категория	Риск злокачественности, %	Тактика врача ¹
I – недиагностический или неудовлетворительный пунктат / только кистозная жидкость / практически бесклеточный образец (менее 10 клеток) / другое (затемнен кровью, артефакт и т. д.)	1–4	Повторить ТАБ под ультразвуковым контролем
II – доброкачественный / соответствует доброкачественному фолликулярному узлу (аденоматозный узел, коллоидный узел и т. д.) / соответствует лимфоцитарному тиреоидиту (Хашимото) в соответствующем клиническом контексте / соответствует гранулематозному тиреоидиту (подострому) / другое	0–3	Клиническое наблюдение
III – атипия неопределенного значения или фолликулярные изменения неопределенного значения	~ 5–15	Повторить ТАБ
IV – фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию	15–30	Гемитиреоидэктомия
V – подозрение на рак / подозрение на злокачественность / подозрение на папиллярный рак / подозрение на медуллярный рак / подозрение на метастазы в ЩЖ ² / подозрение на лимфому / другое	60–75	Тиреоидэктомия или гемитиреоидэктомия (лобэктомия) ³
VI – рак / папиллярный рак / плохо дифференцированный рак / медуллярный рак / недифференцированный рак (анapластический) / плоскоклеточный рак / смешанный рак (указываются классы) / метастазы в ЩЖ / неходжкинская лимфома / другое	97–99	Тиреоидэктомия ⁴

¹ Тактика врача помимо результатов цитологии, полученных методом ТАБ, может зависеть от других факторов (например, клиническая картина, данные УЗИ).

² При подозрении на метастазы в ЩЖ операция не показана.

³ Необходимо оценить гистологию интраоперационного материала.

⁴ При метастазах в ЩЖ операция не показана.

мости значений признаков (категории по шкале Bethesda, злокачественность новообразований и т. д.), а также значения чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с анализом двусторонних 95% доверительных интервалов (ДИ). ДИ рассчитывали по методу Wilson без поправки на непрерывность [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

РЕЗУЛЬТАТЫ ТАБ

По результатам цитологического исследования 112 биоптатов (6,7%) были отнесены к категории I, 1432 (85,5%) – к категории II, 7 (0,4%) – к категории III, 90 (5,4%) – к категории IV, 11 (0,6%) – к категории V и 23 (1,4%) – к категории VI (табл. 2).

Группу пациентов с узловыми образованиями категории III составили только женщины 37–74 лет. Группа больных с узловой патологией, отнесенной к категории IV, состояла из 12 (13%) мужчин в возрасте 23–83 лет и 78 (87%) женщин 20–81 года. Группа с категорией V также была представлена только 11 женщинами в возрасте от 23 до 81 года. Группа больных с узлами категории VI была представлена 3 (1,3%) мужчинами в возрасте 47–67 лет и 20 (98,7%) женщинами в возрасте от 27 до 71 года.

СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО И МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЙ

Всем пациентам, у которых узловое образование по TBSRTC относилось к категориям IV–VI, было рекомендовано хирургическое лечение. Однако в клинике операция была проведена только 46 из 90 больных, относящихся к категории IV, всем 11 пациентам – к категории V, 18 из 23 пациентов – к категории VI (табл. 3).

В группе больных с фолликулярной неоплазией или подозрением на фолликулярную неоплазию тиреоидэктомия была выполнена 34, гемитиреоидэктомия –

12 пациентам. По данным гистологического исследования верифицировано 14 папиллярных карцином ЩЖ. Еще в 1 случае микрофокус папиллярной карциномы был выявлен в узловом образовании, аспирационная биопсия которого не проводилась в связи с его размером (5 мм). К категории IV у этого пациента было отнесено другое узловое образование, которое оказалось доброкачественным. В целом сопоставление результатов цитологического и гистологического исследования в данной группе больных позволило выявить карциному ЩЖ в 30,4% случаев, однако окончательные данные остальных 44 пациентов этой группы пока находятся в стадии обработки, что может повлиять на окончательный результат.

Всем пациентам с образцами, подозрительными на рак, была выполнена тиреоидэктомия, а по результатам гистологического исследования папиллярная карцинома была верифицирована в 9 (81,8%) наблюдениях.

Из 23 больных с верифицированной при цитологическом исследовании карциномой ЩЖ 5 пациентов отказались

Таблица 2. Частота распределения категорий Bethesda в исследуемой когорте, %

Категории TBSRTC	Частота в когорте, n	95% ДИ для частоты в когорте	Ожидаемая частота по данным TBSRTC 2009	Частота по данным исследований при использовании TBSRTC
I	112 (6,7)	5,6–8,0	<10	2–24
II	1432 (85,5)	83,7–87,1	60–70	39–79
III	7 (0,4)	0,2–0,86	<7	0,8–27
IV	90 (5,4)	4,4–6,6	N/A	1–25
V	11 (0,6)	0,4–1,2	N/A	1–6
VI	23 (1,4)	0,9–2,1	3–7	2–16
Всего:	1675 (100)	—	—	—

Таблица 3. Сравнение результатов цитологического и морфологического исследований узловых образований ЩЖ

Цитологическое заключение	Число операций, n	Рак, подтвержденный морфологическим исследованием, n (%) ¹	95% ДИ для частоты злокачественности, % ¹	Риск злокачественности по данным TBSRTC 2009, %
Bethesda I. Недиагностический или неудовлетворительный пунктат	1	0 (0)	0–79,4	1–4
Bethesda II. Доброкачественный	36	3 (8,3)	2,9–21,8	0–3
Bethesda III. Атипия неопределенного значения или фолликулярные изменения неопределенного значения	3 ²	2 (66,7)	20,8–93,9	5–15
Bethesda IV. Фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию	46	14 (30,4)	19,1–44,8	15–30
Bethesda V. Подозрение на рак	11	9 (81,8)	52,3–94,9	60–75
Bethesda VI. Рак	18	18 (100)	82,4–100	97–99
Всего	115	46 (40)	31,5–49,1	

¹Частота в % рассчитана для каждой категории в отдельности.

² При планировании оперативного вмешательства были учтены другие признаки: данные УЗИ ЩЖ, анамнеза.

от операции в клинике (информации о результатах гистологического исследования опухоли нет), остальные были оперированы, при этом во всех случаях при гистологическом исследовании был верифицирован рак ЩЖ (папиллярный вариант – в 17 случаях, медулярный – в 1 наблюдении).

Также по разным причинам (компрессионный синдром, синдром тиреотоксикоза при узловом, многоузловом и диффузном токсическом зобе, подозрение на рецидив ранее оперированного рака) были прооперированы 40 пациентов с узловыми образованиями категорий I–III, из них 1 больной – с категорией I, 36 – с категорией II и 3 – с категорией III. При определении показаний и планировании объема операции у больных этих групп учитывались данные анамнеза и УЗ-характеристика узловых образований.

У 1 пациента 76 лет с результатом пункции, отнесенным к категории I, была проведена тиреоидэктомия по поводу многоузлового зоба с компрессионным синдромом (объем ЩЖ составлял 347 см³). По данным гистологического исследования верифицирован коллоидный пролиферирующий зоб. Данные остальных 111 пациентов с узловыми образованиями Bethesda I находятся на стадии сбора и в данный анализ не включались.

В группе больных с доброкачественными узловыми образованиями при морфологическом исследовании в 3 случаях верифицированы фокусы папиллярной микрокарциномы в коллоидных узлах более 1 см. Еще у 2 пациентов этой группы в узлах менее 1 см, ТАБ которых не проводилась, также были верифицированы фокусы папиллярного рака. Эти данные были расценены как случайные находки.

Хирургическое лечение без повторной ТАБ было проведено 3 из 7 пациенток с узловыми образованиями, цитологическая картина которых была расценена как атипия неясного значения. Показанием к операции в 2 наблюдениях было наличие компрессионного синдрома, еще в одном – наличие узлового образования в культе ЩЖ у пациентки, ранее оперированной по поводу папиллярного рака. Морфологическое исследование подтвердило наличие папиллярной карциномы в 2 (66,7%) случаях.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным, представленным в статистическом отчете Минздрава РФ, в России в 2016 г. было зарегистри-

ровано 12 104 новых случая злокачественных новообразований ЩЖ (8,8 на 100 тыс. населения), подавляющее большинство которых развилось у женщин (10 321 случай, с частотой 13,1 на 100 тыс.) [11, 12].

В настоящее время ТАБ узловых образований ЩЖ является наиболее точным методом, позволяющим отобрать для хирургического лечения случаи, подозрительные в отношении злокачественного процесса. Единая система оценки результатов цитологического исследования биоптатов призвана облегчить взаимодействие врачей различных специальностей, задействованных в оказании помощи пациентам с узловыми образованиями ЩЖ. Кроме того, такой подход позволяет облегчить сопоставление цитологических данных с результатами гистологического исследования, что дает возможность анализировать результаты, полученные в различных лабораториях, в рамках национальных исследований [12].

В проведенном нами исследовании среди 115 оперированных больных злокачественные новообразования ЩЖ были обнаружены у 46 (40%) пациентов. Чувствительность цитологического исследования в выявлении карциномы для категорий IV+V+VI составила 89,1% (95% ДИ 77–95,3%), был выявлен 41 случай. Для категории Bethesda IV специфичность составила 46,3% (35,1–58%), для категории V – 97,1% (90–99,2%), для категории VI – 100% (94,7–100%). Таким образом, процент совпадения результатов цитологического и морфологического исследований подтвердил возможность данной описательной системы выявлять именно злокачественные образования. Низкая специфичность цитологического исследования для категории IV, по нашему мнению, может быть связана с небольшим числом образцов (на момент написания статьи не было получено информации примерно о половине пациентов в связи с тем, что оперировались они в других медучреждениях или не оперировались вообще). С другой стороны, именно категория IV является наиболее трудной в диагностике, а также наиболее противоречивой и спорной при принятии решения о лечебной тактике (хирургическое лечение или наблюдение). Возможно, накопление опыта использования молекулярно-генетического тестирования сможет в дальнейшем оказать дополнительную помощь в отборе пациентов для наблюдения, а в случаях хирургического лечения – в определении оптимального объема операции.

В проведенном исследовании также была рассчитана прогностическая ценность положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов цитологического исследования для выявления рака ЩЖ в узловых образованиях категорий Bethesda IV–VI (табл. 4).

Наиболее высокая ценность положительного и отрицательного результатов отмечена именно у пациентов с узловыми образованиями категории Bethesda VI, т. е. положительный результат (наличие злокачественной опухоли) при цитологическом исследовании был подтвержден данными гистологического исследования. Наименьшая ценность положительного и отрицательного результатов цитологического исследования ожидаемо была отмечена у пациентов с узлами категории Bethesda IV: с одной стороны, только в 30,4% метод позволил выявить рак ЩЖ, с другой – только в 53,6% позволил его исключить. Эти результаты сопоставимы с данными, ранее опубликованными в литературе [13–15].

Следует подчеркнуть, что проведенное исследование имело ряд ограничений. Прежде всего оно имело ретроспективный характер и короткий период наблюдения, который не позволяет сделать выводы о судьбе пациентов с узловыми образованиями категории II. Кроме того, мы не располагали информацией, касающейся результатов повторных ТАБ и хирургического лечения 111 пациентов с узлами категории Bethesda I, а также 44 пациентов с цитологическими заключениями категории IV. Эти обстоятельства могут существенно повлиять на частоту злокачественных новообразований в исследованной когорте больных.

Таблица 4. Прогностическая ценность положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов цитологического исследования для выявления рака ЩЖ в узловых образованиях Bethesda IV–VI

Категория	PPV, % (95% ДИ)	NPV, % (95% ДИ)
IV	30,4 (19,1–44,8%)	53,6 (42–65%)
V	81,8 (52,3–94,9%)	64,4 (54,9–73%)
VI	100 (82,4–100%)	71,1 (61,5–79,2%)

Выводы:

1. Цитологическое исследование биоптатов ЩЖ с оценкой по системе Bethesda является информативным методом диагностики карциномы ЩЖ, что подтверждается показателем специфичности, который составил 100% для категории VI.

2. Наименее достоверными в плане цитологической диагностики карциномы ЩЖ следует считать заключения категории Bethesda IV, что диктует необходимость поиска других методов, в первую очередь молекулярно-генетических, верификации рака ЩЖ.

Литература

- Gharib H., Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment // Endocrinol Metab Clin North Am. 2007. Vol. 36 (3). P. 707–735.
- Dean D. S., Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008. Vol. 22 (6). P. 901–911.

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



XXV Российский национальный конгресс

9–12 апреля 2018 года

«Человек и лекарство»



ЮБИЛЕЙ!

РЕГИСТРАЦИЯ
И ЗАЯВКИ
УЧАСТНИКОВ
НА САЙТЕ:
www.chelovekilekarstvo.ru

- Предварительная регистрация на сайте chelovekilekarstvo.ru
- Регистрация во время проведения Конгресса – в холле первого этажа Конгресс-центра.
- Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна.

СИМПОЗИУМЫ
КОНФЕРЕНЦИИ
СЕМИНАРЫ
ДИСКУССИИ
СТУДЕНЧЕСКАЯ
ОЛИМПИАДА



МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская
набережная, д. 12



II СЪЕЗД
МОЛОДЫХ
ТЕРАПЕВТОВ

- Выступление с докладом, посвященным результатам собственных исследований
- Выступление с докладом, посвященным описанию клинических наблюдений орфанных заболеваний
- Конкурс молодых ученых
- Конкурс студенческих работ
- Олимпиада по терапии



Общие вопросы
info@chelovekilekarstvo.ru

Участие в Съезде молодых
терапевтов
smt@chelovekilekarstvo.ru

Заявки на участие в Выставке
stend@chelovekilekarstvo.ru

Информационное
партнерство
press@chelovekilekarstvo.ru

ШКОЛЫ ДЛЯ
ПРАКТИКУЮЩИХ
ВРАЧЕЙ



- Тезисы для публикации в Сборнике принимаются до 01 марта 2018 г.

- Правила подачи тезисов в личном кабинете на сайте chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва,
ул. Нижегородская, 32, стр. 4,
оф. 202,
Тел./факс: +7 (499) 584 4516



Психические расстройства у больных сахарным диабетом 2-го типа

Профессор А. Е. Бобров^{1,2}, М. Н. Володина³, к. м. н. И. Н. Агамамедова¹, к. м. н. Т. Е. Никитина¹, Ю. В. Карачёва¹, Д. А. Третьякова¹, к. м. н. М. А. Парпара¹, профессор Е. Г. Старостина³

¹ ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. П. Сербского» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

В обзоре анализируются данные литературы о распространенности и структуре психических расстройств (ПР) при сахарном диабете 2-го типа (СД2). Показано, что СД2 часто ассоциирован с депрессивными и тревожными расстройствами, расстройствами приема пищи и когнитивными нарушениями, включая деменцию. Наличие психопатологической симптоматики часто затрудняет дифференциальный диагноз и способствует неверной интерпретации состояния больного. Так, соматические симптомы депрессии могут имитировать болевой синдром, сходный с таковым при диабетической нейропатии, в то время как клинические проявления фобии гипогликемий и панические атаки могут быть неотличимыми от симптомов гипогликемии. Пациентам с СД2 и коморбидными соматоформными расстройствами нередко проводятся многочисленные повторные обследования с последующим назначением ненужного лечения, что в совокупности резко увеличивает использование медицинских ресурсов. Некоторые ПР влияют на приверженность терапии СД2 и качество жизни больных СД2, а также независимо от других факторов укорачивают продолжительность их жизни. В связи с этим своевременное выявление ПР врачами, осуществляющими диагностику СД2 и ведение больных, имеет важное клиническое и прогностическое значение. Раннее выявление и лечение нетяжелых (непсихотических) ПР при СД2 вполне могут осуществляться эндокринологами, терапевтами и врачами общей практики после соответствующего обучения и супервизии.

Ключевые слова: сахарный диабет, психические расстройства, когнитивные расстройства, депрессия, патологическая тревога, краткосрочные расстройства адаптации, пищевые эксцессы, соматоформные расстройства.

Для цитирования: Бобров А. Е., Володина М. Н., Агамамедова И. Н. и др. Психические расстройства у больных сахарным диабетом 2-го типа // РМЖ. 2018. № 1. С. 28–33.

ABSTRACT

Mental disorders in type 2 diabetic patients

A. E. Bobrov^{1,2}, M. N. Volodina³, I. N. Agamamedova¹, T. E. Nikitina¹, Yu. V. Karachyova¹, D. A. Tretyakova¹, M. A. Parpara¹, E. G. Starostina³.

¹ National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology named after V. P. Serbskiy, Moscow

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³ Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M. F. Vladimirskiy

The review presents an analysis of literature on the prevalence and types of mental disorders in type 2 diabetes mellitus (DM2). It has been shown that DM2 is frequently associated with depressive and anxiety disorders, eating disorders and cognitive dysfunction, including dementia. The presence of psychopathological symptoms commonly hinders differential diagnosis and contributes to misinterpretation of the patient's status. Thus, physical symptoms of depression may imitate the pain syndrome similar to that of diabetic neuropathy, whereas clinical manifestations of phobia of hypoglycemia and panic attacks can be indistinguishable from the symptoms of hypoglycemia. Patients with DM2 and comorbid somatoform disorders frequently undergo multiple examinations with subsequent administration of unnecessary treatment, which, taken together, dramatically increase the use of medical resources. Some mental disorders affect the patient's compliance to the treatment of DM2 and quality of life in DM2 patients, as well as may shorten the life expectancy, independently of other factors. Early detection and treatment of non-severe (non-psychotic) mental disorders in DM2 can be rather successfully done by endocrinologists, internists and general practitioners after appropriate training and supervision.

Key words: diabetes mellitus, mental disorder, cognitive disorder, depression, anxiety, stress-related disorder, eating disorder, somatoform disorder.

For citation: Bobrov A. E., Volodina M. N., Agamamedova I. N. et al. Mental disorders in type 2 diabetic patients // RMJ. 2018. № 1. P. 28–33.

ВВЕДЕНИЕ

Психические расстройства (ПР) при сахарном диабете 2-го типа (СД2) чрезвычайно распространены. По данным электронных регистров, они встречаются минимум у 37–40% этих пациентов [1]. На практике же выраженные психопатологические симптомы у больных СД2, находящихся

в эндокринологическом стационаре, выявляются не менее чем в 80% случаев [2, 3]. СД2 часто сочетается с депрессивными состояниями [4–7], патологической тревогой [8, 9] и деменцией [10]. Имеются данные об ассоциации СД2 с биполярным аффективным расстройством [11], расстройствами приема пищи (РПП) и ожирением [12, 13],

алкоголизмом [14], нарушениями сна [15]. Многие больные СД2 страдают стрессовыми расстройствами [16, 17], у них отмечаются серьезные аномалии личности [18, 19], нередко выявляются панические расстройства и фобии [4, 20—22]. Сопутствующая психопатологическая симптоматика часто приводит к серьезным дифференциально-диагностическим затруднениям и неверной интерпретации состояния больного [4, 23]. ПР способствуют снижению качества жизни и комплаентности больных [24]. Более того, они независимо от других факторов укорачивают продолжительность жизни больных СД2 [6, 25].

Однако в силу сложившейся профессиональной специализации врачей, ряда недостатков существующей системы их подготовки и организации здравоохранения значимость ПР у соматических больных часто недооценивается. Они фактически не выявляются, а их наличие никак не учитывается при ведении соматических заболеваний. Вот почему крайне важно ознакомить эндокринологов и врачей других специальностей, не являющихся психиатрами, с основными категориями ПР при СД2, продемонстрировать необходимость их раннего обнаружения, а также изложить соответствующие диагностические критерии.

КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Основные расстройства — *мягкое когнитивное расстройство* (МКР) и *деменция* (слабоумие). Эти психопатологические состояния образуют континуум психоорганических нарушений, обусловленных комплексом патологических процессов в мозге сосудистого, метаболического и нейровоспалительного характера [26, 27]. Клиническая картина соответствующих синдромов определяется нарушениями познавательных функций: памяти, восприятия, мышления и целенаправленной деятельности. На этом фоне у больных СД2 могут развиваться и другие расстройства психоорганического континуума: органические аффективные, тревожные, бредовые и личностные расстройства. К психоорганической патологии относятся и расстройства сознания, включая делирий, аменцию, сумеречные состояния, а также нарушения сознания при кетоацидотической, гиперосмолярной и гипогликемической коме.

В практическом отношении при обследовании пациентов с СД2 врачам необходимо уметь выявлять синдромы МКР и деменции. И тот, и другой относительно неспецифичны, т.е. их клинические проявления мало зависят от этиологии. В беседе с пациентом врачу необходимо обратить внимание на выявление признаков ухудшения памяти, мышления, нарушения ориентировки или возникновение состояний спутанности, а также уточнить их наличие со слов близких родственников пациента. Целесообразно также провести предварительное тестирование для выявления нарушений когнитивных функций с помощью шкалы MMSE (Краткая шкала оценки психического статуса) [28] или шкалы FAB (батарея лобной дисфункции) [29].

Термином «мягкое когнитивное расстройство» описываются состояния, которые характеризуются объективно установленным нарушением памяти или других когнитивных функций. При этом обычно страдает только одна из когнитивных функций, например, память или внимание, степень же их нарушения — промежуточная между нормой и деменцией. Ключевым критерием данного расстройства является то, что когнитивный дефицит не сказывается на повседневной жизни пациента. Пациенты с МКР набирают 27—29 баллов по шкале MMSE.

В противоположность этому диагноз начальной деменции ставится при объективно подтверждаемой умеренной забывчивости и легких трудностях повседневного функционирования (20—26 баллов по шкале MMSE). Более выраженные нарушения памяти и других когнитивных функций, например, ориентации, понимания, письма, чтения и др., вызывающие значительные нарушения повседневной деятельности, относят к умеренной деменции (10—19 баллов по MMSE). Тяжелая потеря памяти с полной дезориентировкой и полной несостоятельностью в быту, включая гигиенические навыки, относится к тяжелой деменции, или слабоумию (менее 10 баллов по MMSE).

При подозрении на деменцию следует проконсультировать больного у психиатра с целью верификации и анализа симптомов нарушения сознания, восприятия, мышления, памяти, интеллекта, провести оценку неврологического и нейропсихологического статуса. Целесообразно также осуществить инструментальные обследования, включая МРТ головного мозга и УЗДГ магистральных сосудов головы и шеи.

АФФЕКТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА (РАССТРОЙСТВА НАСТРОЕНИЯ)

У больных СД2 текущая *депрессия* выявляется чаще, чем в популяции, — у 15—20% больных [30], тогда как пожизненная вероятность возникновения депрессивных расстройств может достигать 30—40% [4]. Есть данные, что и *гипоманиакальные*, и *смешанные* состояния при СД2 также встречаются достаточно часто. Частота гипоманий у больных СД2 достигает 3—7%. Это стойкие изменения настроения развиваются в рамках таких расстройств, как депрессивный эпизод, рекуррентная депрессия и дистимия. В свою очередь смешанные, гипоманиакальные и маниакальные эпизоды указывают на наличие биполярного аффективного расстройства I и II типа или на циклотимию. Аффективная симптоматика нередко проявляется в непосредственной связи с когнитивным дефицитом или психическим стрессом.

Врачи-непсихиатры выявляют у больных СД2 сравнительно небольшое количество случаев текущей депрессии и только отдельные случаи мании. Это обусловлено схожестью соматических проявлений депрессии и ряда симптомов СД [4, 23]. Другая причина низкого уровня диагностики аффективных расстройств заключается в низкой психиатрической настороженности врачей, они часто расценивают психопатологические симптомы как «естественные» и «психологически понятные».

Практическая диагностика аффективных расстройств при СД включает скрининговое обследование и клиническую оценку состояния пациента. Для скрининга депрессии целесообразно использовать такие методики, как Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [31], скрининговая анкета для выявления риска расстройств аффективного спектра (САВРАС) [32] и опросник здоровья пациента (ОЗП-9, РНҚ-9) [33, 34]. Для экспресс-диагностики маниакальных и гипоманиакальных состояний полезно применять шкалу гипомании (ШГМ, HCL-32p) [35]. Можно использовать также скрининговые вопросы, касающиеся изменений настроения больного, энергичности и способности переживать положительные эмоции [36].

При клинической диагностике аффективных расстройств врач должен обращать внимание на характер эмоционального реагирования пациента, его мотивацию,

активность, протекание когнитивных процессов и вегетативно-болевою симптоматику. На наличие депрессии при СД2 указывают следующие признаки:

- стойко пониженное настроение, подавленность, тоска;
- безрадостность, неспособность переживать положительные эмоции;
- апатия, безразличие, утрата интересов;
- отсутствие энергии, пассивность, бездеятельность, слабость, чувство истощения, заторможенность, реже — беспокойство и агитация;
- сокращение продолжительности сна, ранние пробуждения, отсутствие чувства свежести после сна, реже — повышенная сонливость;
- снижение либидо;
- снижение или реже — усиление аппетита, приступы переедания;
- нарушение концентрации внимания, замедление ассоциативного процесса, ухудшение памяти;
- пессимизм, фиксация на отрицательных мыслях, воспоминаниях и переживаниях;
- неприятные и трудно объяснимые соматические ощущения, разнообразные вегетативные и нервно-мышечные дисфункции, нарушения в сердечно-сосудистой, пищеварительной, дыхательной и других системах организма.

При мании и гипомании у пациентов отмечаются следующие симптомы:

- стойко повышенный, не зависящий от обстоятельств фон настроения;
- легко возникающая эйфория, радость, чувство эмоционального комфорта;
- усиление побуждений, расторможенность влечений, отвлекаемость, легко возникающая гневливость;
- повышенная активность, суетливость, реже — агитация;
- сокращение продолжительности сна, ранние пробуждения, реже — сонливость;
- усиление либидо;
- снижение аппетита и потребности в пище, реже — усиление;
- нарушение концентрации, ускорение ассоциативного процесса, вплоть до «скачки» идей, субъективное улучшение памяти, внимания и понимания.

Таким образом, при расстройствах настроения на первый план могут выходить нарушения, которые прямо не относятся к эмоциональной сфере. Они проявляются в нарушении когнитивных процессов, психомоторики, а также в общем соматическом состоянии пациента. Могут иметь место физиологически необъяснимые жалобы на неприятные телесные ощущения («жжение», «покалывание», «стягивание», «пульсация», «шум в ушах»), особенно часто болевые синдромы, которые иногда могут имитировать «головные боли напряжения», «остеохондроз», патологию сердца и даже болевую диабетическую нейропатию [4, 23]. При этом специфических для всех форм депрессии соматических симптомов не существует. Исключением является меланхолическая депрессия. При этом синдроме отмечаются ранние пробуждения с последующей бессонницей (в 2—4 часа ночи), потеря аппетита, снижение массы тела и утрата либидо, суточные колебания самочувствия с очень плохим состоянием утром и в первую половину дня и улучшением к вечеру, нередко — ощущение давления в надсердечной области («витальная тоска»).

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА

В эту категорию входит обширная группа психопатологических состояний, в генезе и клинических проявлениях которых ведущее место занимает патологическая тревога. Хотя патологическая тревога может быть спровоцирована жизненными обстоятельствами, она не соответствует их реальной значимости и возникает по внутренним причинам. Патологическая тревога затрудняет адаптацию, препятствуя процессу принятия решений. Она не контролируется пациентом, доминирует в сознании и проявляется в виде ряда очерченных психопатологических синдромов, имеющих тенденцию к затяжному течению. Главными из них являются постоянная и пароксизмальная (приступообразная) тревога. Тревожные расстройства встречаются у больных СД2 не менее чем в 30—35% случаев, а по некоторым данным — до 60% [3]. При СД2 генерализованное тревожное расстройство / органическое тревожное расстройство отмечается у 15—20% больных, агорафобия — у 12—15%, паническое расстройство — у 2—13%, социальная фобия — у 8—11% [37]. Указанные тревожные расстройства могут сочетаться друг с другом, а также с аффективными, стрессовыми и когнитивными расстройствами.

Постоянная патологическая тревога характеризуется так называемыми тревожными опасениями, которые представляют собой неоправданное беспокойство по самым разным поводам, смутные тревожные ожидания. Они плохо поддаются самоконтролю и изматывают больного. Часто отмечаются повышенная раздражительность и когнитивные нарушения, которые связаны с искажением вероятностной оценки ситуации (так называемая «непереносимость неопределенности»). Характерны для постоянной тревоги нарушения засыпания и частые ночные пробуждения, повышение мышечного тонуса с тремором, суетливостью, головными болями напряжения. Нередко обнаруживается «стартл»-реакция (усиленное вздрагивание на неожиданные раздражители, например, громкий звук). Отмечаются также постоянная тахикардия, повышенная потливость, сухость слизистых, затруднение дыхания, тошнота, кишечный дискомфорт, гипотермия конечностей, необъяснимый субфебрилитет, ознобы и другие вегетативные симптомы. Сохраняющееся на протяжении 6 мес. сочетание указанных признаков свидетельствует в пользу диагноза генерализованного тревожного расстройства. Постоянная тревога при СД2 нередко проявляется и в субсиндромальной форме (до 13% пациентов), когда такой диагноз поставить нельзя из-за неполноты клинической картины, но отдельные симптомы тревоги (психологические, когнитивные, моторные или вегетативные) сохраняются на протяжении длительного времени [3, 4].

Пароксизмальная патологическая тревога проявляется в форме четко очерченных эпизодов сильного страха (доминирует страх смерти или сумасшествия) или беспокойства, при которых быстро (обычно в течение 10—15 мин) развиваются симптомы, связанные с чувством потери самоконтроля, вегетативной активацией и моторикой. Частые жалобы пациентов в состоянии тревожного приступа: усиленное или учащенное сердцебиение, потливость, чувство нехватки воздуха, боль или дискомфорт в груди, легкая тошнота, позывы на дефекацию, головокружение, потеря равновесия, ощущение приближающегося обморока, парестезии (ощущения онемения, покалывания), ознобы или приливы жара, ухудшение ориентации. Имеют место также тремор, ощущение внутренней дрожи,

возможно двигательное возбуждение. Как правило, больные «катастрофизуют» свое состояние, преувеличивая отрицательные последствия неприятных телесных ощущений или угрозу, связанную с окружающими объектами или ситуацией.

Пароксизмальная тревога обычно проявляется при паническом расстройстве и фобиях. Чаще всего у больных СД2 отмечаются страх перед инъекциями и страх гипогликемий, а также агорафобия (страх замкнутых и открытых пространств), социальная фобия (страх контактов с другими людьми или прилюдного совершения каких-либо действий). При фобиях пациенты осознают неадекватность своих страхов, но, несмотря на это, не могут относиться к провоцирующим их объектам или ситуациям спокойно.

В процессе диагностики тревожных расстройств пациентам целесообразно предложить ответить на пункты HADS, выявляющие тревогу. Кроме того, можно задать ряд скрининговых вопросов, описывающих основные симптомы патологической тревоги.

СОМАТОФОРМНЫЕ РАССТРОЙСТВА

К соматоформным относятся ПР, проявляющиеся жалобами пациентов на соматическое состояние, однако при этом результаты объективного обследования не соответствуют характеру и тяжести имеющихся симптомов. В основном у больных выявляются разнообразные патологические телесные ощущения и вегетативные дисфункции со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной, костно-мышечной и урогенитальной системы, а в поведении отражается чрезмерное и неадекватное беспокойство по поводу собственного здоровья. Клиническая картина этих расстройств на самом деле определяется когнитивными и аффективными сдвигами, в результате которых больные не доверяют врачам, данным медицинских обследований и терапии. В некоторых случаях прослеживается зависимость между состоянием больных и интенсивностью неблагоприятных психосоциальных факторов.

Распространенность соматоформных расстройств при СД2 не изучена. Однако, по предварительным данным, необъяснимые с медицинской точки зрения жалобы имеют не менее чем 20% пациентов с СД. Типология соматоформных расстройств, в т. ч. выявляемых при СД2, включает четыре основные группы психопатологических состояний: собственно «*необъяснимые соматические жалобы*», *соматовегетативная дисфункция*, *ипохондрическое расстройство* и *соматоформное болевое расстройство*. Дифференцированная диагностика этих состояний определяется характером и количеством соматических симптомов.

При большом количестве симптомов и их вариабельности речь идет о необъяснимых соматических жалобах. Если симптоматика ограничена какой-либо одной или несколькими физиологическими системами и сопровождается объективными изменениями вегетативной регуляции (например, одышка или тахикардия), то, скорее всего, пациент страдает соматоформной вегетативной дисфункцией. При наличии выраженной концептуализации, в т. ч. концептуализированных страхов по типу канцерофобии, кардиофобии или страхов перед гипогликемией, то в соответствии с существующей классификацией следует думать об ипохондриии. Если же жалобы пациента сводятся к болям, чаще локального характера, то у него может быть диагностировано болевое соматоформное расстройство (необходим дифференциальный диагноз с затяжной депрессией).

При подозрении на психопатологическую природу имеющихся у пациента с СД2 соматических симптомов необходимо тщательно проанализировать результаты медицинских обследований, чтобы констатировать несоответствие клинической картины объективным данным. Целесообразно также предъявить пациенту Гиссенский опросник соматических жалоб [38, 39].

Вторым критерием соматоформных расстройств является наличие концептуализации: пациенты склонны интерпретировать свое состояние в соответствии с субъективными, как правило, неверными или неточными и трудно корригируемыми представлениями о природе симптомов или предположительного заболевания и способах его лечения.

Наконец, еще одним диагностическим признаком соматоформных расстройств служит многократное обращение за медицинским обследованием и лечением, несмотря на отрицательные результаты предшествующих обследований. Обычно пациенты с соматоформными расстройствами крайне чувствительны и резко отрицательно реагируют на заключение врача об отсутствии у них серьезных расстройств.

Диагноз соматоформного расстройства поставить очень непросто, поэтому для его подтверждения необходимо проконсультировать пациента у психиатра.

РАССТРОЙСТВА ПРИЕМА ПИЩИ

Расстройства приема пищи (РПП) — широкий спектр состояний, куда входят нервная булимия и нервная анорексия, а также различные атипичные и условно-патологические формы приема пищи. Значимость этой группы состояний обусловлена тесной связью между СД2 и контролем за приемом пищи, которая, в частности, обнаруживается на примере ожирения [13, 40–42]. Основными формами РПП у больных СД2 являются пищевые эксцессы, а также условно-патологические формы приема пищи, которые с постоянством сопутствуют алиментарному ожирению.

Синдром пищевых эксцессов (СПЭ) имеет наибольшую значимость для больных СД2. В какой-то момент жизни СПЭ, включая его неполные формы, выявляется примерно у 50% больных СД2, причем почти исключительно у женщин [4]. Он характеризуется частыми эпизодами употребления чрезмерных объемов пищи. Многие пациенты отмечают неспособность остановиться и во время приступа продолжают есть, пока не возникнет ощущение дискомфорта от переедания. Эпизоды переедания не связаны с чувством естественного голода. Пищевые эксцессы воспринимаются больными как привычный способ снять напряжение, расслабиться, вознаградить себя или отдохнуть. Эпизоды переедания обычно происходят в одиночестве, причем после их завершения у больных часто возникает чувство подавленности, стыда и вины за свое поведение. Однако у них не бывает попыток «компенсировать» прием пищи с помощью голодания или элиминирующего (компенсаторного) поведения. Для диагностики СПЭ эпизоды переедания должны присутствовать не реже 1 раза в неделю. В случаях тяжелого расстройства они могут возникать до 14 и более раз в неделю.

К СПЭ примыкают условно-патологические состояния, которые сопутствуют ожирению. Это синдром ночной еды, синдром стрессовой еды, синдром гедонической еды, синдром постоянной еды и другие формы переедания [43]. В их происхождении большое значение имеют семейные,

культурные и ситуационно-психологические факторы. Так, при ночной еде имеет место нарушение ритма приема пищи, наибольшее ее количество принимается в вечернее время, перед сном [44, 45]. При стрессовой еде пациенты теряют контроль над приемом пищи в условиях эмоционального напряжения. Гедоническая еда существенно зависит от темперамента и психологического состояния пациента. Прием пищи в этих случаях становится главным источником удовольствия, что и приводит к ожирению. Близким к этой форме является синдром постоянной еды, когда пища превращается в источник постоянной эмоциональной поддержки, сопровождающей различные виды деятельности и общения.

Хотя наиболее известным РПП среди врачей-непсихиатров является нервная анорексия, при СД2 она возникает крайне редко, прежде всего в силу того, что обычно *нервная анорексия* дебютирует в подростковом и юношеском возрасте и сопровождается резким снижением массы тела. Несколько чаще при СД2 встречается *нервная булимия*. Анорексия и булимия имеют много общего: у больных развивается сильное неприятие образа своего тела, пациенты стремятся к его «коррекции» при помощи ограничений в объеме и калорийности пищи вплоть до голодания и так называемого «компенсаторного» (элиминирующего) поведения (пациенты искусственно вызывают рвоту, занимаются чрезмерными физическими нагрузками, принимают препараты, снижающие аппетит и влияющие на метаболизм, провоцируют диарею, отказываются от инъекций инсулина).

При нервной булимии пищевые эксцессы чередуются с «компенсаторным» ограничительным поведением, в то время как при нервной анорексии контроль за приемом пищи усилен, хотя при некоторых ее формах и возникают срывы в виде эпизодов переедания. «Компенсаторное» поведение при этом расстройстве более строгое и относится практически к любым видам пищи. Отсюда вытекает и главное отличие нервной анорексии от булимии: при анорексии ИМТ снижается до $<17,5 \text{ кг/м}^2$, и отмечаются вторичные изменения состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, с аменореей у женщин, снижением либидо и импотенцией у мужчин, а также гиперкортизолемиа, остеопороз, возможно развитие хронического гепатита и СД, протекающего как СД1. При булимии подобных нарушений не наблюдается, чаще имеется избыточная масса тела. Показано, что наличие нервной булимии у пациента без СД2 повышает риск развития СД2 в дальнейшем в 2,4 раза [46].

У больных любыми РПП часто отмечаются разнообразные психопатологические проявления: когнитивные нарушения, изменения личности, другие ПР. Большая группа пациентов с СД2 и РПП, особенно при пищевых эксцессах и булимии, злоупотребляет спиртными напитками и психоактивными веществами.

Первичную диагностику РПП и условно-патологических форм нарушений приема пищи при СД2 и ожирении целесообразно проводить врачам первичного звена здравоохранения. Однако для подтверждения этого диагноза и выявления сопутствующих ПР таких пациентов надо проконсультировать у психиатра.

СТРЕССОВЫЕ РАССТРОЙСТВА

Стрессовые расстройства возникают под воздействием психотравмирующих обстоятельств острого или хронического характера и редуцируются по мере того, как ис-

чезают обстоятельства, повлекшие их появление. В клинической картине этих психопатологических состояний часто отражаются психотравмирующие переживания. Под влиянием сверхсильных психотравмирующих факторов, а также в условиях хронического стресса эти расстройства могут приобретать затяжной и хронический характер и даже приводить к изменениям личности. Однако большую часть стрессовых расстройств образуют относительно краткосрочные реакции длительностью до 6 мес., которые, несмотря на свою непродолжительность, могут приводить к серьезным социальным последствиям или провоцировать возникновение иных психопатологических и психосоматических сдвигов.

Наибольшее значение из стрессовых расстройств при СД2 имеют *краткосрочные расстройства адаптации* [19]. Они появляются примерно у 30–50% пациентов при установлении факта СД2, а также при выявлении серьезных осложнений СД. У таких пациентов могут отмечаться острые депрессивные и тревожные переживания, а также нарушения поведения. Наблюдаются также бессонница, снижение или повышение аппетита, уменьшение либидо. Пациенты могут разрывать отношения с окружающими, что приводит к изменению социального статуса, становится конфликтными, прекращать лечение или совершать акты самоповреждения. Предупреждение и своевременное выявление расстройств адаптации врачами, осуществляющими диагностику СД2 и ведение больных, имеют важное клиническое и прогностическое значение в связи с их влиянием на комплаентность и качество жизни больных.

У больных СД2 нередко отмечаются и *хронические стрессовые расстройства*, частота которых доходит до 7–10%. Эти состояния, среди которых наиболее известным является посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), сопровождаются фиксацией на перенесенной психической травме, появлением так называемых флешбэков, которые отражают самопроизвольную реактивацию психотравмирующих обстоятельств. Обычно это непроизвольные образные, эмоционально яркоокрашенные воспоминания, а также сновидения, которые ассоциируются с перенесенным стрессом. При таких состояниях могут отмечаться и другие симптомы: резкие негативные реакции при попадании в ситуации, имеющие отношение к перенесенной психической травме, избегание напоминаний о стрессе, своеобразная эмоциональная анестезия, равнодушие и бесчувствие к переживаниям других людей. У таких пациентов нередко нарастает психологическая отчужденность, усиливаются раздражительность, иногда агрессивность. В некоторых случаях травматические обстоятельства «вытесняются» из сознания. Могут нарушаться память и внимание, возникать длительная депрессия, тревога или внутренние заболевания психосоматической природы. Больные СД2, страдающие хроническими стрессовыми расстройствами, обычно имеют низкую приверженность лечению. Нередко отмечаются рентные установки (поиск вторичной выгоды) и повышенная конфликтность, формируются химические и поведенческие зависимости.

Возникновение ПТСР у больных СД2 редко бывает связано исключительно с самим заболеванием, кроме случаев, когда оно развивается после ампутаций или коматозных состояний. Тем не менее симптомы ПТСР часто выявляются при СД2, связанном с ожирением и стрессовыми формами нарушения приема пищи. Согласно данным метаанализа,

наличие ПТСР повышает риск развития СД2 в дальнейшем примерно в 1,5 раза [47]. Предварительную диагностику таких расстройств может осуществлять лечащий врач, но в последующем больных необходимо направлять к психиатру.

Заключение

ПР часто сочетаются с СД2 и имеют большое клиническое значение. Они обычно проявляются в виде хронических непсихотических форм, выявление которых для врачей, не имеющих психиатрической подготовки, может быть затруднительным [48]. Серьезные препятствия обусловлены также несовершенством организационных, образовательных, медико-юридических и этических аспектов оказания помощи больным данной категории [49].

Квалифицированное лечение, реабилитация и профилактика СД2 на сегодняшний день немыслимы без психотерапевтического сопровождения. Примером в этом отношении является разработанная в Московском НИИ психиатрии Минздрава России модель медико-психологического сопровождения больных с непсихотическими психическими расстройствами [50]. Как показывает опыт образовательной и консультативной работы с врачами различных лечебно-профилактических учреждений, рекомендации, заложенные в данной модели, весьма полезны для улучшения их практической деятельности. Ранее

выявление психических нарушений при СД2 и профилактическая работа с больными вполне могут осуществляться участковыми терапевтами, врачами общего профиля, а также эндокринологами после соответствующего обучения и при наличии надлежащей супервизии [51, 52].

Литература

1. Wu L., Ghitza U., Batch B. et al. Substance Use and Mental Diagnoses among Adults with and without Type 2 Diabetes: Results from Electronic Health Records Data // *Drug Alcohol Depend.* 2015. Vol. 156. P. 162—169.
2. Старостина Е.Г., Бобров А.Е., Мошняга Е.Н., Володина М.Н. Непсихотические психические расстройства при сахарном диабете // *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И.П. Павлова.* 2010. Т. XVII. № 2, приложение. С. 29—31 [Starostina E.G., Bobrov A.E., Moshnjaga E.N., Volodina M.N. Nepsihoticheskie psihicheskie rasstrojstva pri saharom diabete // *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo universiteta im. akad. I. P. Pavlova.* 2010. T. XVII. № 2, prilozhenie. S. 29—31 (in Russian)].
3. Старостина Е.Г., Мошняга Е.Н., Володина М.Н., Малахова Т.С. Эпидемиология наиболее частых психических расстройств у больных сахарным диабетом // *Альманах клинической медицины.* 2014. № 32. С. 17—23 [Starostina E.G., Moshnjaga E.N., Volodina M.N., Malahova T.S. Jepidemiologija naibolee chastyh psihicheskikh rasstrojstv u bol'nyh saharnym diabetom // *Al'manah klinicheskoy mediciny.* 2014. № 32. S. 17—23 (in Russian)].
4. Старостина Е.Г. Сахарный диабет и психические расстройства. В кн.: *Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. академика РАН И.И. Дедова, М.В. Шестаковой.* М.: Медицинское информационное агентство, 2017. С. 705—743 [Starostina E.G. Saharnyj diabet i psihicheskie rasstrojstva. V kn.: *Oslozhnenija saharного diabeta: lechenie i profilaktika / Pod red. akademika RAN I. I. Dedova, M. V. Shestakovej.* M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2017. S. 705—743 (in Russian)].

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

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ



17
АПР'18

XII Научно-практическая конференция
**Сахарный диабет 2 типа
и метаболический синдром**

МЕДЗНАНИЯ⁺

Здание Правительства Москвы,
Новый Арбат, 36

+7 (495) 699-14-65; 699-81-84
info@medq.ru; www.medQ.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом

Д.м.н. А.Ю. Бабенко, к.м.н. М.Ю. Лаевская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Непрерывный рост числа людей, страдающих метаболическим синдромом (МС) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), указывает на тесные патогенетические связи этих патологий. Это делает необходимым формирование подходов к лечению последней с учетом вклада различных компонентов МС. В настоящем обзоре обсуждаются как патогенетические взаимосвязи НАЖБП и МС, так и современные тенденции диагностики и лечения. Суммация информации по ведущим факторам риска НАЖБП наглядно демонстрирует ключевую роль различных проявлений МС в ее развитии. Указывается на важность коррекции различных проявлений МС как основного метода профилактики НАЖБП. Приводятся современные алгоритмы диагностики с использованием инновационных неинвазивных методик. Обозначены возможности персонализации подходов к лечению в зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена и стадии поражения печени. Определяется место бариатрической хирургии как персонализированного подхода к лечению пациентов с морбидными формами ожирения. Обсуждаются перспективы дальнейшего развития методов лечения НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, метаболический синдром, маркеры фиброза, шкалы фиброза, глитазоны, эссенциальные фосфолипиды.

Для цитирования: Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом // РМЖ. 2018. № 1 (I). С. 34–40.

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease – relationships with metabolic syndrome

A.Yu. Babenko, M.Yu. Laevskaya

National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg

The continuous parallel increase in the number of people suffering from metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease indicates a close pathogenetic relationship of these pathologies. Therefore it is necessary to form approaches to the treatment of the latter, taking into account various components of the metabolic syndrome. The review considers both the pathogenetic relationships of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome as well as current trends in diagnosis and treatment. The summary of information on the leading risk factors for non-alcoholic fatty liver disease clearly demonstrates the key role of various manifestations of the metabolic syndrome in its development. The importance of correction of various manifestations of the metabolic syndrome as the main method of preventing non-alcoholic fatty liver disease is pointed out. Modern diagnostic algorithms using the innovative non-invasive techniques are presented. The possibilities of personalization of treatment approaches are indicated depending on the presence or absence of violations of carbohydrate metabolism and the stage of liver damage. The place of bariatric surgery as a personalized approach to the treatment of patients with morbid forms of obesity is defined. Finally, the prospects for further development of methods for treating non-alcoholic fatty liver disease are discussed.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, obesity, metabolic syndrome, fibrosis markers, fibrosis score, glitazones, essential phospholipids.

For citation: Babenko A.Yu., Laevskaya M.Yu. Non-alcoholic fatty liver disease – relationships with metabolic syndrome // RМJ. 2018. № 1 (I). P. 34–40.

Обзор литературы выполнен частично в рамках гранта РНФ (соглашение № №17-75-30052 «Разработка персонализированной терапии ожирения и сахарного диабета 2 типа в целях снижения сердечно-сосудистых рисков»).

Интерес к проблеме метаболического синдрома (МС) не угасает на протяжении многих лет, что связано с его крайне стремительным распространением в мире.

В свою очередь, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени во всем мире, затрагивая около 25% населения, при этом самая высокая распространенность отмечается у населения западных стран [1, 2]. НАЖБП тесно связана с ожирением, сахарным диабетом (СД) типа 2, дислипидемией (ДЛП) и другими метаболическими факто-

рами риска, входящими в МС, и во многих странах рассматривается как печеночный компонент МС. Многочисленные исследования демонстрируют, что увеличение распространенности НАЖБП происходит параллельно с эпидемией ожирения и МС [2–4]. Более того, распространенность НАЖБП увеличивается по мере увеличения числа компонентов МС и тяжести ожирения [5]. В исследовании M.V. Machado et al. [6] гипертриглицеридемия ($p=0,018$) и МС ($p=0,040$) были независимыми факторами, связанными с развитием неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

В Российской Федерации, по данным исследований DIREG 1 и DIREG 2, частота выявления НАЖБП в 2007 г. составила 27%, а в 2014 г. — 37,1% (прирост более 10%), в результате чего она заняла первое место среди заболеваний печени (71,6%) [7].

У большинства больных НАЖБП представлена в форме относительно доброкачественного стеатоза или неалкогольной жировой дистрофии печени (НАЖДП), но в ряде случаев может прогрессировать до более агрессивно протекающего НАСГ с исходом в цирроз печени и/или гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Так, при естественном течении НАЖБП через 8–13 лет примерно у 12–40% пациентов с НАЖДП возникает НАСГ, у 15% больных НАСГ развиваются цирроз печени и печеночная недостаточность, а у 7% больных циррозом печени в течение 10 лет — ГЦК [8]. Хотя развитие НАСГ ассоциируется с увеличением печеночной смертности, основной причиной смерти этих больных, как и пациентов с множественными компонентами МС, являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Это надо учитывать при планировании профилактических и лечебных мероприятий [9, 10].

ПАТОГЕНЕЗ

Высокая частота развития НАЖБП при МС обусловлена единым патогенезом, краеугольным камнем которого является инсулинорезистентность (ИР). Как первопричину все же следует обозначить избыточное потребление богатой животными жирами и легкоусваиваемыми углеводами пищи, что ведет к избыточному поступлению свободных жирных кислот (СЖК) из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в кровоток и затем в ткани. Избыточное депонирование триглицеридов (ТГ) в белых адипоцитах приводит к изменению адипоцитокинового баланса и ингибированию антилиполитической активности инсулина и, как следствие, — к избыточному поступлению СЖК в портальную систему и печень. Возникающая вследствие ИР адаптивная гиперинсулинемия индуцирует апрегуляцию транскрипционных факторов, регулирующих в печени липогенез *de novo* и ингибирование β -оксидации жирных кислот (ЖК), усиливая накопление ТГ в печени [11]. В целом увеличенное депонирование ТГ в печени обусловлено как увеличением запаса ЖК и липогенезом *de novo*, так и снижением удаления липидов путем β -окисления ЖК и секреции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) / ТГ. Между прогрессией ожирения и НАЖБП существует двусторонняя связь — висцеральное ожирение приводит к нарушению баланса адипоцитокинов, а гепатоциты в ответ на избыточное поступление СЖК продуцируют гепатокины, которые также участвуют в патогенезе НАЖБП. В частности, гепатокин фетuin-A значимо усиливает воспаление печеночной ткани и ИР, ингибируя тирозинкиназу рецептора инсулина как в печени, так и в скелетных мышцах [12].

ИР и повышение содержания жира в печени являются главными детерминантами прогрессии НАЖБП в стеатогепатит, фиброз, цирроз и ГЦК благодаря феномену липотоксичности и развитию липоапоптоза гепатоцитов. Избыток ЖК в условиях ИР и измененной активности фосфатидилинозитол-3-киназы является субстратом для гиперпродукции таких липотоксичных метаболитов, как диацилглицерол, ацетил-коэнзим А и керамиды. Провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-6), в избытке продуцируемые гипертрофированными висцеральными адипоцитами, усиливают воспаление и фиброз.

В патогенезе НАЖБП, кроме накопления избыточного количества ТГ в печени, важную роль играет индукция оксидативного стресса. Среди ее причин обсуждается уменьшение продукции оксида азота эндотелием как следствие нарушения чувствительности к инсулину в эндотелиоцитах, что сопровождается дефицитом его антиатерогенных, противовоспалительных и антиапоптотических эффектов [13].

Соответственно, именно эти нарушения являются основными точками приложения патогенетической терапии НАЖБП, а ее конечной целью становится предотвращение воспаления и фиброза в ткани печени.

ДИАГНОСТИКА

С учетом высочайшей частоты НАЖБП у пациентов с ожирением и МС скрининг НАЖБП в этой группе должен быть обязательным компонентом обследования, а ее выявление и ранняя коррекция имеют важное прогностическое значение. В частности, было показано, что сочетание МС и стеатоза печени является сильным предиктором развития НАСГ и коррелирует с повышенным риском развития фиброза печени [14].

Методы лабораторной и инструментальной диагностики НАЖБП являются ведущими, т. к. заболевание носит малосимптомный характер и возможности клинической диагностики мало перспективны. Кроме того, используемые в диагностике маркеры и шкалы обеспечивают важную прогностическую информацию, позволяя идентифицировать группы с наиболее высоким риском развития фиброза и цирроза. Это позволяет обеспечить дифференцированный подход с более пристальным наблюдением и более интенсивным лечением в группах высокого риска прогрессирования.

«Золотым стандартом» выявления и оценки выраженности НАЖБП является биопсия печени. Только этот метод позволяет отличить НАЖДП от НАСГ и определить степень фиброза печени. На биопсии печени диагноз НАЖДП подтверждается признаками стеатоза, поражающего более 5% гепатоцитов. Признаки специфического лобулярного воспаления и баллонирования гепатоцитов, выявленные на биопсии печени, позволяют идентифицировать НАСГ. Этот метод позволяет оценить выраженность фиброзных изменений с градацией по шкале NAS (NAFLD activity score — шкала оценки активности НАЖБП): 0, 1a, 1b, 1c, 2, 3. Однако биопсия печени является инвазивным методом и связана с существенным риском осложнений (включая болевой синдром и кровотечение) и является довольно дорогостоящей. Кроме того, ее точность не является 100-процентной, т. к. биопсия оценивает только небольшую часть паренхимы печени, что снижает ее диагностическую ценность, с учетом гетерогенности распределения и степени выраженности стеатогепатита/фиброза в печени [14, 15]. Поэтому важными задачами современных исследований являются идентификация неинвазивных методов выявления фиброза печени и его предикция.

На современном этапе НАЖБП может быть диагностирована с помощью таких неинвазивных визуализирующих методов, как ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, эластография («Фиброскан»), компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ), на которых выявляется стеатоз или жировая инфильтрация печени. Метод эластографии достаточно перспективен в оценке риска фиброза и идентификации кандидатов на биопсию печени.

Он имеет наиболее высокую степень точности в прогнозировании прогрессирующего фиброза с 95% чувствительностью и 90% специфичностью [16–18].

Активно ведется разработка лабораторных методов оценки риска развития НАСГ и фиброза у пациентов с НАЖБП. В настоящее время предложен ряд шкал, с высокой степенью точности оценивающих риск этих событий.

Рутинные методы лабораторной диагностики для оценки патологии печени, включающие панель печеночных ферментов и маркеров (билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), γ -глутамилтранспептидаза (ГГТ)), альбумин, ферритин, общий анализ крови и протромбиновое время или международное нормализованное отношение (МНО), могут быть использованы, но ценность каждого отдельно взятого теста весьма ограничена. Так, повышение уровня АЛТ и АСТ в 2–5 раз выявляется примерно у 1/3 больных с НАЖБП, и степень его повышения слабо коррелирует с тяжестью болезни. Соответственно, их оценка непригодна для определения прогноза НАЖБП. Более привлекательны комбинированные шкалы, включающие несколько наиболее информативных параметров. Перечень этих шкал включает: шкалу фиброза НАЖБП (NFS), «ФиброТест», APRI (АСТ/тромбоциты >1), отношение АСТ/АЛТ $> 0,9$ (1), Fib-4, шкалы ВААТ, VARD, европейскую шкалу фиброза (ELF), FibroMeter. При сравнении их прогностической ценности между собой с контролем биопсией печени наиболее информативными оказались NFS, Fib-4, FibroMeter. Достоинством NFS является способность прогнозировать не только развитие прогрессирующего фиброза, но и риск смерти.

В соответствии с современными рекомендациями у пациентов, идентифицированных как имеющие высокий риск прогрессирования НАЖБП, мониторинг должен включать повторную биопсию печени после не менее чем 5-летнего наблюдения [20].

Лечение

На сегодняшний день не существует стандартного метода лечения НАЖБП, основанного на доказательной базе. Поскольку НАЖБП часто сочетается с ожирением, СД, гиперлипидемией, гипертонией, лечение таких пациентов является междисциплинарным мероприятием, направленным на устранение факторов риска развития НАСГ, включая МС [21]. В рекомендациях NICE (Национальный институт здоровья и оказания помощи, Великобритания) отмечено, что факторами риска, которые имеют наибольшее прогнозирующее значение для НАЖБП у взрослых, являются сахарный диабет 2-го типа, уровень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л и уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин, $< 1,3$ ммоль/л у женщин, ИМТ ≥ 30 кг/м², окружность талии ≥ 102 см для мужчин, ≥ 88 см для женщин и наличие МС (диагностированного по NCEP критериям). Соответственно, на коррекции данных изменений должно быть акцентировано максимальное внимание [14]. Модификация образа жизни посредством диетотерапии и дозированной физической нагрузки является основой лечения пациентов с НАЖБП [14, 22]. Было показано, что снижение массы тела на 5–10% (не менее) уменьшает стеатоз печени, воспаление и способствует регрессу фиброза [23]. Средиземноморская диета является предпочтительной для пациентов с НАЖБП и другими компонентами МС. Эта диета изучалась в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) против других, включая диеты с низким содержанием жиров

и углеводов, и оказалось, что на средиземноморской диете отмечаются более высокие показатели продолжительной потери веса с течением времени, улучшается чувствительность к инсулину, и у 39% отмечается снижение печеночного стеатоза [24]. С учетом негативной роли фруктозы и насыщенных жиров рекомендуется ограничение их потребления у пациентов с НАЖБП. Было показано, что употребление кукурузного сиропа с высоким содержанием фруктозы увеличивает липогенез *de novo*, который связан с развитием как МС, так и НАЖБП [25].

Важнейшим компонентом лечения НАЖБП является физическая активность. Энергичная аэробная активность (всего 75 мин в неделю) уменьшает стеатоз печени и улучшает чувствительность к инсулину в мышечной ткани. Предполагается, что аэробные упражнения усиливают окисление и экспорт СЖК из печени, что приводит к снижению ИР, способствует высвобождению противовоспалительных факторов из мышечной ткани [26]. Наибольший успех в снижении веса был продемонстрирован у пациентов, которые сочетали диетические изменения с физическими упражнениями. Исследования показали, что такие пациенты, достигая более 10% общей потери массы тела, имеют самый выраженный регресс НАСГ на биопсии печени через 1 год [27].

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ВЕСА

Если диета и физические упражнения не дают результата, можно рассмотреть вопрос о назначении препаратов для снижения веса. К сожалению, пока качественные РКИ по вес-снижающим препаратам на больших группах пациентов, с адекватным контролем динамики выраженности НАЖБП (биопсия, современные методы визуализации) единичны. Так, одно РКИ представлено по орлистату (ингибитор панкреатической липазы) [28]. Результаты продемонстрировали четкую зависимость действия на течение НАЖБП от потери веса: у пациентов, снизивших вес на 9% и более, отмечалось уменьшение гистологических признаков НАСГ, баллонирования гепатоцитов и воспаления по сравнению с пациентами, не достигшими существенной потери веса, что свидетельствует об отсутствии собственных позитивных эффектов в отношении НАЖБП. В РФ, кроме орлистата, для лечения ожирения зарегистрированы метформин и агонист глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) лираглутид в дозе 3 мг.

БАРИАТРИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

При неэффективности всех вмешательств по снижению веса альтернативой в лечении может стать бариатрическая хирургия (резекция желудка с формированием анастомоза по Ру, бандажирование желудка, рукавная гастропластика, желудочное шунтирование, билиопанкреатическое шунтирование). Показано, что бариатрическая хирургия может положительно влиять на течение НАСГ. В ряде исследований продемонстрировано уменьшение выраженности печеночного стеатоза, воспаления и фиброза у пациентов с НАЖБП после бариатрической хирургии [29]. Исследования с биопсией печени продемонстрировали разрешение стеатоза у 75% пациентов с НАЖБП, которые подверглись бариатрической хирургии, у 58% пациентов наблюдалась регрессия фиброза [30]. Хотя сейчас это вмешательство не входит в рекомендации по лечению НАЖБП, безусловно, оно будет полезно с целью снижения веса и коррекции других составляющих МС.

АНТИОКСИДАНТЫ И ДОБАВКИ

Считается, что эти препараты уменьшают окислительный стресс гепатоцитов у пациентов с активным НАСГ, хотя их механизм действия точно не определен. За исключением витамина Е, по многим из этих соединений нет крупных РКИ с участием пациентов с НАЖБП. Витамин Е является антиоксидантом, который, как полагают, воздействует на различные мишени, включая трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- β 1), PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptors – рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом), и несколько генов, регулирующих апоптоз [31]. По данным РКИ, у взрослых пациентов с подтвержденным биопсией НАСГ витамин Е в дозе 800 МЕ/сут в течение 96 нед. продемонстрировал снижение выраженности стеатоза, регрессию баллонной дегенерации гепатоцитов и признаков воспаления по сравнению с группой плацебо [32]. Тем не менее регресса фиброза печени не отмечалось, конечная точка была достигнута в том же исследовании только с помощью присоединения пиоглитазона (47%, $p=0,001$ против плацебо). Витамин Е в дозе, используемой в этих исследованиях (800 МЕ/сут), оказался безопасным у пациентов с НАСГ без СД 2. Однако его долгосрочная безопасность и эффективность не были полностью установлены при НАСГ, и он не был протестирован у пациентов с СД 2. Он также не изучался у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени или циррозом. Основные проблемы безопасности долгосрочного введения витамина Е включают повышенный риск развития геморрагического инсульта и рака предстательной железы [33, 34]. Руководства по лечению AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases – Американская ассоциация по изучению заболеваний печени) для пациентов с подтвержденным биопсией НАСГ включают использование высоких доз витамина Е у пациентов без цирроза, у которых нет СД [15].

Другие антиоксиданты, такие как селен, бетаин, аминокислоты с разветвленной цепью (лейцин, L-изолейцин и L-валин), используемые в различных добавках, считаются важными в регуляции метаболизма глюкозы и липидов, однако не доказали способность снижать выраженность НАЖБП/НАСГ в РКИ у людей [35].

С учетом того, что увеличение числа компонентов МС сопровождается увеличением риска развития и прогрессирования НАЖБП, адекватное лечение каждого компонента является важной задачей профилактики и лечения НАЖБП.

Коррекция липидного профиля у пациентов с НАЖБП является важным звеном терапии, т. к. снижает риски, связанные с ССЗ, МС, и ассоциированную с ними смертность. Отличительными чертами ДЛП, связанной с НАЖДП/НАСГ, являются высокий уровень ТГ в плазме, низкая концентрация ХС-ЛПВП и увеличение количества апополипротеина В и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП).

ПРЕПАРАТЫ, ИЗМЕНЯЮЩИЕ МЕТАБОЛИЗМ ХОЛЕСТЕРИНА

Большинство исследований с препаратами, которые изменяют метаболизм холестерина, такими как статины (ингибиторы HMG-CoA редуктазы) или эзетимиб (ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике), были низкого качества и не проводились специально у пациентов с подтвержденным биопсией НАСГ [36, 37]. В нескольких небольших краткосрочных неконтролируемых исследованиях сообщалось о снижении активности АЛТ в плазме или об уменьшении стеатоза при визуализации (МРТ), однако единственное контролируемое исследование

по статинам с гистологией печени в качестве первичной конечной точки дало отрицательный результат [38]. Между тем было показано, что статины при использовании у пациентов с ДЛП и НАЖБП уменьшают риски, связанные с ССЗ и МС, вследствие чего их назначение необходимо. AASLD постулировала, что статины можно безопасно вводить пациентам с ДЛП и НАСГ даже при установлении ранее существовавших повышенных уровней АЛТ, АСТ, однако их следует избегать у пациентов с уровнями трансаминаз, превышающими в 3 раза верхний предел нормы [39].

В небольших исследованиях сообщалось, что эзетимиб уменьшает уровень АЛТ, стеатоз, но не фиброз [40–42]. Тем не менее японские рекомендации по лечению НАСГ 2015 г. рекомендуют эзетимиб как потенциальное лечение гиперхолестеринемии при НАЖБП (уровень С) [29].

ФИБРАТЫ

Еще одна группа гиполипидемических препаратов, влияние которых на НАЖДП/НАСГ оценивалось в РКИ, – фибраты (агонисты PPAR α). Активация PPAR α снижает уровень ТГ в плазме и увеличивает уровень ХС-ЛПВП через ряд механизмов, которые включают повышенное печеночное бета-окисление, активацию липопротеиновой липазы, модуляцию печеночных липогенных путей и стимуляцию синтеза основных апополипротеинов. Однако несмотря на их многочисленные эффекты в отношении метаболизма липидов, они не улучшают чувствительность к инсулину в жировой ткани, печени или скелетных мышцах [111] и не оказывают влияния на уровень трансаминаз, концентрацию ТГ в печени (по МРТ), гистологию при НАСГ [43, 44]. Фибраты снижают риск сердечно-сосудистых событий при добавлении к статинам у пациентов с СД 2 и МС, имеющих ТГ плазмы > 200 мг/дл и низкий уровень ХС-ЛПВП. Новый и более селективный агонист PPAR α (K-877), который, как представляется, обладает большей активностью, чем фенофибрат, находится в РКИ фазы 2. У 423 пациентов с гипертриглицеридемией он значительно уменьшал уровень ферментов печени при добавлении к статину, но этот многообещающий результат необходимо подтвердить в дальнейших исследованиях [45].

ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Некоторые исследования показали, что при потреблении омега-3 ЖК уменьшаются стеатоз печени и гипертриглицеридемия. AASLD не одобряет использование омега-3 ЖК для лечения пациентов только с НАЖБП, однако их использование у пациентов, имеющих сочетание гипертриглицеридемии и НАЖБП, является целесообразным [25].

БЛОКАТОРЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ (РАС)

В лечении АГ у пациентов с НАЖБП наилучшим образом себя зарекомендовали блокаторы РАС. Есть мнение, что фармакологическое влияние на РАС может оказывать благоприятное воздействие на состояние печени у пациентов с НАЖБП. В небольшом пилотном исследовании введение лозартана (50 мг/сут) в течение 48 нед. у 7 пациентов с НАСГ уменьшало циркулирующие маркеры фиброза печени, уровни TGF- β в плазме, а также воспаление и фиброз печени у 4 пациентов [46]. Еще в одном небольшом РКИ было зафиксировано уменьшение уровня АЛТ плазмы и стеатоза через 20 мес. по сравнению с исходным [47]. Однако в самом убедительном исследовании на сегодняшний день у 137 пациентов с подтвержденным биопсией НАСГ Torres et al.

не наблюдали никакой дополнительной пользы от комбинации росиглитазона и лозартана (50 мг/сут) по сравнению с одним росиглитазоном [48].

АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ

Метформин является сенситайзером инсулина, используемым в качестве терапии первой линии для лечения СД 2. Ранние неконтролируемые исследования метформина у пациентов с НАЖБП/НАСГ показали многообещающие результаты в плане уменьшения выраженности стеатогепатоза, уменьшения гепатомегалии, хотя они были связаны скорее с потерей веса, чем с самим препаратом [49]. Однако отдаленные результаты терапии метформином при НАСГ оказались неудовлетворительными в отношении воспалительных и фибротических изменений в печени [50]. Таким образом, метформин рекомендуется в качестве терапии НАСГ только в случае наличия МС, предиабета или СД 2.

ИНКРЕТИНОМИМЕТИКИ

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) (лираглутид, эксенатид, дулаглутид) привлекли к себе внимание как возможная терапевтическая опция для пациентов с НАЖБП и ожирением (МС) и/или СД 2, учитывая их воздействие не только на уровень глюкозы в плазме, но и на вес, АД и липиды. Глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) – инкретин (интестинальный гормон, регулирующий секрецию инсулина), вырабатываемый L-клетками подвздошной кишки; аГПП-1 не так быстро инактивируются дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4) – ферментом, ответственным за деградацию ГПП-1, как сам ГПП-1, что позволяет усилить секрецию инсулина, снизить уровень глюкозы в крови после приема пищи и вызвать потерю веса через множественные механизмы [51]. По данным РКИ 3 фазы, аГПП-1 снижают HbA1c в среднем на 1–1,5%, вес – на 2–5 кг и более; у 50% больных позволяют достигнуть снижения веса более чем на 5%, а также обеспечивают снижение уровня ТГ на 12% и повышение уровня ХС-ЛПВП на 24%. Важным преимуществом является их способность снижать вес за счет уменьшения количества именно висцерального жира [52–55]. В ряде клинических исследований продемонстрировано потенциальное преимущество аГПП-1 у пациентов с диабетом и НАЖБП. Так, в мета-анализе исследований LEAD (Liraglutide Efficacy and Action in Diabetes) наблюдалось значительное снижение уровня АЛТ в плазме и стеатоза печени, оцененного по КТ на дозе лираглутида 1,8 мг, но не на более низких дозах (0,6 мг, 1,2 мг), что коррелировало с величиной потери веса [56]. Напротив, в исследовании Cuthbertson et al. [57] сообщили о значительном (на 42%) снижении содержания ТГ в печени у 25 пациентов с СД 2, получавших либо эксенатид, либо лираглутид в течение 6 мес., что коррелировало с улучшением гликемического контроля, но не с потерей веса. Это позволяет предположить наличие независимых от вес-снижающего эффекта механизмов действия аГПП-1 на НАЖБП. В наиболее крупном на сегодняшний день исследовании LEAN (Liraglutide Efficacy and Action in Non-alcoholic steatohepatitis) продемонстрировано значимое улучшение гистологических признаков в группе из 52 пациентов с НАСГ, доказанной биопсией, получавших в течение 48 нед. лираглутид в дозе 1,8 мг в день. При этом у 39% пациентов, получавших лираглутид, отмечалось разрешение НАЖБП по сравнению с только 9% в группе плацебо [58]. Хотя проявления фиброза не улучшались на лираглутиде,

его прогрессирование отмечалось значительно реже, чем в группе плацебо ($p=0,04$) [59].

Лираглутид в дозе 3 мг пока не оценен в крупных РКИ как препарат для лечения НАЖБП, хотя перспективы его достаточно высоки, учитывая результаты по оценке данного препарата в дозе 1,8 мг.

ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4 (иДПП-4)

Этот класс препаратов оказывает глюкозоснижающее действие, главным образом путем блокирования фермента ДПП-4, который расщепляет ГПП-1 [60]. Их влияние на НАЖБП/НАСГ в целом мало изучено, РКИ по большинству препаратов не проводились, однако положительные эффекты были отмечены в экспериментальных исследованиях [61]. Снижение уровня АЛТ было отмечено в некоторых исследованиях с ситаглиптином. Терапия вилдаглиптином в течение 6 мес. приводила к умеренному снижению концентрации АЛТ в плазме и уменьшению стеатоза печени (от 7,3 до 5,3%, измеренных с помощью МРТ и спектроскопии, нормальное значение составляет 5,5%) [62]. Дальнейшие исследования необходимы для получения более полной информации о действии данного класса препаратов на НАЖБП.

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНЫХ КОТРАНСПОРТЕРОВ 2 (иНГКТ-2, глифлозины)

Это самая новая по времени регистрации в РФ группа антидиабетических препаратов. Глифлозины ингибируют реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почки, вызывая глюкозурию и, как следствие, снижение уровня глюкозы крови и HbA1c на 0,3–1,0% в зависимости от исходного уровня гликемии [63]. Кроме того, их применение приводит к снижению массы тела из-за потери калорий с мочой в среднем на 2–3 кг за 24 нед. [64, 65]. Что важно, снижение массы тела происходило главным образом за счет уменьшения количества жировой ткани в организме, что было установлено по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на 24-й нед. Более того, по данным МРТ были выявлены достоверное уменьшение висцеральной жировой ткани ($p=0,0063$) и клинически значимое уменьшение окружности талии ($p=0,0143$) [66]. Объединенный анализ данных 12 РКИ показал снижение систолического АД на –4,4 мм рт. ст., а диастолического АД – на –2,1 мм рт. ст. Кроме того, иНГКТ-2 умеренно снижают уровень ТГ, повышают уровень ХС-ЛПВП и уменьшают уровень мочевой кислоты [67, 68]. Завершились исследования, продемонстрировавшие снижение риска сердечно-сосудистых событий и смерти [64, 69, 70], что может представлять интерес, учитывая повышенный сердечно-сосудистый риск пациентов с НАЖБП и МС. Таким образом, способность иНГКТ-2 оказывать позитивное влияние на различные компоненты МС позволяет ожидать улучшения состояния и пациентов с НАЖБП. Лечение канаглифлозином [71] или дапаглифлозином [65] сопровождалось уменьшением уровня АЛТ в плазме, однако исследований, оценивающих их влияние на гистологию печени, пока нет.

ТИАЗОЛИНДИОНЫ (ГЛИТАЗОНЫ)

Действие тиазолиндионов (глитазонов) на течение НАЖБП оценено в ряде РКИ, и их позитивный эффект не вызывает сомнений. Они модулируют транскрипционный фактор PPAR- γ , увеличивая дифференцировку

и митотическую активность адипоцитов, улучшая адипокиновый баланс, что сопровождается улучшением чувствительности тканей к инсулину. Глитазоны уменьшают концентрацию маркеров кардиоваскулярного риска и воспаления (ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, С-реактивного белка, матричной металлопротеиназы) [72, 73]. Они продемонстрировали способность предотвращать трансформацию предиабета в диабет у пациентов высокого риска [74], что может быть связано с их способностью уменьшать стеатоз печени и, соответственно, печеночный глюконеогенез. Действие глитазонов на НАЖБП с биопсийным подтверждением продемонстрировано на разных группах пациентов: больные НАСГ в сочетании с предиабетом или СД 2 и пациенты с НАСГ без диабета [32, 75, 76]. Положительная динамика НАЖБП с тенденцией к снижению фиброза имела у 73% пациентов на пиоглитазоне по сравнению с 24% на плацебо, несмотря на весьма короткий период лечения (6 мес.) [75]. Интересно, что другой препарат этой группы – росиглитазон уменьшал стеатоз, но не некроз гепатоцитов или лобулярное воспаление [77]. Однако, несмотря на существенные позитивные эффекты в отношении НАЖБП, глитазоны крайне мало используются в РФ. Это связано с тем, что они зарегистрированы лишь как препараты для лечения СД 2, а в этой группе их использование резко ограничено побочными эффектами. Побочные эффекты глитазонов связаны с задержкой жидкости и развитием декомпенсации сердечной недостаточности (СН), в связи с чем в российских рекомендациях они обозначены как противопоказанные пациентам с СН [78]. Несмотря на уменьшение ИР, препараты вызывают увеличение веса, а в группах риска остеопороза усиливают потерю костной массы. Обсуждается риск рака мочевого пузыря, хотя недавнее долгосрочное проспективное исследование не подтвердило связи между терапией пиоглитазоном и его развитием [79].

ЭССЕНЦИАЛЬНЫЕ ФОСФОЛИПИДЫ (ЭФЛ)

ЭФЛ оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действие, способны восстанавливать целостность клеточных мембран. Эссенциале форте Н применяется в клинической практике в течение ряда лет, демонстрируя эффективность при НАЖБП [80]. Эссенциале форте Н представляет собой препарат, содержащий смесь ЭФЛ, основным компонентом которой является 1,2-дифосфатидилхолин. Мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие обеспечивается в первую очередь путем непосредственного встраивания молекул ЭФЛ в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного слоя мембран [81]. По некоторым данным, у больных с НАЖБП ЭФЛ уменьшают выраженность стеатоза печени (по данным УЗИ) и снижают уровень сывороточных трансаминаз [82]. Первое в России наблюдательное широкомасштабное многоцентровое исследование по оценке практики назначения препарата Эссенциале форте Н LIDER, выполненное в соответствии с современными международными стандартами, показало высокую удовлетворенность клинической эффективностью терапии и хороший профиль безопасности препарата при использовании в рекомендованных дозах (1800 мг/сут) и режиме (по 2 капсулы 3 раза в день) в течение 12 нед. в условиях реальной практики [83].

Проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало положительные данные в отношении эффективности применения Эссенциале форте в сочетании с диетой. После 6 мес. терапии ЭФЛ было отмечено улучшение гистологической картины печени на 47% по сравнению с исходными данными. У участников исследования было отмечено уменьшение размеров печени, что, по-видимому, связано с уменьшением содержания в гепатоцитах жировых капель. К тому же было отмечено снижение плазменной концентрации γ -глутамилтранспептидазы, что свидетельствует об эффективности Эссенциале форте в лечении НАЖБП [84].

Для оценки эффективности и безопасности применения Эссенциале форте Н в терапии жировой болезни печени было проведено небольшое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование типа «случай – контроль». По прошествии 12 нед., в течение которых проводилось исследование, наблюдалась тенденция к снижению уровней АЛТ и АСТ в сыворотке крови, у 87% пациентов трансаминазы снизились до нормы. Таким образом, Эссенциале форте Н демонстрировал позитивные результаты в лечении жировой дистрофии печени [85].

В двойном слепом контролируемом исследовании у больных НАЖБП с ожирением или СД, получавших Эссенциале или урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) в течение 3 мес., отмечено в 2 раза более значительное улучшение состояния печени по данным УЗИ на фоне Эссенциале по сравнению с УДХК (20% и 10% соответственно). Кроме того, наблюдалось снижение уровня активности ферментов, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы [86].

На основании проведенных исследований следует отметить, что для ЭФЛ в рамках РКИ продемонстрирована способность улучшать состояние печени при НАЖБП по данным УЗИ, КТ, гистологии. Кроме того, убедительно продемонстрировано снижение активности ферментов – маркеров поражения печени в результате терапии НАЖБП эссенциальными фосфолипидами.

ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ

Пентоксифиллин – неселективный ингибитор фосфодиэстеразы, может снижать продукцию воспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α) при НАСГ и уменьшать синтез активных форм кислорода. В нескольких небольших исследованиях у пациентов с НАСГ было показано снижение уровня аминотрансфераз и печеночного стеатоза при визуализации МРТ [87], а также умеренное улучшение стеатоза, лобулярного воспаления и фиброза по данным биопсии [88]. Однако отсутствие крупных качественных РКИ оставляет сомнения в эффективности данного препарата.

УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА (УДХК)

УДХК является гидрофильной желчной кислотой, которая обладает противовоспалительными, антиапоптотическими и иммуномодулирующими свойствами. Неконтролируемые клинические исследования показывают, что УДХК оказывает благоприятное воздействие на НАСГ, но эти результаты не были подтверждены в крупных РКИ. Пилотное исследование, проведенное Laurin et al. [89] на пациентах с НАСГ, показало, что лечение УДХК в течение 12 мес. привело к значительному снижению уровня щелочной фосфатазы, АЛТ и улучшению стеатоза печени. Еще одно РКИ, проведенное с целью оценки эффективности и безопасности высоких доз УДХК (28–35 мг/кг/сут)

у 126 пациентов с морфологически доказанным НАСГ и повышенным уровнем АЛТ, показало, что высокие дозы УДХК значительно снижают уровни аминотрансфераз в сыворотке, маркеры фиброза и некоторые метаболические показатели [90]. Между тем в связи с отсутствием РКИ с высоким уровнем доказательности на сегодняшний день практические рекомендации не предлагают использовать УДХК для лечения НАСГ. Дополнительные исследования лечения УДХК с гистологическими конечными точками являются оправданными для разрешения вопроса о ее эффективности [14].

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В СТАДИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Ряд фармакологических препаратов в настоящее время находятся в ходе клинических испытаний.

В частности, обетихоловая кислота (ОА) продемонстрировала способность снижать выраженность стеатоза печени и фиброза как на животных моделях, так и в РКИ фазы 2b [91, 92]. ОА является синтетическим агонистом фарнезоида X-рецептора (FXR), важного ядерного рецептора, который регулирует гомеостаз желчных кислот, глюкозы и холестерина. На животных моделях НАЖБП / НАСГ было показано повышение чувствительности к инсулину в печени с подавлением глюконеогенеза и уменьшением выраженности стеатоза печени, воспаления и фиброза [93].

С учетом успеха глитазонов новые сенситаизеры инсулина с двойным агонистическим действием на PPAR α и δ , в частности элафибранор (GFT-505), также оцениваются в РКИ. Элафибранор продемонстрировал антифибротическое действие на печень, гипополипидемический эффект, снижал уровень воспалительных маркеров как на моделях животных, так и в РКИ фазы 2b [94].

Таким образом, в настоящее время убедительные доказательства способности улучшать течение и прогноз НАЖБП получены для очень ограниченного числа препаратов: витамин Е для пациентов без СД 2, глитазоны – вне зависимости от наличия СД 2 и совсем недавно – агПП-1 лираглутид [95], а из немедикаментозных мероприятий – бариатрическая хирургия [96].

В итоге в лечении НАЖБП, развивающейся как компонент МС, эффективность продемонстрировали те методы, которые позволяют воздействовать на этиопатогенетические составляющие – висцеральное ожирение (снижение количества висцерального жира в организме), ИР, ДЛП (прежде всего уровень ТГ и ХС-ЛПВП) и АГ (через эффекты на PАС). Наименее решенной проблемой остается профилактика развития и прогрессии фиброза, однако новые подходы, включающие бариатрическую хирургию и ОА, позволяют надеяться на успех. Тем не менее основным путем воздействия для профилактики развития и прогрессии НАЖБП должна оставаться коррекция образа жизни как наиболее физиологичная и безопасная.

Литература

- Farrell G.C., Wong V.W., Chitturi S. NAFLD in Asia-as common and important as in the West // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013. Vol. 10 (5). P. 307–318.
- Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology*. 2016. Vol. 64 (1). P. 73–84.
- Loomba R., Sanyal A.J. The global NAFLD epidemic // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013. Vol. 10 (11). P. 686–690.
- Liu H., Lu H.Y. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease // *World J Gastroenterol*. 2014. Vol. 20 (26). P. 8407–8415.

- Caballería L.I., Auladell A.M., Torán P. et al. Prevalence and factors associated with the presence of non alcoholic fatty liver disease in an apparently healthy adult population in primary care units // *BMC Gastroenterology*. 2007. Vol. 7. P. 41.
- Machado M.V., Coutinho J., Carepa F. et al. How adiponectin, leptin, and ghrelin orchestrate together and correlate with the severity of nonalcoholic fatty liver disease // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012. Vol. 24 (10). P. 1166–1172.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DI-REG 2 // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015. № 6. С. 31–44 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. i dr. Rasprostranennost' nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni u pacientov ambulatorno-poliklinicheskoy praktiki v Rossijskoj Federacii: rezul'taty issledovanija DI-REG 2 // *Rossijskij Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*. 2015. № 6. С. 31–44 (in Russian)].
- De Alwis N.M., Day C.P. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears // *J Hepatol*. 2008. Vol. 48 (1). P. 104–112.
- Dunn W., Xu R., Winard D.L. et al. Suspected nonalcoholic fatty liver diseases and mortality risk in a population-based cohort study // *Am J Gastroenterol*. 2008. Vol. 103 (9). P. 2263–2271.
- Adams L.A., Harmsen S., St Sauver J.L. et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: A community-based cohort study // *Am J Gastroenterol*. 2010. Vol. 105 (7). P. 1567–1573.
- Biddinger S.B., Miyazaki M., Boucher J. et al. Leptin suppresses stearyl-CoA desaturase 1 by mechanisms independent of insulin and sterol regulatory element-binding protein-1c // *Diabetes*. 2006. Vol. 55 (7). P. 2032–2041.
- Lee S., Norheim F., Gulseth H.L. et al. Interaction between plasma fetuin-A and free fatty acids predicts changes in insulin sensitivity in response to long-term exercise // *Physiol Rep*. 2017. Vol. 5. e13183.
- Libby P., Nahrendorf M., Weissleder R. Molecular imaging of atherosclerosis: a progress report // *Tex Heart Inst J*. 2010. Vol. 37 (3). P. 324–327.
- Chalasanani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // *Hepatology*. 2012. Vol. 55 (6). P. 2005–2023.
- Bedossa P. Histological assessment of NAFLD // *Dig Dis Sci*. 2016. Vol. 61 (5). P. 1348–1355.
- Piccinino F., Sagnelli E., Pasquale G. et al. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies // *J Hepatol*. 1986. Vol. 2 (2). P. 165–173.
- Bonekamp S., Tang A., Mashhood A. et al. Spatial distribution of MRI-Determined hepatic proton density fat fraction in adults with nonalcoholic fatty liver disease // *J Magn Reson Imaging*. 2014. Vol. 39 (6). P. 1525–1532.
- Merriman R.B., Ferrell L.D., Patti M.G. et al. Correlation of paired liver biopsies in morbidly obese patients with suspected nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. 2006. Vol. 44 (4). P. 874–880.
- Cheah M.C.C., McCullough A.J., Boon-Bee Goh G. Current Modalities of Fibrosis Assessment in Non-alcoholic Fatty Liver Disease // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2017. Vol. 5. P. 261–271.
- NICE guideline «Non-alcoholic fatty liver disease. National Institute for Health and Care Excellence. 2016. P. 51–65.
- Dietrich P., Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014. Vol. 28 (4). P. 637–653.
- Oh S., Tanaka K., Tsujimoto T. et al. Regular exercise coupled to diet regimen accelerates reduction of hepatic steatosis and associated pathological conditions in nonalcoholic fatty liver disease // *Metab Syndr Relat Disord*. 2014. Vol. 12 (5). P. 290–298.
- Marchesini G., Petta S., Dalle Grave R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: pathophysiology, evidence and practice // *Hepatology*. 2016. Vol. 63 (6). P. 2032–2043.
- Papamiltiadous E.S., Roberts S.K., Nicoll A.J. et al. A randomised controlled trial of a Mediterranean dietary intervention for adults with non alcoholic fatty liver disease (MEDINA): study protocol // *BMC Gastroenterol*. 2016. Vol. 2 (16). P. 14.
- Oliveira C.P., de Lima Sanches P., de Abreu-Silva E.O. Nutrition and physical activity in nonalcoholic fatty liver disease // *J Diabetes Res*. 2016. doi.org/10.1155/2016/4597246.
- Malhotra N., Beaton M.D. Management of non-alcoholic fatty liver disease in 2015 // *World J Hepatol*. 2015. Vol.7 (30). P. 2962–2967.
- Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L. et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis // *Gastroenterology*. 2015. Vol. 149 (2). P. 367–378.
- Popov V.B., Lim J.K. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the role of medical, surgical, and endoscopic weight loss // *J Clin Transl Hepatol*. 2015. Vol. 3 (3). P. 230–238.
- Harrison S.A., Fecht W., Brunt E.M. et al. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial // *Hepatology*. 2009. Vol. 49 (1). P. 80–86.
- Aguilar-Olivos N.E., Almeda-Valdes P., Aguilar-Salinas C.A. et al. The role of bariatric surgery in the management of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome // *Metabolism*. 2016. Vol. 65 (8). P. 1196–1207.
- Watanabe S., Hashimoto E., Ikejima K. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis // *J Gastroenterol*. 2015. Vol. 50 (4). P. 364–377.
- Sanyal A.J., Chalasanani N., Kowdley K.V. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis // *N Engl J Med*. 2010. Vol. 362 (18). P. 1675–1685.

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

Ранняя диагностика диабетической полинейропатии и применение альфа-липоевой кислоты для профилактики ее прогрессирования

А. В. Бреговская, д.м.н. А. Ю. Бабенко, профессор Е. В. Гринева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Обзор литературы посвящен вопросам ранней диагностики диабетической нейропатии (ДН) и профилактики ее прогрессирования. ДН — одно из самых часто встречаемых осложнений сахарного диабета (СД), является патогенетическим фактором развития синдрома диабетической стопы, а автономная ДН напрямую влияет на продолжительность и качество жизни. В связи с отсутствием в настоящее время объективных неинвазивных методик оценки повреждения малых нервных волокон на ранних стадиях актуален поиск новых диагностических методов, таких как конфокальная микроскопия роговицы, которая позволяет оценить степень повреждения роговичных нервов. На сегодняшний день в основе терапии ДН лежат компенсация СД с минимизацией вариабельности гликемии в течение суток, коррекция других осложнений СД и сопутствующих заболеваний, а также патогенетическая терапия, направленная на снижение темпов прогрессирования поражения нервных волокон. В многочисленных источниках указывается на возможность назначения препаратов альфа-липоевой кислоты (АЛК) как эффективной и безопасной патогенетической терапии в рамках комплексного лечения ДН. Отмечается повышение эффективности АЛК на фоне строгого контроля гликемии, а также оптимального контроля рисков сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нейропатия, ранняя диагностика, малые нервные волокна, конфокальная микроскопия роговицы, альфа-липоевая кислота.

Для цитирования: Бреговская А.В., Бабенко А.Ю., Гринева Е.В. Ранняя диагностика диабетической полинейропатии и применение альфа-липоевой кислоты для профилактики ее прогрессирования // РМЖ. 2018. № 1 (I). С. 41–46.

ABSTRACT

Early diagnosis of diabetic polyneuropathy and the use of alpha-lipoic acid to prevent its progression

A. V. Bregovskaya, A. Yu. Babenko, E. V. Grineva

National Medical Research Center named after V.A. Almazov, St. Petersburg

The literature review is devoted to the issues of early diagnosis of diabetic neuropathy (DN), as well as the possibilities of preventing its progression. DN is one of the most common complications of diabetes mellitus (DM), and it is a pathogenetic factor in the development of the diabetic foot syndrome, which determines the need not only for its diagnosis at preclinical stages, but also for measures to reduce the progression rate. Due to the lack of objective non-invasive methods for assessing the damage of small nerve fibers in the early stages, it is necessary to look for new diagnostic methods, such as corneal confocal microscopy (CMR), which not only makes it possible to assess the degree of damage to the corneal nerves, but also to provide new information about the possibilities of pathogenetic therapy of DN at pre-clinical stages. Currently, the DN therapy is based on the compensation of DM with the minimization of the variability of glycemia during the day, the correction of other complications of diabetes and concomitant diseases, anticonvulsants, antidepressants and opioid analgesics therapy when developing painful forms of DN, as well as pathogenetic therapy aimed at reducing the of the lesion nerve fibers progression. Numerous sources indicate the prescribing of alpha-lipoic acid (ALA) preparations as an effective and safe pathogenetic therapy within the framework of complex DN treatment. The increase in the efficiency of ALA against the background of strict glycaemic control is shown, as well as optimal control of cardiovascular complication risks.

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, early diagnosis, small nerve fibres, corneal confocal microscopy, alpha lipoic acid.

For citation: Bregovskaya A.V., Babenko A.Yu., Grineva E.V. Early diagnosis of diabetic polyneuropathy and the use of alpha-lipoic acid to prevent its progression // RMJ. 2018. № 1 (I). P. 41–46.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, число больных сахарным диабетом (СД) в мире достигло 422 млн человек [1]. С учетом отсутствия действенных превентивных мер перед специалистами стоит важная задача не только адекватной коррекции гликемии, но и предотвращения развития осложнений, а также их

лечения. Наряду с другими осложнениями СД структурные и функциональные изменения нервной системы (НС) играют роль фактора, лимитирующего качество и продолжительность жизни больных СД [2]. Диабетическая нейропатия (ДН) — патогенетически связанное с СД сочетание синдромов поражения НС, классифицируемое в зависимости от преимущественного вовлечения в процесс спинномозго-

вых нервов (дистальная или периферическая ДН) и/или вегетативной НС (висцеральная или автономная ДН) при исключении других причин их поражения [3]. ДН является одним из самых распространенных осложнений СД и диагностируется у примерно 50% пациентов [4]. Кроме того, до 50% не только сенсомоторной, но и автономной ДН может протекать бессимптомно [5]. Основным фактором риска развития ДН является декомпенсация СД. В ходе исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial – исследование по контролю диабета и его осложнений) было продемонстрировано, что достижение компенсации СД с начала заболевания снижает риск развития ДН на 69%, а обеспечение компенсации СД на любом этапе заболевания – на 57% [6]. Исходя из данных многочисленных исследований, можно говорить о наличии признаков ДН уже в дебюте СД у 3,5–6,1% больных, через 5 лет после манифестации заболевания они регистрируются примерно у 12,5–14,5% больных, через 10 лет – у 20–25%, а через 25 лет – у 55–65% [7–13]. С учетом столь высокой распространенности ДН, ее роли в жизненном прогнозе, отсутствия неинвазивной объективной оценки степени развития ДН на ранних стадиях эффективные способы раннего выявления и лечения ДН имеют важное медицинское, социальное и экономическое значение, что относит поиск новых методов своевременной диагностики и лечения ДН к разряду одной из самых актуальных проблем современной эндокринологии [14].

ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Различные признаки неврологических поражений со значительным постоянством сопутствуют СД. Однако не всегда выявляемые при этом заболевании симптомы поражения того или иного отдела нервной системы связаны с ним патогенетически, а следовательно, не всегда они могут быть отнесены к клинической картине ДН. Таким образом, можно говорить о наличии ДН при исключении всех других возможных причин ее развития: метаболические (гипотиреоз, заболевания почек), системные заболевания (васкулиты, парапротеинемии, амилоидоз), инфекционные (ВИЧ, гепатит В, болезнь Лайма и пр.), алиментарные (В₁₂, токоферол, тиамин, пиридоксин), пагубное влияние окружающей среды (органофосфаты, акриламид), лекарства и токсичные вещества (амиодарон, колхицин, алкоголь, платина, ртуть, мышьяк) и др. [5].

В настоящее время основными методами диагностики сенсомоторной ДН являются оценка субъективных клинических симптомов, неврологическое обследование (объективные признаки повреждения периферических нервов – чувствительные, двигательные, вегетативные), количественное сенсорное тестирование, проведение электрофизиологических исследований (электронейромиография). Для объективизации 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) [5]. Общим недостатком указанных шкал является не только субъективность ощущений пациентов, но и тот факт, что подобные опросники не учитывают уменьшение субъективных ощущений, которое может свидетельствовать не только об улучшении состояния периферических нервов, но и о гибели нервных волокон, что дает

повод говорить о неоднозначности трактовки результатов.

Поражение малых нервных волокон является одним из самых ранних проявлений ДН. В частности, при сенсомоторной форме ДН признаками поражения малых нервных волокон являются боль и парестезии. Вовлечение в патологический процесс крупных нервных волокон может вызывать онемение и снижение чувствительности. Для выявления вышеуказанных симптомов используют следующие тесты: функция малых нервных волокон оценивается с помощью показателей температурной и болевой чувствительности, больших нервных волокон – вибрационной чувствительности, а также путем исследования порога защитной чувствительности с применением 10-граммового монофиламента Semmes – Weinstein [15]. Необходимо учитывать, что восприятие 10 г монофиламента при ДН нарушается достаточно поздно, поэтому этот тест применяется не для обнаружения нейропатии на ранних стадиях, а скорее для выявления больных с высоким риском трофических язв: нечувствительность к прикосновению этого монофиламента считается эквивалентом отсутствия болевой чувствительности [13, 16, 17]. Перечисленные выше тесты позволяют быстро выявить признаки ДН, однако их недостатками также являются субъективность, зависимость от внимания, мотивации пациента, антропометрических переменных (возраст, пол, масса тела, курение, употребление алкоголя), что не позволяет говорить о полной достоверности этих методов [14].

«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 [18]. Также 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 того факта, что данные биопсии нерва патогномоничны лишь при высокоспецифических заболеваниях, таких как саркоидоз, метакроматическая лейкоцисторфия, амилоидоз, лепра, токсические и наследственные нейропатии, а при остальных нервно-мышечных заболеваниях (т. е. в большинстве случаев) изменения при биопсии нерва весьма неспецифичны, ее диагностическая ценность ограничена [16].

Нельзя не отметить, что все тесты, направленные на диагностику ДН, выявляют поражение толстых нервных волокон, тогда как по данным исследований, которые проводились у пациентов, имеющих минимальные проявления нейропатии, именно тонкие нервные волокна первыми подвергались повреждению и, впоследствии, восстановлению в процессе лечения [14]. Поэтому для ранней диагностики ДН важны методы, позволяющие выявить повреждение малых нервных волокон. В роговице плотность нервных окончаний – самая высокая в человеческом организме. Если сравнить ее с их плотностью в коже, то можно отметить, что в 1 мм² кожи содержится около 200 нервных окончаний, например, болевых рецепторов, а в роговице их свыше 7000, что говорит о ее высочайшей чувствительности (в 300–600 раз чувствительнее кожи) [14, 19]. При этом для исследования роговицы не требуется забор образцов, она доступна для визуального осмотра.

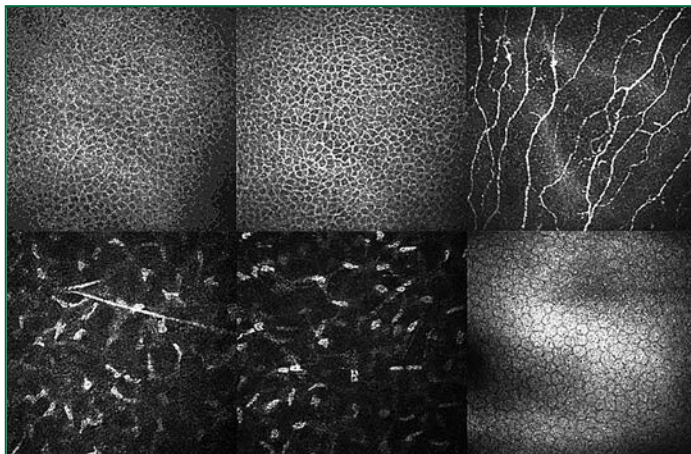


Рис. 1. Конфокальная микроскопия роговицы (собственные данные, неопубликованные)

В последние годы все большее распространение получает конфокальная микроскопия роговицы (КМР) как быстрый и неинвазивный метод, позволяющий оценить малые нервные волокна (роговичные нервы), поражение которых коррелирует со стадией и степенью поражения периферических нервов при СД.

КМР — методика, позволяющая изучить роговицу на клеточном уровне, обеспечивая визуализацию, сравнимую с гистологическим исследованием *ex vivo* [20–22]. В результате послойного конфокального лазерного сканирования получается серия срезов роговицы, что позволяет четко видеть клеточную структуру роговицы, ее патологические изменения, подсчитывать количество и плотность не только эпителиальных и эндотелиальных клеток, но и роговичных нервов, а также проводить точную пахиметрию и гистологию *in vivo* на различной глубине [23, 24] (рис. 1). В качестве критериев оценки нервных волокон используют такие показатели, как плотность, ширина, рефлективность, ориентация, ветвление. В норме можно увидеть длинные, параллельно идущие тяжи или пучки нервов, ход которых прослеживается на всем протяжении поля зрения [25]. Кроме того, выделяют еще один параметр повреждения нервных волокон — извитость нервных волокон, которая прогрессивно нарастает с увеличением тяжести ДН, однако корреляция этого параметра с возрастом, длительностью и степенью компенсации СД отсутствует [14, 26]. Пример подобного субэпителиального нервного сплетения роговицы можно увидеть на рисунке 2.

В связи с актуальностью проблемы поиска доклинических методов диагностики ДН в последние годы было проведено множество исследований по КМР у пациентов с СД. В одной из работ было указано, что у пациента с дистрофией роговицы, возникшей на фоне нарушения ее иннервации по причине наследственной сенсомоторной ДН, биопсия икроножного нерва показала повреждение малых немиелинизированных волокон. Это подтверждает связь между типом нервных волокон и степенью их повреждения в периферических нервах и роговице [14]. Также в исследовании, проводившемся группой ученых из Университета Хельсинки и Амстердама, показана возможность раннего выявления ДН у пациентов с СД 1-го типа с помощью КМР по таким признакам, как снижение плотности нервных волокон, предшествовавшее снижению чувствительности роговицы, истончение не только собственно нервных волокон, но и уменьшение толщины всего суббазального нервного

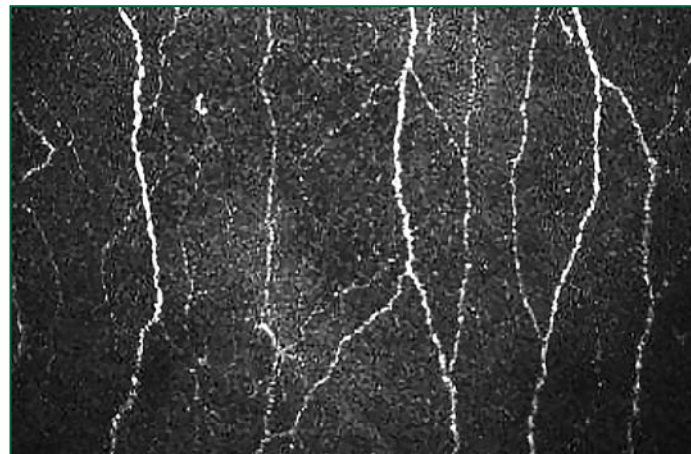


Рис. 2. Суббазальное нервное сплетение роговицы (собственные данные, неопубликованные)

сплетения. В свою очередь сокращение нейротрофических стимулов при тяжелой ДН может вызвать истончение поверхностного эпителия, что нередко приводит к возникновению рецидивирующих эрозий роговицы [27].

Аналогичное независимое исследование профессора Университета и Центра эндокринологии в Манчестере R. A. Malik, эксперта в области изучения ДН, выявило прямую зависимость структурных изменений роговичных нервов и тяжести клинических проявлений периферической ДН. По результатам исследования было выявлено уменьшение всех исследуемых параметров по сравнению с контрольной группой (рис. 3). Причем чем тяжелее была дистальная ДН, тем наблюдался более выраженный дефицит количества, толщины, длины, извитости, плотности роговичных нервов. Нельзя не обратить внимание на чувствительность КМР, т. е. возможность обнаружения повреждения нервов субэпителиального сплетения роговицы раньше, чем развивались тяжелые и необратимые симптомы дистальной ДН [28].

Также существует работа, проведенная известными диабетологами A. Boulton и S. Tesfaye, которые сравнили эффективность биопсии кожи и КМР как в выявлении, так и в оценке прогрессирования ДН. В ходе исследования было показано, что при выполнении биопсии кожи выявлялись такие изменения, как уменьшение плотности внутрикожных нервных волокон, плотности и длины их ветвей,

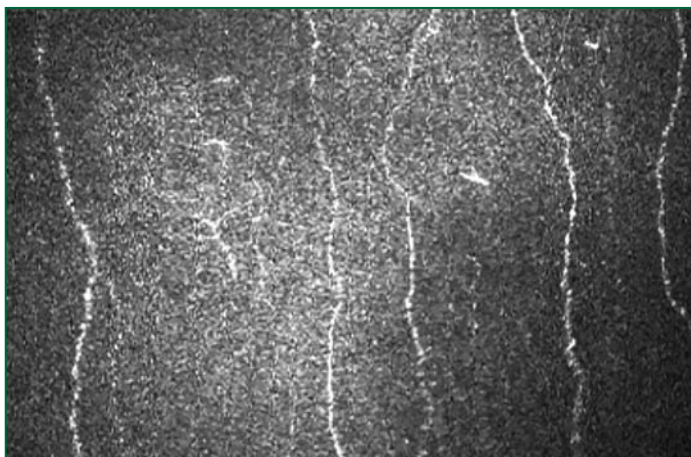


Рис. 3. Суббазальное нервное сплетение роговицы у пациента с диабетической нейропатией (собственные данные, неопубликованные)

усугубляющиеся с увеличением тяжести ДН. Результаты КМР показали аналогичные изменения. Учитывая вышеописанное, можно заключить, что оба метода позволяют с точностью оценивать повреждение малых нервных волокон у пациентов с СД, однако неоспоримыми преимуществами КМР являются ее неинвазивность, быстрота и простота выполнения [29]. Еще одним немаловажным параметром данного исследования является возможность его неоднократного повторения, что крайне необходимо не только при проведении научных исследований, но и в клинической практике для оценки динамики морфологических изменений [30].

Ранняя диагностика необходима в случае не только периферической ДН, но и автономной. Тщательный физикальный осмотр пациентов, а также вдумчивый сбор жалоб лежат в основе успешной диагностики автономной ДН. Актуальность своевременного выявления признаков нарушения автономной регуляции подчеркивает тот факт, что улучшение метаболического контроля позволяет замедлить прогрессирование заболевания и даже привести к регрессу его симптомов [31, 32]. Наиболее грозной формой автономной ДН, которой уделяется максимальное внимание, является кардиоваскулярная (КАН). С момента появления первых клинических признаков нарушения автономной иннервации сердца у пациентов с СД ожидаемая смертность в течение 5–6 лет может достигать 56% [33]. Кроме того, диагностику затрудняет бессимптомность течения данной формы ДН на ранних стадиях. В настоящее время в основе диагностики лежат функциональные нагрузочные пробы [31, 34]. Однако отсутствие четкого алгоритма интерпретации этой совокупности функциональных тестов, невозможность однозначной оценки результатов некоторых из них (вследствие их полиэтиологичности) лишают эти рекомендации определенности [35].

В последние годы появляется все больше работ по применению КМР для диагностики повреждения малых нервных волокон у пациентов с автономной ДН [36]. Так, существуют данные о выявлении значительного снижения плотности роговичных нервов, а также увеличения извилистости нервных волокон роговицы у пациентов с автономной ДН. Кроме того, обращают на себя внимание указания корреляции тяжести автономной ДН с повреждением нервов роговицы ($p < 0,001$) [37]. Также группой ученых под руководством R. A. Malik было показано, что повреждение роговичных нервов может наблюдаться на субклинических стадиях автономной ДН, что говорит о КМР как о высокочувствительном и специфическом методе диагностики автономной ДН. Эти данные подтверждаются в исследованиях нервов роговицы у пациентов с кардиоваскулярной автономной ДН, у пациентов с СД 1-го типа [38, 39]. Также выявлена взаимосвязь состояния нервов роговицы с судомоторной функцией у пациентов, страдающих СД 2-го типа [40].

На сегодняшний день также существуют данные о положительной динамике количества нервных волокон на фоне строгого контроля гликемии в течение 24 мес. и в течение 6 мес. после трансплантации поджелудочной железы у пациентов с СД 1-го типа, что позволяет говорить о возможности использования КМР для оценки эффективности различных методов лечения ДН в клинических исследованиях, т. к. КМР является методом быстрым, неинвазивным, легко повторяющимся и позволяющим получить точную количественную оценку нервных волокон [41].

Применение таких новых методов, как КМР, для диагностики ДН может уменьшить необходимость в использовании более инвазивных, дорогостоящих и трудоемких тестов. Несмотря на продолжающийся и по сей день поиск новых маркеров поражения роговицы с расширением диагностических возможностей КМР, исследование нервов роговицы уже внесли значительный вклад в развитие здравоохранения, приближая нас к полному пониманию структуры роговицы, ее патологических состояний и послеоперационных изменений. КМР стала еще одним шагом к детализации, точности обследования, обладающего высокой чувствительностью и легко повторяющегося для оценки изменений в динамике [23, 42].

ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Абсолютное большинство литературных источников сходятся во мнении о компенсации СД как приоритетном методе лечения и профилактики всех осложнений СД. Исследование DCCT показало положительную динамику неврологического статуса на фоне стабильного гликемического контроля, а на этапе продленного наблюдения пациентов [43], участвовавших в этом исследовании, было показано, что предшествующий продолжительный адекватный гликемический контроль достоверно улучшал отдаленный прогноз, существенно замедляя и профилируя развитие полинейропатии и других поздних осложнений диабета. Стоит обратить внимание на то, что не только достижение целевого уровня гликированного гемоглобина, но и стабилизация гликемии по данным непрерывного суточного мониторинга глюкозы крови имеет профилактическое и лечебное значение, т. к. именно вариабельность гликемии непосредственно коррелирует с оксидативным стрессом и является предиктором осложнений СД [44]. По последним данным, компенсация СД снижает частоту возникновения ДН почти на 78% у пациентов с СД 1-го типа, однако у пациентов с СД 2-го типа эти цифры значительно меньше — 9%. Различие между СД 1-го типа и 2-го типа и подчеркивается тем фактом, что у многих пациентов с СД 2-го типа ДН развивается, несмотря на адекватный контроль гликемии. Кроме того, наличие множественных сопутствующих заболеваний, гипогликемии и увеличения веса могло бы смягчить влияние контроля глюкозы в этих исследованиях и способствовать возникновению противоречивых результатов. Несмотря на это, Американская диабетологическая ассоциация настоятельно рекомендует достижение оптимального контроля уровня глюкозы крови у пациентов с СД 2-го типа, а также коррекцию образа жизни не только у лиц, уже страдающих СД, но и при наличии предиабета или метаболического синдрома (класс доказательности В), а также компенсацию и профилактику коморбидной патологии [5].

Еще одним немаловажным аспектом профилактики и лечения осложнений ДН является подиатрический уход, включающий в себя ежедневный осмотр пациентом своих стоп на наличие сухости кожных покровов, трещин, натоптышей, ранних признаков инфекции между пальцами ног и вокруг ногтей. Кроме того, необходим регулярный (минимум 1 раз в год) врачебный осмотр с обучением пациентов правильному уходу за ногами, включая выбор обуви, уход за кожей и ногтями. Подобные меры обязательны для пациентов с сенсорным дефицитом [44].

В повседневной клинической практике адекватная и продолжительная компенсация углеводного обмена до-

стигается у относительно небольшого числа пациентов, что способствует поиску фармакологической коррекции различных звеньев патогенеза и назначению лекарственных препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза ДН. В частности, данное утверждение касается болевой формы ДН. В настоящее время нет убедительных доказательств корреляции между возникновением нейропатической боли и степенью гликемического контроля или изменениями образа жизни, поэтому медикаментозная симптоматическая обезболивающая терапия является средством выбора [34]. Препаратами первой линии для купирования нейропатической боли являются прегабалин и дулоксетин (класс доказательности А) [5, 34]. У пациентов с отягощенным социально-экономическим анамнезом, риском межлекарственного взаимодействия или значимой сопутствующей патологией, исключающей прием вышеуказанных препаратов, на старте терапии может использоваться габапентин (класс доказательности В). Трициклические антидепрессанты также могут рассматриваться в качестве средств борьбы с нейропатической болью (класс доказательности В). Применение опиоидных анальгетиков, включая тапентадол или трамадол, нежелательно в качестве препаратов первой и второй линии для лечения болевой формы ДН в связи с рисками развития зависимости (класс доказательности Е) [5].

Важным компонентом в лечении ДН является патогенетическая терапия — терапия препаратами альфа-липоевой кислоты (АЛК). В настоящее время существует достаточное количество доказательств, свидетельствующих о том, что оксидативный стресс, вызванный усиленным образованием свободных радикалов и/или дефектами антиоксидантной защиты, играет одну из ведущих ролей в патогенезе ДН. При экспериментальной ДН активность свободных радикалов кислорода в седалищном нерве увеличивается, а лечение АЛК, мощным липофильным антиоксидантом, приводит к профилактике или улучшению вызванных диабетом нейрососудистых и метаболических нарушений в различных органах систем [45]. Фармакодинамические исследования показали, что АЛК благоприятно влияет на сосудистые поражения при ДН, такие как нарушенная микроциркуляция, высокие показатели окислительного стресса и повышенный уровень маркеров дисфункции сосудов, таких как тромбомодулин, ядерный фактор-каппа и альбуминурия. В настоящее время глобальными исследованиями, являющимися основой доказательной базы эффективности АЛК (проведенными на препарате Тиоктацид), являются семь контролируемых рандомизированных клинических испытаний тиоктовой кислоты у пациентов с ДН: АЛК при ДН (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy — ALADIN I–III), Немецкое исследование о влиянии АЛК на симптомы автономной ДН (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie — DEKAN), исследование об эффективности пероральных форм АЛК (Oral Pilot — ORPIL), изучение динамики симптомов ДН на фоне терапии АЛК (Symptomatic Diabetic Neuropathy — SYDNEY I–II), неврологическая оценка эффективности применения АЛК при ДН при нейропатии (Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropathy — NATHAN) [46]. В исследовании ALADIN, результаты которого были опубликованы в 1995 г., были включены 328 больных СД 2-го типа с симптомами периферической ДН. Их произвольно разбили на группы, получавшие терапию препаратом Тиоктацид 600 Т в дозе 100, 600 или 1200 мг или плацебо в режиме

ежедневных внутривенных инфузий в течение 3 нед. В результате было отмечено снижение интенсивности и частоты невропатических симптомов по диагностической шкале общей симптоматики (Total Symptom Score — TSS) после завершения курса терапии при приеме доз 600 и 1200 мг/сут ($p < 0,01$), однако выявлен более высокий риск развития побочных эффектов при приеме АЛК в дозе 1200 мг/сут по сравнению с дозой 600 мг/сут — 32,6% против 18,2%. Эти данные подтверждают, что парентеральное введение препаратов АЛК в дозе 600 мг/сут в течение 3 нед. превосходит плацебо в снижении симптомов ДН, не вызывая серьезных побочных реакций [47]. Доза 100 мг внутривенно показала эффективность на уровне плацебо, что нужно учитывать при назначении препаратов АЛК в низких дозах перорально, т. к. АЛК — это вещество с критичной и низкой биодоступностью (примерно 20–30% для обычных форм препаратов АЛК, однако для формы быстрого высвобождения у препарата Тиоктацид БВ — до 85%) [50].

Еще одним интересным исследованием является DEKAN, в котором проводилась оценка эффективности 4-месячного курса перорального приема 800 мг/сут АЛК на кардиоваскулярную автономную ДН. В ходе исследования было показано улучшение показателей вариабельности сердечного ритма в группе приема активного препарата по сравнению с группой плацебо, кроме того, не было отмечено различий между группами в отношении частоты развития побочных эффектов. Таким образом, можно сделать заключение о возможности использования длительных курсов пероральных форм АЛК для облегчения симптомов автономной кардиоваскулярной ДН [48].

Пероральные формы АЛК (Тиоктацид БВ) также использовались в исследовании ORPIL, где было показано улучшение показателей по шкале TSS на фоне приема 600 мг 3 р./сут в течение 3 нед. без значимого различия частоты возникновения побочных эффектов по сравнению с группой контроля [49]. Данное исследование показало эквивалентность дозы 1800 мг *per os* внутривенной инъекции 600 мг, что немаловажно при невозможности проведения инфузионной терапии.

По данным результатов исследований SYDNEY I и II показано, что терапия АЛК в дозировке 600–1800 мг/сут в течение 5 дней в неделю значительно улучшает симптомы ДН (оценка по шкале TSS) по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$). Отмечается, что предпочтительна доза в 600 мг/сут в связи с повышением рисков развития побочных эффектов при применении АЛК в более высоких дозах, в то время как корреляция доза — эффект отмечено не было [50].

Одним из глобальных исследований в области терапии препаратами АЛК является NATHAN — многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое двухгрупповое, с распределением 1:1, параллельное клиническое исследование с использованием Тиоктацида БВ. В данном исследовании изучались эффективность и безопасность терапии АЛК в течение 4 лет у 460 пациентов с легкой и умеренной ДН. Первичный анализ не показал существенной разницы в динамике проводимости нервов ДН между группой, получавшей препараты АЛК, и группой плацебо ($p = 0,105$). Такие результаты в первую очередь объясняются отсутствием нарастания нервного дефицита в группе, получавшей плацебо (т. е. косвенно свидетельствуют о слишком малом периоде наблюдения). Лучший результат в виде улучшения симптомов и предотвращения прогрессирования ДН после

4-летнего лечения АЛК ($p < 0,05$) наблюдался у пациентов с нормальным ИМТ, артериальным давлением, а также у пациентов, получавших параллельно терапию препаратами групп ингибиторов АПФ. Таким образом, оптимальный контроль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний может способствовать повышению эффективности АЛК у пациентов с более тяжелой стадией заболевания. Кроме того, была отмечена хорошая переносимость, что важно для препарата АЛК, т. к. курсовой прием, как правило, длительный, и подход к выбору препарата должен быть строгим, в т. ч. с позиции безопасности, низкого содержания вспомогательных веществ и наличия доказательной базы [51].

В 2004 г. на основе вышеуказанных исследований был проведен метаанализ, показавший, что лечение АЛК (600 мг/сут в течение 3 нед.) безопасно и значительно улучшает как положительные нейропатические симптомы, так и невропатический дефицит до клинически значимой степени у пациентов с диабетом с симптоматической полинейропатией [52].

Следует иметь в виду, что доказательная база применения АЛК при ДН разработана прежде всего в отношении референтного препарата Тиоктацид в формах для перорального (Тиоктацид БВ) и парентерального (Тиоктацид 600 Т) введения.

В настоящее время существует множество препаратов, содержащих в своем составе АЛК. По данным фармакологического анализа, в настоящее время наибольшая эффективность АЛК при ДН при пероральном приеме достигается при применении формы с быстрым высвобождением, что подтверждено фармакокинетическими исследованиями профиля у референтного (оригинального) препарата [53].

Раствор Тиоктацид 600 Т представляет собой трометамоловую соль тиоктовой кислоты, которая на сегодняшний день признана наиболее щадящей по отношению к стенке сосуда. Кроме того, она единственная прошла все доклинические испытания. Сравнительное изучение трометамоловой и этилендиаминовой солей АЛК, проведенное в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании, показало отличие трометамоловой соли АЛК от этилендиаминовой соли, заключающееся в лучшей переносимости ($p = 0,016$) [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день трудно переоценить социально-экономическую значимость доклинической диагностики, профилактики и лечения ДН. Внедрение КМР как средства оценки малых нервных волокон на ранних стадиях развития ДН в повседневную практику, поиск новых методов обследования лишь подтверждают актуальность данной проблемы. В последние годы все больший упор делается на доказательную медицину. Тем ценнее данные, полученные в отношении препаратов АЛК как средства, эффективного в лечении и профилактике ДН у пациентов с СД и коморбидной патологией и безопасного при долгосрочном применении. Основываясь на данных не только крупных многоцентровых исследований (проведенных на препарате Тиоктацид), но и менее многочисленных испытаний, можно говорить о применении препаратов АЛК как о единственном методе патогенетической терапии с доказанной эффективностью. В настоящее время не существует единого мнения о тактике ведения ДН. Однако, ориентируясь на схемы лечения ДН, применявшиеся в клинических испытаниях, и мнения

экспертов, можно рекомендовать следующую схему терапии препаратом Тиоктацид: не менее 10 внутривенных инфузий трометамоловой соли Тиоктацид 600 Т с дальнейшим переходом на таблетированную форму Тиоктацид БВ по 600 мг 1 р./сут натошак. Следует помнить, что основой успеха терапии является компенсация СД и сопутствующих заболеваний, а также индивидуальный комплексный подход к лечению СД и его осложнений.

Литература

1. Global report on diabetes, 2016 г. [электронный ресурс]. URL: www.who.int/diabetes/global-report (дата обращения: 22.01.2018).
2. Антонова К. В. Диабетическая полинейропатия: возможности патогенетического воздействия // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 19. № 13 (407). С. 816–820 [Antonova K. V. Diabeticheskaya polineuropatiya: vozmozhnosti patogeneticheskogo vozdeystviya // RMJ. 2011. T. 19. № 13 (407). S. 816–820 (in Russian)].
3. 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)].
4. Tesfaye S., Boulton A. J., Dyck P. J. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments // Diabetes Care. 2010. Vol. 33 (10). P. 2285–2293.
5. Pop-Busui R., Boulton A. J. M., Feldman E. L. et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association // Diabetes Care. 2017. Vol. 40 (1). P. 136–154.
6. Albers J. W., Herman W. H., Pop-Busui R. et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study // Diabetes Care. 2010. Vol. 33 (5). P. 1090–1096.
7. Балаболкин М.И., Чернышова Т.Е., Трусов В.В., Гурьева И.В. Диабетическая автономная нейропатия: диагностика, классификация, прогностическое значение, лечение. Ижевск: Экспертиза, 2001. С. 1–35 [Balabolkin M.I. i dr. Diabeticheskaya avtonomnaya neyropatiya: diagnostika, klassifikatsiya, prognosticheskoye znachenie, lecheniye. Izhevsk: Ekspertiza, 2001. S. 1–35 (in Russian)].
8. Галстян Г.Р., Анциферов М.Б. Лечение дистальной диабетической полинейропатии // Русский медицинский журнал. 2000. Т. 4 (105). С. 201–203 [Galstyan G.R., Antsiferov M. B. Lechenie distal'noy diabeticheskoy polineuropatii // RMJ. 2000. T. 4 (105). S. 201–203 (in Russian)].
9. Жукова Л.А., Лебедев Т.Ю., Туламов А.А. Количественная оценка выраженности нейропатии у больных сахарным диабетом, ее профилактика и лечение. М., 2003. С. 24 [Zhukova L.A., Lebedev T. Yu., Tulamov A. A. Kolichestvennaya otsenka vyrazhennosti neyropatii u bol'nyh sakharnym diabetom, eye profilaktika i lecheniye. M., 2003. S. 24 (in Russian)].
10. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина, 2000. С. 45, 139, 150 [Kotov S.V., Kalinin A. P., Rudakova I. G. Diabeticheskaya neyropatiya. M.: Meditsina, 2000. S. 45, 139, 150 (in Russian)].
11. Городецкий В.В. Лечение диабетической полиневропатии и других дистрофических дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболитическими препаратами. Методические рекомендации. М.: Медпрактика-М, 2004. С. 36 [Gorodetskiy V.V. Lecheniye diabeticheskoy polineuropatii i drugikh distroficheskikh degenerativnykh i vospalitelnykh zabolevaniy perifericheskoy nervnoy sistemy metabolicheskimi preparatami. Metodicheskiye rekomendatsii. M.: Medpraktika-M, 2004. S. 36 (in Russian)].
12. Стрোকв И.А., Аметов С.А., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической невропатии // Русский медицинский журнал. 1998. Т. 6. № 12. С. 787–801 [Strokov I.A., Ametov S. A., Kozlova N. A., Galeev I. V. Klinika diabeticheskoy neyropatii // Russkiy meditsinskiy zhurnal. 1998. T.6. № 12. С. 787–801 (in Russian)].
13. Kempner P. Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy / Ed. by P. Kemple. Budapest: Springer. 2002. P. 208 p.
14. Красавина М.И., Астахов Ю.С., Шадрин Ф.Е. Может ли конфокальная микроскопия роговицы оценить повреждение нервных волокон у пациентов с диабетической полинейропатией? // Офтальмологические ведомости. 2012. Т. 5. № 3. С. 61–68 [Krasavina M.I., Astakhov Yu.S., Shadrin F.E. Mozhet li konfokal'naya mikroskopiya rogovitsy otsenit' povrezhdeniye nervnykh volokon u patsiyentov s diabeticheskoy polineuropatiyey? // Oftal'mologicheskiye vedomosti. 2012. T. 5. № 3. S. 61–68 (in Russian)].
15. Bakris G., Blonde L., Andrew J.M. et al. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes – 2017 // Diabetes Care. Ed. by Matthew C. Riddle. 2017. Vol. 40 (1). P. 93.
16. Бреговский В.Б., Зайцев А.А., Залевская А.Г., Карпов О.И. Поражения нижних конечностей при сахарном диабете. СПб.: ДИЛЯ, 2004. 272 с. [Bregovskiy V.B., Zaytsev A. A., Zalevskaya A. G., Karpov O. I. Porazheniya nizhnikh konechnostey pri sakharnom diabete. SPb.: Dilya, 2004. 272 s. (in Russian)].
17. Dyck P. J. Textbook of Diabetic Neuropathy // Gries F. A. E., Low P. A., Ziegler D., Eds. – Stuttgart: Thieme, 2003. P. 170–175.

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



VIII

(XXV) ВСЕРОССИЙСКИЙ ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – ПАНДЕМИЯ XXI ВЕКА»

ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ: 28 февраля – 3 марта 2018 года

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: г. Москва, Ленинский проспект,
дом 32 А, Здание Президиума Российской академии наук

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ: до 29 января 2018 года

ПРИЁМ ТЕЗИСОВ: до 15 января 2018 года

ОРГАНИЗАТОРЫ: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Конгресс – это уникальная информационно-коммуникационная площадка для обсуждения новых перспективных научных проектов, ориентированных на фундаментальные исследования, и реализации мультидисциплинарного подхода в лечении пациентов с сахарным диабетом и его осложнениями.

Приоритетами при формировании научной программы Конгресса является персонализация диагностической и лечебной тактики, выбор оптимальных методов лечения на основе принципов доказательной медицины, с учетом актуальных потребностей современной клинической практики и междисциплинарного взаимодействия врачей разных специальностей, а также анализа данных об изменении качества жизни в процессе лечения. Особое внимание уделяется реализации научно-образовательных тематических мероприятий, основанных на предложениях и просьбах региональных специалистов.

В рамках Конгресса состоится заседание профильной комиссии по эндокринологии при Экспертном совете Министерства здравоохранения Российской Федерации, где будут рассмотрены вопросы организации диабетологической службы, подготовки кадров, рассмотрение проектов клинических рекомендаций и конкретных задач по улучшению ранней диагностики сахарного диабета и его осложнений, повышению эффективности лечения в целом и вопрос доступности оказания специализированной диабетологической помощи населению регионов Российской Федерации.

Формат организации включает проведение пленарных лекций, научных заседаний и симпозиумов, круглых столов, научно-практических школ с разбором клинических случаев и мастер - классов, ведущих отечественных и зарубежных экспертов, демонстрации новейших информационных технологий, вставку ведущих фирм, выпускающих продукцию медицинского назначения.

Конгресс представляет интерес для врачей в области эндокринологии и детской эндокринологии, кардиологии и терапии, бариатрии, генетики и геронтологии, педиатрии и репродуктологии, травматологии и ортопедии, ревматологии, нефрологии, хирургии.

Программа аккредитована в соответствии с требованиями НМО Минздрава России. Слушатели получают Свидетельства НМО установленного образца с указанием индивидуального кода подтверждения.

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ:

1. Эпидемиология и Федеральный Регистр сахарного диабета и его осложнений;
2. Современная стратегия диагностики, лечения, профилактики сахарного диабета и его осложнений. Стандартные и инновационные методы контроля гликемии. Командный подход к лечению и профилактике острых и хронических осложнений сахарного диабета;
3. Сахарный диабет у детей и подростков;
4. Помповая инсулинотерапия и непрерывный мониторинг глюкозы. Помповая терапия у детей в РФ: возможности, достижения, проблемы, перспективы. Дистанционное наблюдение детей с сахарным диабетом 1 типа: региональный опыт;
5. Специализированная медицинская помощь детям и подросткам с сахарным диабетом в Российской Федерации. Структурированные программы обучения;
6. Сердечно-сосудистые риски: эффективность и безопасность сахароснижающей терапии у больных с сахарным диабетом. Эндоваскулярные технологии в диагностике и лечении сосудистых осложнений у больных с сахарным диабетом. Эндоваскулярные вмешательства на периферических артериях, принципы сахароснижающей и кардиотропной терапии у больных в периоперационном периоде, выбор тактики обследования и лечения больных;
7. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа и коморбидной патологией почек с сопутствующей соматической патологией;
8. Инновационные высокотехнологичные методы диагностики и лечения микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета;
9. Рассмотрение и обсуждение проектов национальных клинических рекомендаций;
10. Молекулярно-генетические технологии - как основа персонализированной диабетологии.
11. Фундаментальная диабетология: патогенез сахарного диабета и его осложнений, клеточные технологии в диабетологии;
12. Инновационные технологии диагностики и лечения хирургической инфекции у больных с сахарным диабетом в практическом здравоохранении. Оптимизация протоколов терапевтического ведения пациентов с сахарным диабетом и гнойно-некротическими поражениями;
13. Морфологические и иммунологические особенности течения раневого процесса у пациентов с сахарным диабетом. Персонализированный подход к выбору перевязочных материалов для лечения хронических ран у пациентов с сахарным диабетом;
14. Современные алгоритмы лечения сахарного диабета;
15. Вопросы диагностики и междисциплинарные подходы в лечении осложнений сахарного диабета:
 - диабетическая ретинопатия;
 - диабетическая нефропатия;
 - артериальная гипертензия и сердечно-сосудистые осложнения;
 - диабетическая нейропатия и нейроостеоартропатия;
 - синдром диабетической стопы;
 - острые осложнения сахарного диабета;
16. Ожирение и метаболический синдром. Распространенность ожирения и сахарного диабета 2 типа в РФ и мире. Бариатрические методы в лечении сахарного диабета 2 типа и ожирения;
17. Профилактика сахарного диабета и его осложнений. Своевременное выявление, проблемы диагностики, лечения, профилактика осложнений. Компенсация и самоконтроль.
18. Иммунология и иммуногенетика сахарного диабета;
19. Ремиссия сахарного диабета: инкретиновые гормоны и их роль в развитии и ремиссии диабета и её зависимость от способа введения экзогенных гормонов;
20. Репродуктивное здоровье и сахарный диабет. Сахарный диабет и беременность. Гестационный сахарный диабет;
21. Климактерий у больных с нарушением углеводного обмена и с сахарным диабетом. Сохранение качества жизни пациенток.
22. Программы обучения больных с сахарным диабетом. Проблемы гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом; Информационные технологии и мониторинг больных с сахарным диабетом; трансляционные методы обучения самоконтролю и в контроле СД;
23. Сочетанная эндокринная и репродуктивная патология и особенности соматических заболеваний у пациентов с сахарным диабетом;
24. Нарушения кальций-фосфорного обмена у больных с сахарным диабетом;
25. Сахарный диабет и онкология;
26. Редкие формы сахарного диабета, синдромальный (вторичный сахарный диабет);
27. Амбулаторно-поликлинический этап медицинской реабилитации в современной диабетологии и детской диабетологии.
28. Вопросы модернизации и оптимизации диабетологической службы в Российской Федерации. Пути повышения качества оказания специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом в рамках концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ:

WWW.RAE-ORG.RU

Подходы доказательной медицины при разработке и регистрации фармакологических препаратов для лечения сахарного диабета

Д.м.н. А.Ю. Бабенко¹, к.м.н. Р.В. Драй², д.м.н. Т.Л. Каронова¹, к.м.н. И.Е. Макаренко²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² Группа компаний «Герофарм», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Разработка и регистрация лекарственного препарата должны следовать принципам доказательной медицины на всех этапах фармацевтической и клинической разработки. Эти принципы поддерживаются как на научном, так и на регуляторном уровне с целью выведения на рынок препаратов с доказанными эффективностью и безопасностью. С введением в 2010 г. Федерального закона № 61-ФЗ ужесточились требования к представлению доказательной базы лекарственного препарата. Начиная с 6 мая 2017 г. введены единые правила разработки и регистрации препаратов в рамках Евразийского экономического союза, которые представляют собой адаптацию правил Европейского союза. Это, с одной стороны, требует от производителя лекарственных средств придерживаться жестких правил по проведению доклинических и клинических исследований, с другой – существенно увеличивает гарантии выведения качественных препаратов на отечественный рынок.

Существуют разные подходы к проведению клинических исследований оригинальных и воспроизведенных лекарственных препаратов. В статье описываются особенности программ исследований оригинальных препаратов для лечения сахарного диабета на основе небольших молекул и биологических препаратов, а также дженериков и биосимиляров.

Ключевые слова: сахарный диабет, дженерики, биосимиляры, клинические исследования, доказательная медицина.

Для цитирования: Бабенко А.Ю., Драй Р.В., Каронова Т.Л., Макаренко И.Е. Подходы доказательной медицины при разработке и регистрации фармакологических препаратов для лечения сахарного диабета // PMJ. 2018. № 1 (I). С. 48–54.

ABSTRACT

Evidence-based approaches for development and marketing authorization of diabetes drugs

A.Yu. Babenko¹, R.V. Dry², T.L. Karonova¹, I.E. Makarenko²

¹ National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, St. Petersburg, Russia

² GC «Geropharm», St. Petersburg, Russia

The development and marketing authorization of a medicinal product must follow the principles of evidence-based medicine at all stages of pharmaceutical and clinical development. These principles are supported both at the scientific and regulatory level in order to bring to the market drugs with proven effectiveness and safety. The introduction of the Federal Law No. 61-FZ in 2010 tightened the requirements for providing the drug evidence base. Since May 6, 2017, the Eurasian Economic Union has introduced the unified rules for the development and marketing authorization of drugs, as an adaptation of the rules of the European Union. This, on the one hand, imposes strict rules on the manufacturer concerning preclinical and clinical trials of medicines, and on the other hand, it substantially increases the guarantees of introducing high-quality drugs to the domestic market.

There are different approaches to conducting clinical trials of original and generic drugs. The article describes the features of research programs of original diabetes drugs based on small molecules and biological preparations, as well as generics and biosimilars.

Key words: diabetes mellitus, generics, biosimilars, clinical trials, evidence-based medicine.

For citation: Babenko A.Yu., Dry R.V., Karonova T.L., Makarenko I.E. Evidence-based approaches for development and marketing authorization of diabetes drugs // RMJ. 2018. № 1 (I). P. 48–54.

ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях развития фармацевтических препаратов, когда врачу предлагается широкий выбор лекарственных средств для лечения того или иного вида патологии, особенно важно делать выбор в пользу лекарства с доказанными эффективностью и безопасностью. Это заложено в принципах доказательной медицины, основой которых является последовательный научный подход на всех

уровнях разработки лекарственного препарата, включая предрегистрационный этап и этап экспертизы.

Основой предрегистрационного этапа исследований служат изучение физико-химических свойств и активности препарата в отношении этиологических, патогенетических механизмов заболевания, изучение лиганд-рецепторного взаимодействия *in vitro*, исследование лекарственного средства на моделях животных. Завершающим этапом яв-

ляются клинические исследования (КИ) на здоровых добровольцах и больных людях [1, 2]. При этом именно проведение КИ позволяет наиболее достоверно оценить прогнозируемую эффективность работы лекарственного препарата у больных и безопасность его применения.

Основой экспертизы доказанности эффективности и безопасности лекарственного препарата является экспертиза «польза – риск» [3, 4]. На основании всех проведенных *in vitro* и *in vivo* исследований, а также КИ на здоровых добровольцах и пациентах делается вывод о том, не превышает ли риск возникновения нежелательных реакций от использования препарата при каждом показании в инструкции по медицинскому применению (ИМП) пользу. Если риск превышает пользу или это невозможно оценить, такой препарат не будет одобрен Минздравом для регистрации в качестве лекарственного средства. Разработчику будет возвращено досье на доработку препарата с рекомендациями расширить доказательную базу за счет проведения дополнительных тестов, доклинических исследований или КИ.

Такой подход в Российской Федерации был введен Федеральным законом № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Впервые на законодательном уровне введены понятия *качества лекарственного средства* (соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи либо – в случае ее отсутствия – нормативной документации или нормативного документа), *безопасности лекарственного средства* (характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью) и *эффективности лекарственного препарата* (характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности). Также одним из требований законодательства стало обязательное проведение КИ или его части, если это международное многоцентровое КИ, на территории РФ с участием отечественных клинических центров [5]. Это заложило основу развития фармацевтической отрасли в РФ в соответствии с принципами доказательной медицины, что позволит практикующим врачам-клиницистам делать выбор в пользу лучших препаратов.

Одним из существенных прорывов в области доказательной медицины в РФ стали разработка и принятие пакета документов, регулирующих изучение и регистрацию фармацевтических препаратов Евразийской экономической комиссией (ЕАЭК) [6]. Основой рекомендаций, принятых ЕАЭК, служат принципы Международной конференции по гармонизации технических требований регистрации фармацевтических препаратов (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)) и нормативные документы Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency (EMA)). В первый пакет документов, утвержденный 3 ноября 2016 г., вошли Правила надлежащей клинической практики (с интегрированными требованиями к структуре и содержанию отчета о КИ, периодическому отчету по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата и др.), Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов (с интегрированными требованиями к фармакодинамическим исследованиям в рамках изучения биоэквивалентности и др.), Правила о надлежащей практике

фармаконадзора, Правила проведения исследований биологических лекарственных средств и другие документы. Официально нормативная база регулирования обращения лекарств в РФ была ратифицирована 6 мая 2017 г. При этом был предусмотрен переходный период, обеспечивающий переход от национального регулирования (ФЗ № 61-ФЗ) к единому регулированию стран ЕАЭС. Так, до 31 декабря 2020 г. фармпроизводитель имеет право выбрать, по каким правилам (национальным или единым) будет осуществляться регистрация препаратов. Однако все препараты, которые были или будут зарегистрированы по национальным правилам до 31 декабря 2020 г., должны пройти перерегистрацию по правилам единого рынка до 31 декабря 2025 г. Этим заложена прочная основа, обеспечивающая как выведение эффективных и безопасных лекарств в будущем, так и санацию фармацевтического рынка, удаление с него препаратов, эффективность и безопасность которых не полностью изучены.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОРИГИНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Оригинальный (референтный) лекарственный препарат – это лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и КИ (ФЗ № 61-ФЗ). При этом часть КИ должны пройти на территории РФ. Такой подход позволяет отечественному регуляторному органу следить за качеством проводимых регистрационных КИ и не выпустить на рынок препараты, изучение эффективности и безопасности которых проводилось в странах с менее строгими регуляторными требованиями.

Программа КИ оригинальных препаратов зависит от многих факторов, в т. ч. от предполагаемого механизма действия, показаний, нежелательных реакций и др. Но в целом подход должен включать в себя следующие шаги [1]:

1. Изучение фармакологических свойств у человека (часто этот этап называют I фазой):
 - a. Оценка переносимости, в т. ч. исследования переносимости различных доз.
 - b. Оценка метаболизма лекарственного средства и лекарственных взаимодействий: определение/описание фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД), в т. ч. исследование ФК и/или ФД при однократном и многократном введении.
 - c. Оценка активности, в т. ч. исследование лекарственных взаимодействий.
2. Поисковые терапевтические (II фаза):
 - a. Поисковое применение по целевому показанию.
 - b. Подбор дозы для последующих исследований.
 - c. Получение исходных данных для подбора дизайна, конечных точек и методологии подтверждающих исследований.
3. Подтверждающие терапевтические (исследования III фазы):
 - a. Подтверждение/доказательство эффективности.
 - b. Установление профиля безопасности.
 - c. Получение необходимых данных для оценки отношения пользы к риску в целях обоснования регистрации.
 - d. Установление зависимости «доза – эффект».

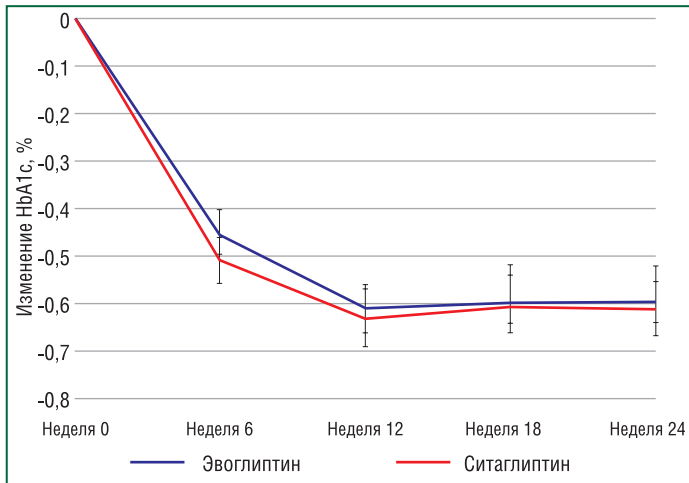


Рис. 1. Изменение HbA1c на фоне лечения ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (среднее \pm станд. ошибка)

Проведение каждой фазы КИ в соответствии с современными научными взглядами и регуляторными требованиями требует огромных инвестиций времени, финансов и человеческих ресурсов. В исследовании принимает участие группа *медицинских научных экспертов*, которые разрабатывают программу и протокол КИ, следят за его проведением с научной точки зрения. Группа *клинических операций* во главе с проектным менеджером непосредственно занимается подбором и управлением центрами КИ. Менеджеры по управлению данными (Data management) формируют клиническую базу данных (БД), куда стекается вся информация из центров, осуществляют чистку БД и передают ее группе *биостатистиков*, которые проводят статистический анализ для медицинских научных экспертов. При этом используются самые современные материалы, оборудование и программное обеспечение, целью которых является обеспечение целостности получаемых данных и невозможности осуществить коррекцию (подделку) на любом этапе получения.

Результатом программы КИ является формирование регистрационного досье с последующей подачей в регуляторные

органы для получения регистрационного удостоверения (РУ).

Так, для выведения препарата эвоглиптин (новый препарат класса ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа) на международный рынок было проведено 8 КИ [7], в т. ч. 4 КИ I фазы, где были изучены биодоступность, метаболизм, экскреция, межлекарственные взаимодействия с препаратами различных групп, ФК у пациентов с нарушениями функции почек. Были выполнены поисковое исследование II фазы и 2 КИ III фазы, где были изучены эффективность и безопасность в широкой популяции (281 человек), включая российских пациентов. При проведении КИ на территории РФ в трех исследовательских центрах были успешно пройдены международный аудит и одна инспекция Росздравнадзора. Результаты данного КИ показали, что эвоглиптин эффективен в отношении снижения уровня гликированного гемоглобина после перорального применения в дозе 5 мг 1 раз в день в течение 24 нед. Снижение уровня HbA1c составило (в %) $-0,58 \pm 0,70$ от исходного уровня, что было сопоставимо с данными, полученными на фоне терапии уже существующим на рынке и активно применяемым в клинической практике ситаглиптином $-0,61 \pm 0,66$ (рис. 1).

В последние десятилетия наблюдается всплеск в области разработки и регистрации биологических препаратов, в т. ч. для лечения СД. Среди них аналоги инсулина и их смеси, агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), смеси аналогов инсулина с аГПП-1 и др. [8, 9].

Биологические лекарственные препараты – лекарственные препараты, действующее вещество которых произведено или выделено из биологического источника и для определения свойств и качества которых необходима комбинация биологических и физико-химических методов [5]. По сравнению с так называемыми small molecules (низкомолекулярными препаратами) биологические препараты – высокомолекулярные. У них намного более сложное строение, поскольку чаще всего они имеют пептидную, полипептидную или белковую природу. Тем не менее этапы клинической разработки коренным образом не отличаются от таковых у small molecules: КИ

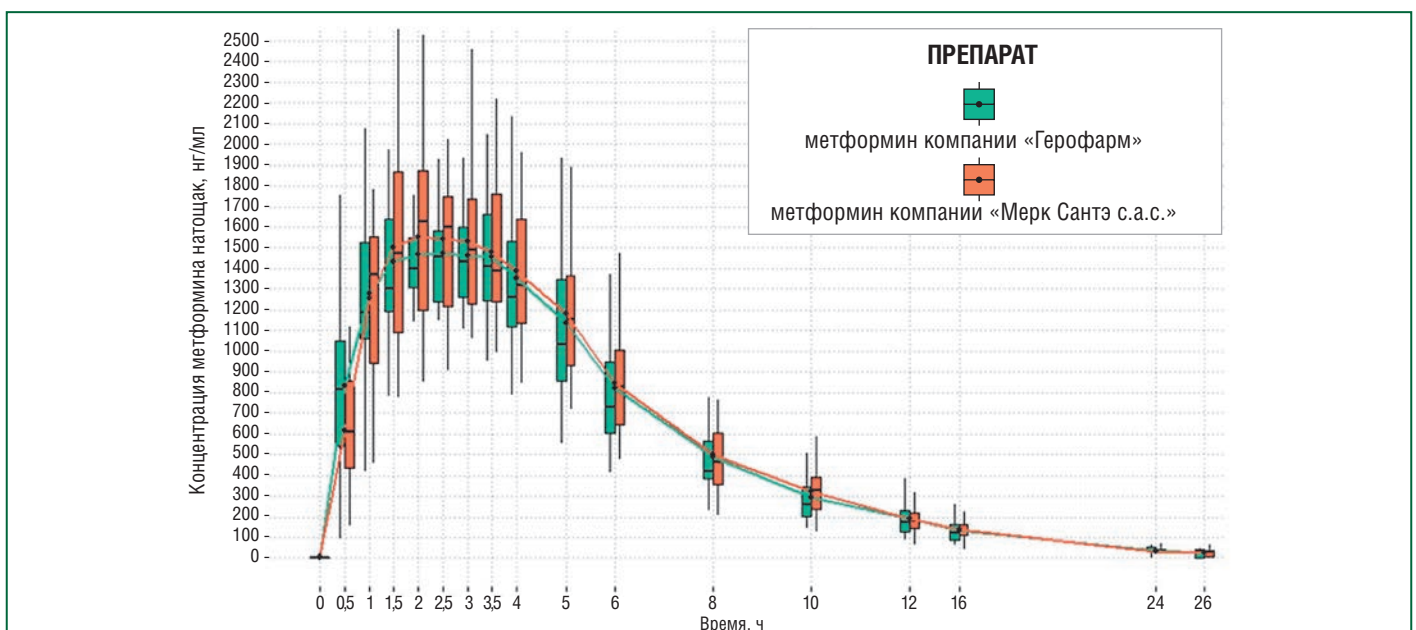


Рис. 2. Усредненные ФК кривые концентрации метформина компании «Герофарм» и метформина компании «Мерк Сантэ с.а.с.» в плазме крови добровольцев (натошак)

фармакологии (I фаза), поисковые исследования II фазы и регистрационные исследования эффективности и безопасности III фазы.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Воспроизведенный лекарственный препарат (ВЛП) – это лекарственный препарат, который имеет такой же качественный и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями [5].

Как и в случае с оригинальными препаратами, существуют низкомолекулярные и высокомолекулярные ВЛП. Однако подходы к КИ в данном случае будут абсолютно разными. Основной задачей разработчика ВЛП является доказательство сходства с оригинальным. При этом возможность доказательства сходства *small molecules* намного проще по сравнению с биологическими препаратами. Рассмотрим отдельно программу КИ для дженериков (низкомолекулярных ВЛП) и биоаналогов (биосимиляров – высокомолекулярных ВЛП).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЛП

Подход к разработке дженериков значительно проще, чем оригинальных препаратов. Не требуются прогнозирование эффективности, изучение механизма действия, подбор терапевтических доз, модификации пути доставки в организм и т. д., поскольку это уже было сделано на этапе разработки оригинального (референтного) препарата.

Тем не менее для выпуска препарата производитель должен предоставить доказательства того, что дженерик также эффективен и безопасен, как оригинальный препарат. Для этого нужно последовательно подтвердить идентичность структуры действующего вещества (ДВ) и биоэквивалентность (эквивалентную биодоступность) препаратов [10].

Подтверждение структуры ДВ для сахароснижающих препаратов, например, метформина, как и для остальных малых молекул, полученных химических синтезом, как правило, не вызывает проблем. Во-первых, чаще всего все реакции синтеза препарата после окончания действия патента становятся общедоступными, что позволяет воспроизвести оригинальный препарат [11]. Во-вторых, при современном уровне развития аналитических методов (например, высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с тандемной масс-спектрометрией или аналогичные методики) конечный продукт с высокой степенью точности может быть сравнен с оригиналом, что в результате и служит основой доказательности идентичности ДВ препаратов [12].

На следующем этапе необходимо доказать биоэквивалентность препаратов. Лекарственные средства биоэквивалентны тогда, когда обладают схожей биодоступностью, т. е. одинаковой степенью и кинетикой адсорбции из лекарственного препарата с последующей доступностью в месте своего действия. Если это так, то и действовать они будут одинаково, поскольку эффективность лекарственного препарата в первую очередь определяет содержащееся в нем ДВ [5]. ДВ Глюкофажа – метформин

(метформина гидрохлорид), который, попадая в организм, оказывает терапевтическое действие, в результате чего достигается снижение уровня глюкозы в крови.

Биодоступность препарата в основном определяется качественным и количественным составом вспомогательных веществ [13]. В зависимости от вспомогательных веществ таблетка может раствориться в желудочно-кишечном тракте раньше или позже, чем оригинальный препарат. Кроме того, вспомогательные вещества могут блокировать всасывание ДВ, действуя на стенку желудочно-кишечного тракта. В результате существует высокий риск получения разных концентраций ДВ в крови, сопровождающийся снижением терапевтического эффекта (если концентрации ДВ дженерика ниже оригинального) или токсическим действием (если концентрации ДВ дженерика выше оригинального). Если биодоступность существенно не отличается, то препараты признаются биоэквивалентными. По этой причине все возможности влияния вспомогательных веществ препарата должны быть тщательно проанализированы на этапе разработки.

На основании известных ФК данных выбираются временные точки забора крови для определения ДВ. Точное количество добровольцев (от 18 до 50 и более) рассчитывается на основании вариабельности препаратов [14]. Также определяется, следует провести исследование натощак или после еды. Как правило, проводят в одном состоянии (натощак), этого достаточно с регуляторной точки зрения. Тем не менее пища или ее отсутствие могут по-разному влиять на биодоступность препаратов, что особо важно учитывать для антидиабетических средств [15].

Добровольцы, соответствующие критериям включения/невключения, получают один из препаратов (тестируемый препарат – дженерик или препарат сравнения – оригинальный/референтный), и по определенным временным точкам (15–20 точек) производится забор крови для анализа концентрации ДВ в течение 24–48 или 2 ч. Точки забора крови специально рассчитываются для дальнейшей точной оценки концентраций препарата в крови. Общий объем кровопотери за исследование обычно не превышает 350 мл.

По результатам анализа данных лаборатории строят усредненный график ФК профиля препаратов и рассчитывают основные ФК показатели: АUC (площадь под ФК кривой концентрация – время) и C_{max} – максимальная концентрация препарата. Для признания препаратов биоэквивалентными доверительные интервалы отношений АUC и C_{max} тестируемого препарата (Т) к референтному (Р) препарату должны укладываться в допустимые интервалы (чаще всего от 80 до 125) [10]. Кроме того, следует учитывать и само отношение Т/Р. Оно показывает, насколько близок дженерик к воспроизведенному препарату. При отношении «1» препараты практически идентичны. Правда, стоит отметить, что отношение «1» не всегда наблюдается даже при сравнении разных серий оригинального препарата между собой. На рисунке 2 и в таблице 1 приведены данные исследования биоэквивалентности препарата метформин компании «Герофарм» с препаратом сравнения метформин компании «Мерк Сантэ с.а.с.». Из приведенных данных видно, что ФК профили как графически, так и объективно совпадают с таковыми референтного препарата, что позволяет сделать вывод об их биоэквивалентности.

Таблица 1. Основные ФК параметры метформина после приема препарата компании «Герофарм» (Т) и компании «Мерк Сантэ с.а.с.» (Р)

Параметр	Отношение (Т/Р)	Границы 90% доверительного интервала		Допустимые значения, %	Биоэквивалентны?
		Верхняя	Нижняя		
Прием натощак					
AUC _{0-t}	1,02	93,95%	110,10%	80,00–125,00	ДА
C _{max}	1,01	94,25%	107,53%		
Прием после еды					
AUC _{0-t}	0,96	87,87%	105,49%	80,00–125,00	ДА
C _{max}	1,00	92,35%	109,14%		

Примечание: исследование было проведено при приеме препаратов натощак и после еды. Это дало полную информацию о том, как ведет себя препарат в обоих состояниях.

Таблица 2. Сравнение дженериков и биосимиляров

Параметры	Дженерики	Биоаналоги
Характеристика продукта	Малые молекулы	Большие сложные молекулы
Размер	25–100 атомов	2500–25 000 атомов
Стоимость разработки (долл.)	2–3 млн	75–200 млн
Время разработки	2–3 года	7–8 лет
Клинические исследования	Биоэквивалентность	Сравнительная ФК/ФД, эффективность, безопасность (иммуногенность)
Количество субъектов КИ	20–50–70	~ 500
Производство	Химический синтез	Генная инженерия Клеточные линии
Характеризация продукта	Хорошо охарактеризован	Сложно поддается полному охарактеризовыванию
Очистка и возможность контаминации	Легко очистить, контаминации можно избежать, легко выявить и обычно легко устранить	Сложный процесс очистки, высокая вероятность контаминации, сложно выявить и устранить

Клинические исследования высокомолекулярных ВЛП на примере биоаналогов (биосимиляров) инсулина

Воспроизведение биологических препаратов (пептидов, полипептидов, белков) – намного более сложный процесс по сравнению со small molecules [16–20]. Это исходит из сложности как структуры биологической молекулы, так и технологического процесса ее получения. В таблице 2 приведены основные отличия дженериков от биосимиляров.

В соответствии с этим отличаются и программы КИ. Для успешного выведения на рынок биоаналогов, например, линейки инсулинов (генно-инженерные инсулины человека и аналоги инсулина человека), необходимо провести комплекс испытаний, которые доказывают их эффективность и подобие (эквивалентность) оригинальному препарату. При этом изучение и сравнение проводятся поэтапно. Цель таких сравнительных исследований – выявить отличия

от оригинальных препаратов. Если на определенном этапе существенно значимых различий не выявляется, то препарат переходит на следующий уровень изучения [21].

На первом этапе необходимо доказать отсутствие различий физико-химических свойств разрабатываемого инсулина и оригинального препарата. Проводится изучение состава, физических свойств, первичной, вторичной и третичной структуры, родственных соединений и примесей, производственных примесей, N- и C-концевых последовательностей, свободных SH-групп и дисульфидных мостиков и т. д. После этого, на втором этапе проводятся *in vitro* фармакодинамические исследования. Среди них – связывание с инсулиновыми рецепторами (в т. ч. кинетика включения-выключения), биологическая активность: аутофосфорилирование рецептора и метаболическая активность. Для изучения метаболической активности применяются методы образования гликогена, липогенез, ингибирование стимулированного липолиза, транспорт глюкозы и т. д. На третьем этапе проводится изучение биосимиляров инсулина на человеке – КИ.

Цель КИ – доказать эффективность и безопасность применения биосимиляров инсулина у человека. Как правило, проводятся 2 исследования: 1) изучение фармакологии инсулина, результаты которого могут быть экстраполированы на эффективность, 2) изучение иммуногенности и безопасности инсулина.

«Золотым стандартом» изучения фармакологии инсулина является проведение гиперинсулинемических эугликемических клэмпов [3, 22–25]. Проведение клэмпов обязательно для выведения препаратов инсулина на рынок в Европе, США и других странах с высоким уровнем регуляторных требований. В таком клэмп-исследовании в условиях стационара под присмотром команды врачей-исследователей добровольцам (здоровым или больным СД 1-го типа) вводится поочередно с перерывом в 1–2 нед. тестируемый и референтный инсулин. Задачей такого рода исследований является удержание уровня гликемии в определенном диапазоне независимо от введенного препарата. После начала действия инсулина у добровольца начинает снижаться уровень глюкозы в плазме крови. Для того чтобы не допустить падения до неприемлемого уровня и «зажать» уровень глюкозы крови в определенных рамках, исследователь начинает внутривенное введение глюкозы с определенной скоростью. По мере усиления действия инсулина (вплоть до достижения пика действия) скорость инфузии глюкозы (СИГ) увеличивается. Основная задача клинической команды при этом – поддерживать уровень глюкозы крови

в заранее заданных пределах, например, 4,5–5,5 ммоль/л. Когда инсулин прекращает свое действие, исследователь постепенно снижает СИГ до полной отмены.

Изменение СИГ на фоне введенного инсулина отражает выраженность его действия. Основными изучаемыми фармакодинамическими параметрами будут: площадь под ФД-кривой «время – эффект» (СИГ) с момента введения до окончания клэмп-исследования в момент t (СИГ- AUC_{0-t}) для ультракоротких и коротких инсулинов, площадь под кривой СИГ для времени интервала дозирования (СИГ- AUC_{0-t}) для базальных и средней продолжительности действия инсулинов, а также максимальная СИГ (СИГ $_{max}$) для ультракоротких, коротких и средней продолжительности действия инсулинов. Другими значимыми конечными ФД показателями являются: время начала действия и время достижения максимальной СИГ ($T_{СИГ_{max}}$) для препаратов инсулина и аналогов инсулина человека ультракороткого, короткого и средней продолжительности действия и СИГ- AUC за определенные временные промежутки, имеющие значение для соответствующего препарата инсулина.

Параллельно проводятся заборы крови у добровольцев для определения концентрации инсулина в крови (ФК). Основные конечные ФК показатели в зависимости от типа изучаемого инсулина: AUC_{0-t} – площадь под ФК-кривой «концентрация – время» с момента введения до окончания клэмп-исследования в момент t или AUC_{0-t} – площадь под ФК-кривой «концентрация – время» для времени интервала дозирования; C_{max} – максимальная концентрация инсулина в плазме крови. Дополнительные конечные ФК показатели: $AUC_{0-\infty}$ – площадь под ФК-кривой «концентрация – время», экстраполированная на бесконечное время;

частичные AUC (имеющие значение для соответствующего инсулина); T_{max} – время достижения максимальной концентрации инсулина в плазме крови; $T_{1/2}$ – период полувыведения инсулина из плазмы крови.

Таким образом, в одном исследовании на одной популяции в 20–50 человек одновременно изучаются зависимость «концентрация – время» и «эффект – время» тестируемого и референтного инсулинов. Это позволяет с высокой точностью изучить действие инсулина и доказать его аналогичность референтному препарату. При этом полученные ФК и ФД профили инсулина экстраполируются на в/в путь введения, если он предусмотрен для данного препарата инсулина или аналога инсулина человека, проведение дополнительных отдельных фармакологических исследований при его в/в введении не требуется [21, 25].

Клэмпы – технически сложные и наукоемкие исследования, для проведения которых необходимы глубокие знания физико-химических и биологических свойств продукта, клинической фармакологии, регуляторных требований и стандартов проведения КИ. Все клэмп должны проводиться высококвалифицированными профессионалами в профильных клиниках. Инсулины компании «Герофарм» проходят изучение их фармакологических свойств в ведущих клиниках РФ: ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Москва) и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург). Компания осуществила значительные инвестиции в обучение и техническое оснащение клинических центров для проведения клэмпов на уровне мировых стандартов.

На данный момент (январь 2018 г.) были успешно окончены клэмпы следующих препаратов: инсулин лизпро, рас-



ГЕРОФАРМ

**Национальный производитель
биотехнологических препаратов,
обеспечивающий лекарственную
безопасность России**



2 ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ
ПЛОЩАДКИ



СОБСТВЕННЫЙ
R&D ЦЕНТР



>15 ПРЕПАРАТОВ
В РАЗРАБОТКЕ



>10 ПРЕПАРАТОВ
В ПОРТФЕЛЕ



ГЕРОФАРМ занимается выпуском лекарственных средств по полному циклу, инвестирует в технологическое развитие и создание современной фармацевтической инфраструктуры.

 geropharm

 www.geropharm.ru

 inform@geropharm.ru

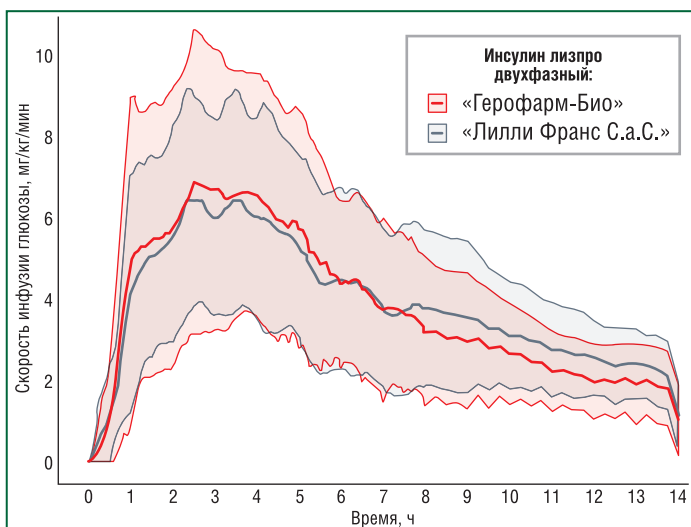


Рис. 3. ФК препаратов инсулин лизпро двухфазный «Герофарм-Био» и «Лилли Франс С.а.С.»

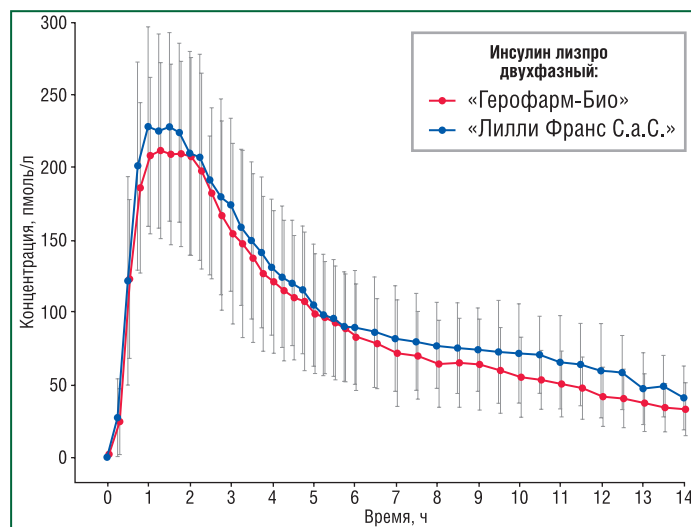


Рис. 4. ФК препаратов инсулин лизпро двухфазный «Герофарм-Био» и «Лилли Франс С.а.С.»

твор для подкожного введения, инсулин лизпро двухфазный 25, суспензия для подкожного введения, инсулин человеческого генно-инженерный микс 30/70, суспензия для подкожного введения. На рисунках 3, 4 и в таблице 3 представлены сравнительные ФК/ФД данные препарата инсулин лизпро двухфазный 25, суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл ОАО «Герофарм-Био» (Россия) и «Лилли Франс С.а.С.» (Франция) с использованием метода гиперинсулинемического эугликемического клэмп на здоровых добровольцах. Из приведенных данных видно, что ФК и ФД профили совпадают с таковыми референтного препарата, что позволяет сделать вывод об их биоэквивалентности. В настоящее время продолжаются клэмп-исследования других форм генно-инженерного инсулина человека и аналогов инсулина.

В соответствии с руководствами изучения биоаналогов проводить отдельные исследования эффективности не требуется, поскольку конечные точки, изучаемые в этих исследованиях (обычно это HbA1c), считаются недостаточно чувствительными для выявления потенциальных клинически значимых различий между двумя инсулинами. В то же время фармакодинамические данные, полученные во время клэмп-исследований, могут быть экстраполированы на эффективность препарата [21, 25].

Изучение безопасности инсулина представляет собой многоцентровые исследования (10–20 центров) с популяцией 150–400 больных СД 1-го или 2-го типа. Больные проходят лечение тестируемым инсулином или соответствующим препаратом сравнения в течение не менее 6 мес. Собирается кровь на изучение титра антител, концентрации инсулина в крови, гликированного гемоглобина. Эти иссле-

дования позволяют окончательно убедиться в безопасности и эффективности препарата для выведения на рынок и рекомендации его применения в рутинной практике [23, 24, 26].

Комплекс КИ в совокупности с предварительным изучением физико-химических свойств и биологической активности позволяет с высокой достоверностью подтверждать эффективность и безопасность линейки инсулинов компании и доказать отсутствие отличий продуктов компании от зарубежных аналогов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в условиях современной доказательной медицины и жестких регуляторных требований препараты для лечения СД, так же как и других заболеваний, должны проходить определенные стадии клинической разработки. Для инновационных препаратов это исследования фармакологии (I фаза), поисковые (II фаза) и подтверждающие (III фаза) исследования, за которыми могут следовать и пострегистрационные. В случае воспроизведенных препаратов КИ зависят от типа ВЛП. Это могут быть исследования биоэквивалентности (для низкомолекулярных ВЛП – дженериков) или полноценные исследования фармакологии с последующими подтверждающими исследованиями (для высокомолекулярных ВЛП – биоаналогов). Данный подход позволяет и разработчику, и врачебному сообществу, и пациентам быть уверенными в высоком качестве препарата, которое выражается в его высокой эффективности и безопасности.

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

Таблица 3. Основные ФК/ФД параметры препаратов инсулин лизпро двухфазный «Герофарм-Био» и «Лилли Франс С.а.С.»

	N	«Герофарм-Био» 25 (Т)	N	«Лилли Франс С.а.С.» (Р)	Отношение Т/Р [90% ДИ]/[95% ДИ]
ФК					
C_{\max} , пмоль/л	45	238,75 ± 64,30	45	256,61 ± 69,79	0,94 [87,75; 99,90]
AUC_{0-12} , (пмоль/л) × ч	45	1214,74 ± 375,89	45	1347,28 ± 396,74	0,90 [83,76; 96,98]
ФД					
$СИГ_{\max}$, мг/кг/мин	45	8,67 ± 3,78	45	8,28 ± 2,97	1,02 [93,33; 111,06]
$AUC_{СИГ\ 0-12}$, (мг/кг) × 60	45	49,21 ± 21,68	45	49,78 ± 18,81	0,95 [85,66; 105,48]

Мишени метаболического тандема: неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа

Профессор Л. А. Звенигородская, профессор А. М. Мкртумян, М. В. Шинкин, к. ф. н. Т. В. Нилова, к. м. н. А. В. Петраков

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова» ДЗМ

РЕЗЮМЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. будет занимать 1-е место в структуре заболеваний печени. Трансплантация печени у пациентов с циррозом в исходе НАЖБП в настоящее время занимает 2-е место после циррозов печени вирусной этиологии.

Согласно современным взглядам, НАЖБП представляет собой поражение печени, включающее жировую дистрофию, жировую дистрофию с воспалением и возможностью исхода в цирроз. Причинно-следственная связь НАЖБП и сахарного диабета (СД) является предметом многочисленных дискуссий. Связующим патогенетическим звеном одного и другого заболевания является инсулинорезистентность (ИР). Реализация ИР осуществляется прежде всего на уровне гепатоцита. До настоящего времени не существует стандартной терапии НАЖБП. Коррекция массы тела, изменение пищевой аддикции, физическая активность – наиболее эффективные меры, предупреждающие развитие НАЖБП и СД. Ни один из лекарственных препаратов, применяемых в лечении НАЖБП, не имеет доказательной базы по влиянию на гистологическую картину НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2-го типа, комплексное медикаментозное лечение, таурин.

Для цитирования: Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М., Шинкин М.В. и др. Мишени метаболического тандема: неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа // РМЖ. 2018. № 1 (I). С. 55–59.

ABSTRACT

Metabolic tandem targets: non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus

L. A. Zvenigorodskaya, A. M. Mkrtumyan, M. V. Shinkin, T. V. Nilova, A. V. Petrakov

Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A. S. Loginov

According to the World Health Organization estimates, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) will be ranked number one in the liver diseases pattern by 2020. Liver transplantation in patients with cirrhosis as the outcome of NAFLD currently ranks next to the viral liver cirrhosis.

According to current concepts, NAFLD is a liver disease defined as fatty dystrophy, fatty degeneration with inflammation and possible outcome in cirrhosis. The causal relationship between NAFLD and diabetes mellitus is the subject of numerous discussions. Insulin resistance is the binding pathogenetic link between these diseases. First of all, insulin resistance is carried out at the level of hepatocyte. Until now, there is no standard therapy for NAFLD. Correction of body weight, changes in food addiction, physical activity are the most effective measures to prevent the development of NAFLD and diabetes mellitus. None of the drugs used for the treatment of NAFLD has evidence base for the effect on the histological pattern of NAFLD.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, complex medication, taurine.

For citation: Zvenigorodskaya L.A., Mkrtumyan A.M., Shinkin M.V. et al. Metabolic tandem targets: non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus // RMJ. 2018. № 1 (I). P. 55–59.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время признана самым распространенным заболеванием в гепатологии, а также является одним из ключевых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений [1]. По данным эпидемиологических исследований DIREG 1 и DIREG 2, в России у 37,3% пациентов, обратившихся к врачам общей практики по различным причинам, была выявлена НАЖБП. Распространенность неалкогольной нецирротической жировой болезни печени прогрессивно возрастала по мере увеличения возраста пациентов с 2,90% (12–17 лет) до 42,96% (60–69 лет). Максимальная распространенность не-

алкогольного стеатоза отмечена в возрастной группе 70–80 лет (34,26%), неалкогольного стеатогепатита – у пациентов 50–59 лет (10,95%) [2].

По определению Европейской ассоциации по изучению печени, Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета и Европейской ассоциации по изучению ожирения [3], НАЖБП характеризуется избыточным накоплением в печени жира, ассоциированным с резистентностью к инсулину, и определяется наличием стеатоза в более чем 5% гепатоцитов согласно гистологическому анализу или более 5,6% по данным оценки жировой фракции методом протонного магнитного резонанса (1H-MRS), или количествен-

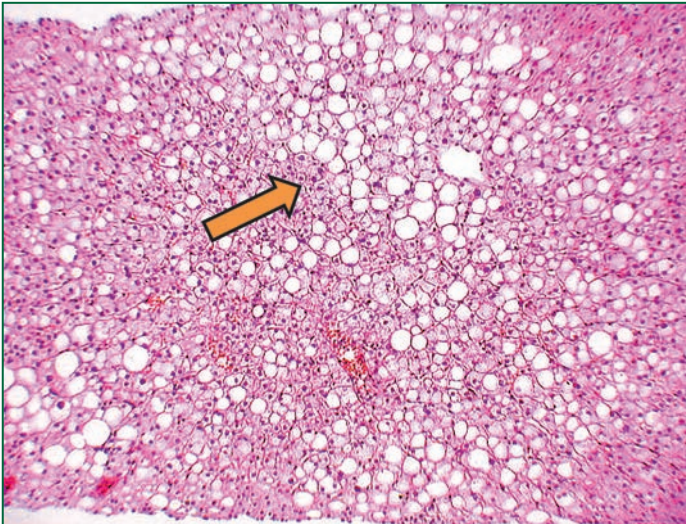


Рис. 1. Тотальная жировая дистрофия гепатоцитов больного СД 2-го типа. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 120$



Рис. 2. Внутривольковые смешанноклеточные инфильтраты у больного СД 2-го типа. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 500$

ного анализа жир/вода при проведении селективной магнитно-резонансной томографии (МРТ). При этом НАЖБП включает в себя два различных патологических процесса с различными прогнозами: неалкогольный стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ); последний охватывает широкий спектр различных по тяжести заболеваний, включая фиброз, цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному.

В 75% случаев НАЖБП протекает на фоне ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии, СД 2-го типа или нарушения толерантности к глюкозе. Основными факторами риска, выявленными в популяции больных НАЖБП в России, были артериальная гипертензия (69,9%), абдоминальное ожирение (56,2%), гиперхолестеринемия (68,8%), СД 2-го типа (23,1%) [4]. Наличие факторов риска НАЖБП зарегистрировано у 92,4% пациентов, включенных в исследование DIREG 2 [2].

В настоящее время не вызывает сомнений тесная взаимосвязь НАЖБП и высокого риска ССЗ. При этом у пациентов с НАЖБП, наряду с большей распространенностью традиционных факторов риска развития ССЗ (ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность (ИР)), имеют место и другие факторы: увеличение толщины перикардального жира, эндотелиальная дисфункция, утолщение комплекса интима – медиа, повышение уровня С-реактивного белка, гиперлипидемия, артериальная гипертензия. Более того, продемонстрировано, что НАЖБП служит предиктором ССЗ независимо от других факторов риска, опосредуя многократное повышение риска развития сердечно-сосудистой смертности [5]. Присутствие НАЖБП коррелирует с риском развития дисфункции левого желудочка, гипертрофических изменений, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и частоты встречаемости аритмических осложнений (фибрилляции предсердий) [6]. M. Ekstedt et al. показали, что 14-летний риск смерти от ССЗ у пациентов с НАСГ был вдвое выше, чем в общей популяции [7], а наличие фиброза печени у пациентов с НАЖБП (по данным расчета индекса фиброза печени (NFS)) коррелирует с кардиоваскулярным риском, по данным оценки Framingham Risk Score [8], и смертностью как общей, так и в связи с кардиоваскулярными событиями [9].

Причинно-следственная связь НАЖБП и СД 2-го типа давно является предметом многочисленных обсуждений среди эндокринологов и гастроэнтерологов.

Данные когортного исследования Dongfeng-Tongji, которое продолжалось с 2008 до октября 2013 г. ($4,60 \pm 0,60$ года) и включало 18 111 участников, показало, что риск развития СД 2-го типа у пациентов с умеренно выраженными проявлениями НАЖБП достоверно возрастает по сравнению с пациентами без НАЖБП (1,88 [95% доверительный интервал (ДИ): 1,63–2,18] и 2,34 [1,85–2,96] соответственно). Параллельный анализ, включающий 12 435 участников, имеющих СД 2-го типа без признаков НАЖБП, продемонстрировал, что риск развития поражения печени у пациентов с нарушениями уровня глюкозы натощак и СД составлял 1,35 (95% ДИ: 1,16–1,57) и 1,40 (95% ДИ: 1,22–1,62) соответственно по сравнению с участниками, у которых уровень глюкозы в плазме натощак был менее 6,1 ммоль/л [10]. Это позволило определить взаимосвязь между данными заболеваниями как двунаправленную. НАЖБП не только чаще встречается среди пациентов с СД 2-го типа, но эти пациенты имеют более высокий риск развития тяжелого заболевания печени по сравнению с пациентами без диабета [11]. Присутствие НАЖБП может значительно ухудшать контроль метаболических показателей у пациентов с СД, с одной стороны, с другой – наличие СД 2-го типа у пациентов с НАЖБП увеличивает риск развития более тяжелого поражения печени. По данным многоцентрового исследования, включавшего 1 365 пациентов с НАЖБП, которым проводилось гистологическое исследование пунктата печени, установлено, что ухудшение контроля глюкозы у пациентов с НАЖБП положительно коррелировало со стадией фиброза, более того, наиболее значимой эта корреляция была у лиц женского пола. Проведенный в этом исследовании многофакторный анализ определил возраст пациента и наличие СД 2-го типа как наиболее значимые факторы риска развития фиброза печени [12].

По данным T. Nakahara et al., распространенность НАСГ и различной степени выраженности фиброза у пациентов с СД 2-го типа достигала 22,6/34,1/26,7/14,5/2,1 (%) (стадии 0/1/2/3/4) у пациентов мужского пола и 16,2/31,7/23,9/21,6/6,6 (%) у женщин [12], а по данным P. Angulo, НАСГ присутствовал у 12,2% по сравнению с 4,7% среди пациентов без диабета, а среди пациентов с СД 2-го типа и ожирением – у 21–40% [13]. Риск смерти от заболевания пече-

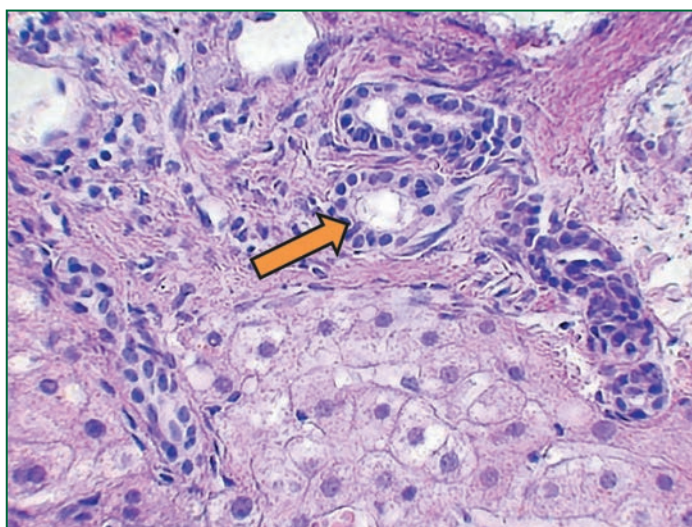


Рис. 3. Проплиферация дуктул, перигепатоцеллюлярный фиброз на фоне жировой дистрофии печени у больного СД 2-го типа. Увеличение x500

ни для пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП в 22 раза выше по сравнению с 2–3-кратным увеличением риска смерти для пациентов с НАЖБП без диабета [14].

Таким образом, не вызывает сомнения целесообразность скрининга НАЖБП у пациентов с СД 2-го типа. «Золотым стандартом» диагностики НАЖБП является пункционная биопсия печени. Чаще всего у пациентов с СД 2-го типа отмечаются морфологические изменения в виде жировой дистрофии (рис. 1), в 20–81% случаев выявляются и воспалительные (рис. 2). В 16% случаев у больных СД 2-го типа и НАЖБП на фоне воспалительной инфильтрации отмечается пролиферация дуктул, что является ранним диагностическим маркером поражения билиарного тракта у больных НАЖБП (рис. 3).

В прогрессировании НАЖБП и развитии фиброза печени участвуют различные факторы роста, стимулирующие хроническое воспаление и фиброгенез путем усиления образования коллагена и соединительной ткани в печени: трансформирующий фактор роста-β (transforming growth factor, TGF-β), инсулиноподобный фактор роста 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1), тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor, PDGF). Важное значение в развитии НАЖБП имеют гены, участвующие в метаболизме глюкозы и липидов, а полиморфизм гена PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain containing 3), кодирующего синтез белка адипонутрина, участвующего в транспорте свободных жирных кислот (СЖК), может способствовать повышению риска развития НАЖБП независимо от наличия ожирения. Особую роль в патогенезе НАЖБП играет метаболизм желчных кислот (ЖК). Снижение синтеза и нарушение транспорта ЖК связаны с повреждением мембран гепатоцитов, ингибированием ферментных систем и воспалением. Желчные кислоты являются продуктом метаболизма холестерина. Эти стероидные монокарбоновые кислоты являются производным холановой кислоты, образуются в гладком эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов и являются секретом эпителиальных клеток печени. Биосинтез ЖК является одним из важных путей выведения холестерина. Пул ЖК представлен у человека примерно в равных количествах высокогидрофобными ЖК: холевой, хенодезоксихолевой, дезоксихолевой. Первичные ЖК конъюгируются с гли-

Дибикор®

таурин

регулятор
здоровья



повышает эффективность
терапии НАЖБП

уменьшает выраженность
цитолитического синдрома
и холестаза

улучшает липидный
и углеводный обмены



Форма выпуска:

таблетки 250 и 500 мг №60

цином и таурином, что повышает их гидрофильность. ЖК являются активаторами ядерных рецепторов, регулирующих экспрессию генов, участвующих в секреции, транспорте и метаболизме первичных ЖК, холестерина и триглицеридов (ТГ) в гепатоцитах и плазме [15]. При СД 2-го типа и ИР эндокринная функция ЖК нарушается, уменьшается абсорбция ЖК, что увеличивает жировую инфильтрацию печени, нарушается метаболизм липидов, происходит накопление ТГ и липопротеинов низкой плотности в печени и плазме. Развивается билиарная недостаточность, приводящая к уменьшению количества желчи и циркулирующих ЖК, развитию жировой болезни печени и холелитиазу.

Важная роль в патогенезе НАЖБП и СД 2-го типа принадлежит дефициту таурина. Таурин – жизненно необходимая сульфаминокислота, являющаяся конечным продуктом обмена серосодержащих аминокислот (метионина, цистеина, цистеинамина) [16]. Молекула таурина состоит из двух атомов углерода, сульфоновой группы ($-SO_3H$) и аминогруппы ($-NH_2$). Биологический синтез таурина недостаточен для поддержания у человека тех биохимических процессов, в которых он задействован. Основными источниками таурина являются мясные и рыбные продукты. При дефиците таурина в питании или в результате каких-либо иных причин (ишемия, СД, стресс, травма и др.) страдают все виды обмена веществ любой клетки любого органа. Например, недостаточность таурина в печени ведет к нарушению желчевыделения, образованию камней, изменению обмена холестерина и липидов. Отмечен гиполипидемический эффект таурина при его использовании в питании пациентов с ожирением [17]. На фоне приема таурина при ХСН у больных с СД, ожирением больные отмечают исчезновение одышки, увеличение трудоспособности, улучшение общего состояния.

Показано, что таурин необходим в реализации эффектов секреции и чувствительности к инсулину [18], профилактике реализации эффектов гепатотоксичности и лечения НАЖБП [16]. Активно обсуждаются потенциальные возможности этой незаменимой аминокислоты в профилактике и лечении осложнений СД [19], что связывают, во-первых, с его способностью модифицировать процессы гликирования. В эксперименте продемонстрировано, что таурин ингибирует образование продуктов гликирования белков, в частности фруктозамина и гликированного гемоглобина (HbA1c) [20]. Во-вторых, таурин способствует снижению содержания перекисных продуктов (в т. ч. малонового альдегида, HClO $-$), которые вызывают окислительную модификацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [21]. Воздействуя на процессы фосфорилирования, хлортаурин способствует снижению продукции фактора некроза опухоли- α , синтеза оксида азота в макрофагах и образования пероксинитрита. Поэтому результаты экспериментального исследования C.L. Gentile et al. [16], свидетельствующие о возможности таурина снижать выраженность стресса эндоплазматического ретикулума, окислительного стресса, активность каспазы-3 и апоптоз гепатоцитов, проявления хронического системного воспаления в гепатоцитах, подавление аккумуляции ТГ в гепатоцитах, позволяют рассматривать его как перспективный препарат для профилактики и лечения НАЖБП.

Интересны литературные данные, свидетельствующие о том, что на фоне приема таурина при ХСН с СД, ожирением больные отмечают исчезновение одышки, увели-

чение трудоспособности, улучшение общего состояния. Кроме того, авторами исследования отмечено, что включение таурина (Дибикора) в состав базисной терапии ХСН и СД 2-го типа достоверно увеличивает толерантность к физическим нагрузкам и уменьшает ФК ХСН, способствует снижению уровня Nt-proBNP и значительно увеличивает фракцию выброса левого желудочка, оказывает позитивное влияние на выраженность диастолической дисфункции. Дибикор® у больных с ХСН и СД 2-го типа значительно улучшает нарушенную функцию печени; обладает антифибротическим эффектом, достоверно уменьшая содержание коллагена IV типа в крови. Более того, 16-недельная терапия Дибикором у пациентов с ХСН и СД 2-го типа оказывает благоприятное действие на углеводный и липидный обмен: достоверно снижаются уровень глюкозы натощак, HbA1c, ИР, а также уровни холестерина ЛПНП и ТГ [15, 26].

В настоящее время строго регламентированных схем лечения НАЖБП не представлено. Во всех рекомендациях подчеркивается, что только изменение образа жизни является наиболее доказательным способом влияния на стадии стеатоза печени [5]. При этом ни один лекарственный препарат не получил одобрения FDA как средство лечения НАЖБП с доказательной оценкой его влияния на гистологическую картину.

Ведение пациента необходимо начинать с общих рекомендаций по режиму питания и физической активности, особенно на фоне ожирения и СД. Снижение массы тела (500–1000 г в неделю) и нормализация углеводного обмена сопровождаются положительной динамикой клинико-лабораторных показателей и уменьшением индекса гистологической активности. Быстрая потеря веса может привести к ухудшению течения заболевания. При неэффективности этих методов могут быть использованы фармакологические препараты, используемые для лечения морбидного ожирения. В некоторых случаях при наличии показаний возможно применение хирургических методов лечения ожирения.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD), Европейской ассоциации по изучению ожирения (European Association for the Study of Obesity, EASO), фармакотерапия должна назначаться пациентам с НАСГ, особенно лицам с выраженным фиброзом печени ($\geq F2$). Пациентам с менее выраженной формой НАЖБП, однако с наличием маркеров, способствующих прогрессии заболевания (СД, метаболический синдром, устойчивое повышение уровня АЛТ), также могут потребоваться назначение фармакотерапии и обязательная коррекция веса [3].

Лечение больных с НАЖБП проводится препаратами, способствующими антиоксидантной защите, стабилизации мембран гепатоцитов, обеспечивающими противовоспалительную активность, гиполипидемическую терапию и ИР. При этом подчеркивается, что метформин не влияет на гистологическую картину НАСГ, а пиоглитазон (но не розиглитазон) при длительном приеме (более 2 лет) хотя и улучшает гистологическую картину печени (за исключением фиброза), что ассоциируется с изменениями уровня АЛТ и ИР, не может быть рекомендован в рутинной практике для лечения НАЖБП в связи с его побочными эффектами: увеличением массы тела, частоты переломов

костей у женщин и частым формированием застойной сердечной недостаточности. Витамин Е в дозе 800 мг/сут демонстрирует положительное влияние на гистологическую картину печени, однако существуют опасения по поводу долгосрочной безопасности его использования, что связано с риском увеличения общей смертности, геморрагического инсульта и рака простаты у мужчин старше 50 лет. В европейских рекомендациях отмечено, что витамин Е с осторожностью может быть использован в цирротической стадии НАСГ у пациентов, не страдающих СД, но необходимы дальнейшие исследования, прежде чем точные рекомендации могут быть созданы. В этих же рекомендациях в качестве цитопротекторного препарата обсуждается урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Использование УДХК в течение 2 лет сопровождается улучшением показателей аминотрансфераз, безопасно, но не доказано влияние УДХК на показатели гистологической активности НАСГ.

В лечении больных с НАЖБП применяются препараты S-аденозилметионина. По механизму действия S-аденозилметионина, который является донором метильных групп и предшественником глутатиона, важного внутриклеточного антиоксиданта, можно предположить, что это является доказательной базой для его применения при НАЖБП. В ряде работ отечественных и зарубежных авторов показаны снижение уровня трансаминаз и уменьшение выраженности стеатоза у больных с НАЖБП на фоне приема S-аденозилметионина [23]. В российских рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП [24, 25] обсуждаются возможности и других цитопротективных препаратов: эссенциальных фосфолипидов, силимарина. В связи с тем, что у больных с НАЖБП в подавляющем большинстве случаев (80%) имеется различная степень выраженности дислипидемии, целесообразно применение статинов [3]. Однако их использование возможно для лечения дислипидемии при стеатозе и НАСГ, если уровень трансаминаз не превышает 3 норм.

Патогенетически обоснованным и перспективным, как это было указано выше, у пациентов с НАЖБП и СД 2-го типа является применение таурина (препарат Дибикор®, ООО «ПИК-ФАРМА», Россия), не только обладающего гепатопротективным, гиполипидемическим, гипогликемизирующим действием, но и нормализующего циркуляцию ЖК [26, 27], имеющего дополнительные органопротективные свойства, которые опосредуют его использование именно у пациентов с НАЖБП и СД 2-го типа. Так, Л. А. Звенигородской [28] было проведено исследование динамики метаболитов оксида азота (NO), бактериального эндотоксина и биохимических показателей крови у пациентов с НАЖБП и СД 2-го типа при добавлении к стандартной терапии таурина (1-я группа) или плацебо (2-я группа). Показано, что включение таурина в комплексное лечение сопровождалось снижением исходно многократно повышенного содержания эндотоксина, активности маркеров воспаления. Отмечено, что уровень метаболитов оксида азота снижался параллельно уровню аланиновой, аспарагиновой аминотрансфераз и гамма-глутамилтранспептидазы.

Таким образом, поиски новых возможностей использования цитопротективных препаратов в лечении НАЖБП продолжают. Следует надеяться, что каждый из них будет применяться в лечении этого заболевания и, более того, будет разработан алгоритм дифференцированного применения их в терапии коморбидных патологий при НАЖБП.

Статья впервые опубликована в журнале «Медицинский совет», 2017 г., № 20, с. 20–25.

Литература

1. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology*. 2016. Vol. 64 (1). P. 73–84.
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // РЖГГК. 2015. Т. 6. С. 31–41 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V. et al. Rasprostranennost' nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni u patsiyentov ambulatornopoliklinicheskoy praktiki v Rossiyskoy Federatsii: rezul'taty issledovaniya DIREG 2 // RZHGGK. 2015. T. 6. S. 31–41 (in Russian)].
3. European Association for the Study of the Liver (EASL). European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol*. 2016. Vol. 64 (6). P. 1388–1402.
4. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903) // РЖГГК. 2014. Т. 4. С. 32–38 [Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologicheskiye osobennosti nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni v Rossii (rezul'taty otkrytogo mnogotsentrovogo prospektivnogo issledovaniya – nablyudeniya DIREG L 01903) // RZHGGK. 2014. T. 4. S. 32–38 (in Russian)].
5. Dam-Larsen S., Becker U., Franzmann M.B. et al. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients // *Scand J Gastroenterol*. 2009. Vol. 44. № 10. P. 1236–1243.
6. Ballestri S., Lonardo A., Bonapace S. et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *World J Gastroenterol*. 2014. Vol. 20 (7). P. 1724–1745.
7. Ekstedt M., Franzen L.E., Mathiesen U.L. et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes // *Hepatology*. 2006. Vol. 44. P. 865–873.
8. Dogan S., Celikbilek M., Yilmaz Y.K. et al. Association between liver fibrosis and coronary heart disease risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Eur J Gastroenterol, Hepatol*. 2015. Vol. 27 (3). P. 298–304.
9. Kim D., Kim W.R., Kim H.J., Therneau T.M. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States // *Hepatology*. 2013. Vol. 57. P. 1357–1365.
10. Li Y., Wang J., Tang Y. et al. Bidirectional association between nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes in Chinese population: Evidence from the Dongfeng – Tongji cohort study // *PLoS ONE*. 2017. 12 (3): e0174291.
11. Williams K.H., Shackel N.A., Gorrell M.D. et al. Diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a pathogenic duo // *Endocr Rev*. 2013. Vol. 34 (1). P. 84–129.
12. Nakahara T., Hyogo H., Yoneda M. et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a large retrospective cohort of Japanese patients // *J Gastroenterol*. 2014. Vol. 49 (11). P. 1477–1484.
13. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // *N Engl J Med*. 2002. Vol. 346 (16). P. 1221–1231.
14. Younossi Z.M., Gramlich T., Matteoni C.A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004. Vol. 2 (3). P. 262–265.
15. Звенигородская Л.А., Петраков А.В., Нилова Т.В. и др. Роль желчных кислот в регуляции липидного и углеводного обмена у больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. Т. 11. № 135. С. 31–34 [Zvenigorodskaya L.A., Petrakov A.B., Nilova T.V. et al. Rol' zhelchnykh kislot v regulyatsii lipidnogo i uglevodnogo obmena u bol'nykh nealkogol'noy zhirovoy bolezniyu pecheni i sakharnym diabetom 2 tipa // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2016. T. 11. № 135. S. 31–34 (in Russian)].
16. Gentile C., Nivala A., Gonzales J. et al. Experimental evidence for therapeutic potential of taurine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011. Vol. 301 (6). P. 1710–1722.
17. Murakami Sh. Role of taurine in the pathogenesis of obesity // *Mol. Nutr. Food Res*. 2015. Vol. 59. P. 1353–1363.
18. Nandhini A.T., Anuradha C.V. Taurine modulates kallikrein activity and glucose metabolism in insulin resistant rats // *Amino Acids*. 2002. Vol. 22 (1). P. 27–38.
19. Takashi I., Schaffer S., Azuma J. The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications // *Amino Acids*. 2012. Vol. 42 (5). P. 1529–1539.
20. Nandhini T.A., Anuradha C.V. Inhibition of lipid peroxidation, protein glycation and elevation of membrane ion pump activity by taurine in RBC exposed to high glucose // *Clin Chim Acta*. 2003. Vol. 336. P. 129–135.
21. Pennathur S., Heinecke J.W. Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease // *Curr Diab Rep*. 2007. Vol. 7. P. 257–264.
22. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. и др. Гепатопротекторные и метаболические свойства таурина при его использовании у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа // РМЖ. Кардиология. 2015. Т. 5. С. 1–5 [Statsenko M.E., Turkina C.B., Shilina N.N. et al. Gepatoprotektoornyye i metabolicheskiye svoystva taurina pri yego ispol'zovanii u patsiyentov s khronicheskoy serdечноy nedostatochnost'yu i sakharnym diabetom 2-go tipa // RMZH. Kardiologiya. 2015. T. 5. S. 1–5 (in Russian)].
23. Anstee Q.M., Day C.P. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility // *Journal of Hepatology*. 2012. Vol. 57 (5). P. 1097–1109.

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

Роль D-гормона в регуляции артериального давления

К.Б.н. Н.В. Балашова, к.м.н. И.А. Барсуков, Ю.В. Матвеев

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

РЕЗЮМЕ

В обзоре приведены данные об участии витамина D в патогенезе артериальной гипертензии (АГ), о регуляции этим витамином образования ренина в юктагломерулярном аппарате почек. Отмечено, что значимость местных ренин-ангиотензин-альдостероновых систем (РААС) в формировании патофизиологических нарушений при АГ гораздо больше, чем циркулирующей РААС. Заострено внимание на взаимодействии местной РААС и паракринных факторов, в частности трансформирующего фактора роста бета (TGF-β), на уровне эндотелия.

Проанализированы экспериментальные и лечебные эффекты витамина D, в т. ч. его нативных форм, активных метаболитов и активаторов рецепторов к витамину D.

С учетом распространенности заболеваний, связанных с дефицитом витамина D, необходимо внедрение скринингового выявления дефицита этого витамина в популяции. С получением новых данных о патогенезе формирования АГ появляются дополнительные прогностические критерии заболевания, позволяющие разрабатывать инновационные подходы к их терапии, например, использование препаратов витамина D и его метаболитов для коррекции развития АГ, в т. ч. в рамках метаболического синдрома.

Ключевые слова: витамин D, ренин, альдостерон, ангиотензин, трансформирующий фактор роста бета (TGF-β), адипонектин.

Для цитирования: Балашова Н.В., Барсуков И.А., Матвеев Ю.В. Роль D-гормона в регуляции артериального давления // РМЖ. 2018. № 1 (I). С. 60–64.

ABSTRACT

The role of D-hormone in the blood pressure regulation

N.V. Balashova, I.A. Barsukov, Yu.V. Matveyev

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovskiy

This review contains data on the vitamin D participation in the pathogenesis of arterial hypertension (AH). Data on vitamin D regulation of the formation of renin in the juxtaglomerular kidney apparatus are presented. It is noted, that local renin-angiotensin-aldosterone systems (RAAS) play more important role in the formation of pathophysiological disorders in AH than circulating RAAS. Attention is focused on the interaction of local RAAS and paracrine factors, in particular TGF-beta factor (TGF-β), at the endothelium level. The experimental and therapeutic effects of vitamin D, including its native forms, active metabolites and vitamin D receptor activators are analyzed. Given the prevalence of the diseases associated with vitamin D deficiency, it is necessary to introduce screening tests to detect the deficit of this vitamin in the population. With receiving the new data on the pathogenesis of AH formation, additional prognostic criteria of the disease appear, allowing the development of innovative approaches to its therapy, for example, the use of vitamin D preparations and its metabolites to correct the development of hypertension, including AH in the metabolic syndrome.

Key words: vitamin D, renin, aldosterone, angiotensin, TGF-beta factor (TGF-β), adiponectin.

For citation: Balashova N.V., Barsukov I.A., Matveyev Yu.V. The role of D-hormone in the blood pressure regulation // RMJ. 2018. № 1 (I). P. 60–64.

Многочисленные работы посвящены изучению влияния витамина D на фосфорно-кальциевый обмен. Внекостные эффекты витамина D, его роль в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний также описаны в ряде обзоров [1, 2].

Исследованы роль витамина D в контексте процессов старения, развития опухолей и атеросклероза, влияние на состояние иммунитета и экспрессию генов. Во многих эпидемиологических исследованиях недостаточность витамина D была определена как фактор риска развития таких заболеваний, как рак, сердечно-сосудистые болезни (ССЗ), сахарный диабет (СД) [3].

Низкая концентрация 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) является независимым фактором риска сердечно-сосуди-

стых событий, в частности, инсультов и внезапной сердечной смерти [4].

В метаанализе обсервационных исследований самая высокая концентрация 25(OH) витамина D в сыворотке была ассоциирована с уменьшением кардиометаболических расстройств на 43% по сравнению с более низкими концентрациями. Более высокие уровни витамина D в популяции людей среднего и пожилого возраста ассоциировались с существенным снижением количества ССЗ, СД 2-го типа и метаболического синдрома [5].

Термин «витамин D» объединяет витамин D₃ – холекальциферол и витамин D₂ – эргокальциферол. Витамин D₃ (холекальциферол) синтезируется в эпидермисе кожи под воздействием ультрафиолетового излучения солнеч-

ного света (В-спектр) из 7-дегидрохолестерола. Далее он проходит два процесса гидроксилирования: в печени под действием 25-гидроксилазы образуется 25(OH)D (25-гидроксивитамин D) или кальцидиол, а в почках под действием 1 α -гидроксилазы синтезируется биологически активный 1,25(OH)₂D₃ (1,25-дигидроксивитамин D) или кальцитриол. 1,25(OH)₂D₃ может синтезироваться не только в почках, но и в клетках поджелудочной железы, желудка, толстого кишечника, эпидермиса, эндотелия сосудов, а также в макрофагах и плаценте. Другая форма витамина D – эргокальциферол D₂ синтезируется из эргостерола в растениях [6]. Широкое распределение рецепторов витамина D в организме человека (включая кишечник, почки, кости, паращитовидные железы, клетки иммунной системы, гладкие мышцы и миокард) обуславливает плейотропные эффекты активации рецепторов витамина D [7]. Тем не менее остается недостаточно проанализированным участие витамина D в патогенезе артериальной гипертензии (АГ). АГ – стойкое повышение артериального давления (АД) от 140/90 мм рт. ст. и выше. Важными патогенетическими факторами АГ признаны тканевая инсулинорезистентность, сопряженная с усилением реабсорбции натрия, активности симпатической нервной системы, экспрессией протоонкогенов и ослаблением вазодилататорных стимулов, а также повышение плотности рецепторов сосудистого русла и миокарда и их чувствительности к адренергическим воздействиям под влиянием избыточной секреции кортизола и тиреоидных гормонов. Типичными осложнениями АГ являются инсульт, инфаркт, сердечная и почечная недостаточность. По данным Минздрава России, в 2014 г. с диагнозом «болезни системы кровообращения», установленным впервые в жизни, в РФ зарегистрировано 28,8 тыс. человек, в 2015 г. – 31,2 тыс., в 2016 г. – 31,7 тыс. В 2017 г. в РФ от гипертонической болезни умерло 16 723 человек, от ССЗ – 857 980, от цереброваскулярных заболеваний – 264 854 [8].

Витамин D участвует в регулировании секреции ренина в юктагломерулярном аппарате [9]. На фоне дефицита витамина D происходит повышение активности работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что способствует повышению АД [10, 11].

Традиционно для описания гормональной регуляции АД приводят схему работы РААС, контролирующей состояние тонуса сосудов, электролитного состава крови и водно-солевого обмена (рис. 1, 2) [12–14].

Ренин является протеолитическим ферментом, не обладающим прессорными свойствами [15], при взаимодействии с ангиотензиногеном приводит к образованию ангиотензина I (АТ I). АТ I не обладает вазопрессорной активностью, под воздействием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) быстро превращается в ангиотензин II (АТ II), который является наиболее мощным из известных прессорных факторов [16]. Возможно преобразование АТ I в АТ II с помощью фермента химазы, активность которого максимальна в ткани сердца и стенке сосудов, в то время как активность АПФ максимальна в ткани почек [17]. Существуют альтернативные пути образования АТ II, минуя воздействие АПФ и химазы, напрямую из ангиотензиногена при участии ферментов катепсина G, тонина и калликреина. Физиологические эффекты АТ II опосредуются через его связь со специфическими рецепторами 1-го и 2-го типа: АТ₁- и АТ₂-рецепторами. При связи АТ II с АТ₁-рецептором происходит запуск атерогенных процессов в организме:

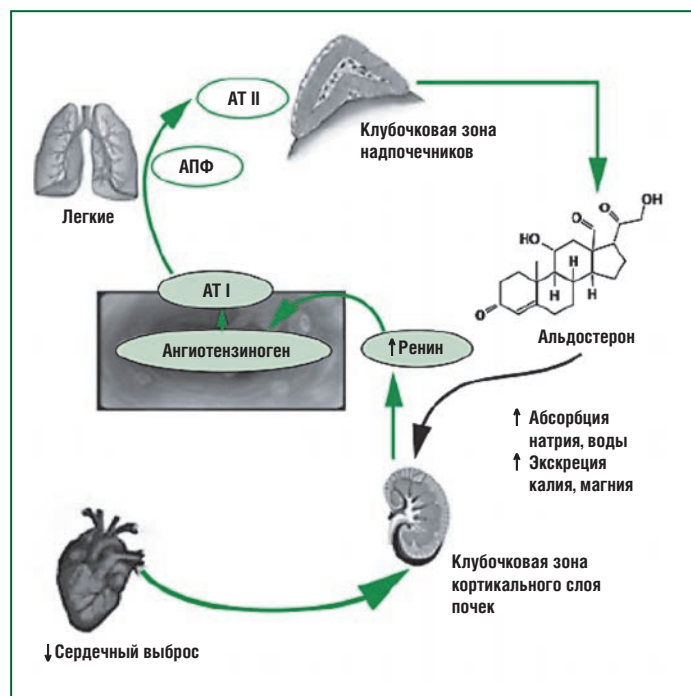


Рис. 1. Классическая схема активации РААС

АТ I – ангиотензин I; АТ II – ангиотензин II; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

спазм сосудов, пролиферация гладких мышечных клеток, фиброзирование тканей, всплеск свободнорадикального окисления [18]. С активацией именно этой группы рецепторов связывают развитие АГ, ремоделирование стенок сосудов и сердечной мышцы, приводящих к неблагоприятным изменениям сердечно-сосудистой системы. Активация АТ₂-рецепторов оказывает противоположное действие: происходят дилатация сосудов, высвобождение эндотелиального оксида азота (NO), индукция секреции простаглицина и брадикинина, торможение гипертрофии кардиомиоцитов и активности коллагеназы.

В эксперименте показано, что в патогенезе АГ у крыс ключевую роль играет локальная продукция АТ II, поскольку в хроническую стадию процесса активность ренина и АПФ в плазме крови в норме или даже снижена, тогда как продукция АТ II в стенке сосуда значительно возрастает [19].

Взаимодействие местной РААС и паракринных факторов, в частности трансформирующего фактора роста бета

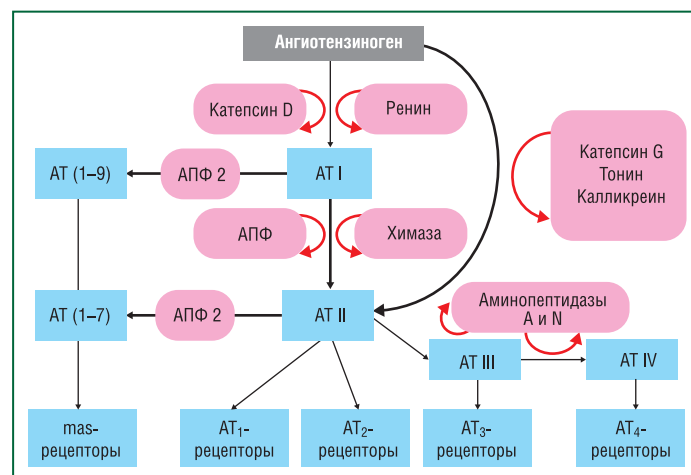


Рис. 2. Структура РААС



Рис. 3. Биологические эффекты TGF-β

(TGF-β), на уровне эндотелия описано в обзоре А.В. Москалева [20]. TGF-β принадлежит к семейству димерных полипептидов с молекулярной массой 25 кДа. Источниками TGF-β являются преимущественно моноциты и макрофаги, содержащие его постоянно, но секретирующие только при активации. Кроме того, TGF-β могут продуцировать и другие клетки, такие как фибробласты, эндотелиоциты, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, гладкомышечные клетки, а также клетки многих видов злокачественных опухолей [21, 22]. Выявлено, что молекула TGF-β проявляет 3 основных типа биологической активности: ингибирует пролиферацию большинства клеток, в т. ч. эпителиальных, стимулирует рост некоторых мезенхимальных клеток; обладает иммуносупрессорным эффектом; усиливает формирование межклеточного матрикса (рис. 3). Три изоформы TGF-β имеют сходные биологические эффекты, однако наиболее выраженной экспрессией и значимой ролью при воспалении, ремоделировании и фиброзировании сосудов и миокарда обладает TGF-β1 [23].

Перегрузки, давление активируют РААС с генерацией АТ II. Гипертрофические эффекты АТ II опосредуются активацией TGF-β1-сигнальных путей. TGF-β1 индуцирует гипертрофию кардиомиоцитов и интерстициальный фиброз. В почечной, сердечной, сосудистой тканях АТ II индуцирует воспалительную реакцию путем стимуляции экспрессии провоспалительных хемокинов, ответственных за тканевое накопление иммунокомпетентных клеток [24]. АТ II также вовлечен в контроль адипогенеза в виде регуляции синтеза липидов и их накопления в адипоцитах [25].

В обзоре А.В. Барсукова установлена четкая связь между активностью РААС, в т. ч. местной в жировой ткани, и метаболическими факторами сердечно-сосудистого риска [26].

В своей работе S. Engeli et al. продемонстрировали, что экспрессия матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) ангиотензиногена в абдоминальной жировой ткани значительно выше, чем в подкожной. Адипоциты также экспрессируют как рецепторы к АТ II, которые превращают жировые клетки в своеобразную мишень для паракринных влияний этого гормона, так и АТ II, который, в свою очередь, приводит к нарушению дифференцировки преадипоцитов до зрелых клеток, вызывая тем самым накопление липидов не в адипоцитах, а в висцеральных паренхиматозных органах и поперечно-полосатых мышцах [27].

Предполагается, что ренин-ангиотензиновая система жировой ткани обладает прогипертензивными эффек-

тами. В экспериментальных исследованиях было установлено, что искусственная экспрессия гена ангиотензиногена в жировой ткани трансгенной линии мышей приводит к увеличению содержания АТ II в крови на 20% и некоторому повышению АД. Выявлено, что у людей с висцеральным ожирением отмечаются более высокие уровни ангиотензиногена, альдостерона, а также повышенная экспрессия генов рецепторов к АТ II. Это связано с аутокринно-паракринной ролью жировой ткани, способной к выработке альдостеронстимулирующего фактора [28, 29].

Увеличение активности РААС жировой ткани при ожирении сопровождается снижением уровня адипонектина [30]. У детей с ожирением на фоне приема витамина D повышается уровень адипонектина, снижаются уровень триацилглицеридов и индекс НОМА (индекс инсулинорезистентности) [31].

В обзоре В.С. Пыхтиной с соавт. о взаимодействии РААС и репликативного клеточного старения в ходе старения сосудов РААС рассматривается в роли одного из главных источников хронического воспаления и окислительного стресса [14].

Л.В. Кежун, Л.В. Янковская в своем обзоре анализируют роль РААС и витамина D в развитии АГ у женщин в перименопаузальном периоде [32].

В обзоре Е.Н. Дудинской и О.Н. Ткачевой о роли витамина D в развитии АГ приведены данные об ассоциации дефицита витамина D с нарушением кальциевого обмена, повышением тонуса РААС, дисфункцией эндотелия, формированием метаболического синдрома. Представленные результаты исследований открывают перспективу применения созданного на основе витамина D нового класса антигипертензивных препаратов [33].

Метаанализ по изучению данных 11 клинических испытаний, проводимых у людей с гипертонзией, в которых витамин D обладал антигипертензивным действием, показал, что данные не достигли уровня статистической значимости (95% доверительный интервал (ДИ) от -0,8 до 0,7), однако были получены достоверные данные о снижении диастолического давления (95% ДИ от -5,5 до -0,6). На основании анализа был сделан вывод о том, что витамин D не оказывает существенного влияния на АД у людей с нормальным АД [34].

Подавление секреции ренина витамином D через активацию его рецепторов происходит независимо от кальциевого гомеостаза и нарушений водно-солевого обмена. В культуре клеток *in vitro* введение активного метаболита – кальцитриола подавляло транскрипцию гена ренина за счет геномного механизма, связанного с воздействием на ядерные PBD (рецепторы к витамину D), что указывает на способность D-дефицита увеличивать риск развития АГ [35].

В экспериментальных работах было показано, что кальцитриол подавляет высвобождение воспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-10), регулирует АД, электролитный баланс, гомеостаз [36, 37].

По данным Y. Talmor et al., в экспериментальных моделях терапия витамином D также уменьшает повреждение, вызванное оксидативным стрессом. Витамин D *in vitro* уменьшает образование интерлейкина-6 (ИЛ-6) и активность ядерного транскрипционного фактора NF-κB, а также предотвращает ингибирование продукции эндотелиальной NO-синтазы конечными продуктами гликозилирования [38].

В эксперименте на мышах, генетически лишенных витамин D-связывающего белка, наблюдались повышенная продукция ренина и АТ II, развитие гипертензии, гипертрофии левого желудочка сердца, полидипсии [39].

Применение препаратов витамина D и его активных метаболитов в клинической практике прописано в отечественных и международных клинических рекомендациях.

В большинстве случаев применяются нативные формы витамина D, однако в ситуации, когда имеется предполагаемое нарушение метаболизма витамина D, например, при выраженном поражении почек (скорость клубочковой фильтрации 60 мл/мин и менее) или печени, требуется назначение активных метаболитов витамина D – кальцитриола, альфакальцидола или их аналогов. Кальцитриол идентичен самому активному метаболиту витамина D – 1,25-дигидроксивитамину D, а альфакальцидол отличается от кальцитриола лишь отсутствием гидроксильной группы в 25-м положении.

Прием кальцитриола (0,25–1,0 мкг/сут) может вызывать гиперкальциемию, в связи с этим нужно учитывать, что, в отличие от нативных форм, его прием должен обязательно сопровождаться регулярным контролем уровня кальция и фосфатов в крови (в начале лечения – 1 р./нед., при достижении оптимальной эффективной дозы – каждые 2–3 нед. лечения). Назначение альфакальцидола ассоциируется с несколько меньшим риском гиперкальциемии за счет того, что в кишечнике он находится в неактивной форме, активизируясь после биотрансформации в печени. При хронической почечной недостаточности также требуется контроль уровня активности щелочной фосфатазы (ЩФ), кроме того, требуется предварительная коррекция гиперфосфатемии (при ее наличии). В случае лечения активными метаболитами витамина D уровень в крови 25(OH)D нельзя использовать для контроля эффективности лечения.

Также в настоящее время в клинической практике кардиологов и нефрологов для кардиоренальной протекции используют аналоги витамина D – селективный активатор рецептора витамина D парикальцитол [40]. Термин «селективный» означает, что молекула действует в основном на парацинтовидные железы и в меньшей степени – на клетки кишечника и костей, вызывая меньшие концентрации сывороточного кальция и фосфора. По данным D. Andress, такого рода селективные активаторы оказывают также противовоспалительное и антитромботическое действие и могут подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, активность РААС, кальцификацию сосудов и их жесткость, способствуют регрессии гипертрофии левого желудочка [41].

На рисунке 4 представлена схема активации рецепторов PBD в сердечно-сосудистой системе.

Таким образом, анализ доступных современных научных данных позволяет сформулировать следующие выводы:

1. Несомненное участие витамина D в регуляции АД (как прямое, так и опосредованное через местную РААС) позволяет расширить представление о роли D-гормона, сформировав представление о D-эндокринной системе, ее взаимосвязи с другими механизмами патогенеза АГ.
2. Значимость местных РААС в формировании патофизиологических нарушений гораздо больше, чем циркулирующей РААС.
3. Учитывая распространенность заболеваний, связанных с дефицитом витамина D, необходимо активно внедрять



Рис. 4. Механизм ингибирования гипертрофии миокарда и повреждения сосудов через активацию PBD [33]

скрининговые методы выявления дефицита этого витамина в популяции (например, в рамках ежегодной диспансеризации и т. п.).

4. С получением новых данных о патогенезе формирования АГ появляются дополнительные прогностические критерии заболевания, позволяющие разрабатывать инновационные подходы к их терапии, например, использование препаратов витамина D и его метаболитов для коррекции развития АГ, в т. ч. в рамках метаболического синдрома.

Литература

1. Древал А.В., Крюкова И.В., Барсуков И.А., Тевосян Л.Х. Внекостные эффекты витамина D (обзор литературы) // РМЖ. 2017. № 1. С. 53–56 [Dreval A.V., Kryukova I.V., Barsukov I.A., Tevosyan L.K.H. Vnekostnyye efekty vitamina D (obzor literatury) // RMZH. 2017. № 1. S. 53–56 (in Russian)].
2. Егшатын Л.В., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Каштанова Д.А. Роль витамина D в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний // Остеопороз и остеопатии. 2014. № 3. С. 27–30 [Yegshatyan L.V., Dudinskaya Ye.N., Tkacheva O.N., Kashtanova D.A. Rol' vitamina D v patogeneze khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevaniy // Osteoporoz i osteopatii. 2014. № 3. S. 27–30 (in Russian)].
3. Gouni-Berthold I., Krone W., Berthold H.K. Vitamin D and cardiovascular disease // Curr Vasc Pharmacol. 2009. Vol. 7(3). P. 414–422.
4. Pilz S., Kienreich K., Tomaschitz A. et al. Vitamin D and cardiovascular disease: update and outlook // Scand J Clin Lab Invest. 2012. Suppl. 243. P. 83–91.
5. Parker J., Hashmi O., Dutton D. et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis // Maturitas. 2010. Vol. 65 (3). P. 225–236.
6. The functional metabolism and molecular biology of vitamin D action. In: M. F. Holick, and. Vitamin D: Plum L.A., DeLuca H.F. Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications. 2nd edn. N.-Y.: Humana Press. 2010. P. 61–97.
7. Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E. Vitamin D // Am J Physiol Renal Physiol. 2005. Vol. 289(1). P. 8–28.
8. Федеральная служба государственной статистики [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki (in Russian)] / URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/# (дата обращения: 12.02.2018).
9. Li Y.C., Kong J., Wei M. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system // J Clin Invest. 2002. Vol. 110(2). P. 229–238.
10. Chen S., Sun Y., Agrawa D.K.J. Vitamin D deficiency and essential hypertension // Am Soc Hypertens. 2015. Vol. 9(11). P. 885–901.
11. Müller D.N., Kleinewietfeld M., Kyakan H. Vitamin D review // J Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2011. Vol. 12 (2). P. 125–128.
12. Шестакова М.В. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система: эволюция представлений от открытия ренина до наших дней. Перспективы ее терапевтической блокады // Терапевтический архив. 2011. № 4. С. 71–77 [Shestakova M.V. Renin-angiotenzin-al'dosteronovaya sistema: evolyutsiya predstavleniy ot otkrytiya renina do nashikh dney. Perspektivy yeye terapevticheskoy blokady // Terapevticheskiy arkhiv. 2011. № 4. S. 71–77 (in Russian)].
13. Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений // Сахарный диабет. 2010. Т. 13. № 3. С. 14–19 [Shestakova M.V. Rol' tkanevoy renin-angiotenzin-al'dosteronovoy sistemy v razvitiy metabolicheskogo sindroma, sakharnogo diabeta i yego sosudistykh oslozhneniy // Sakharnyy diabet. 2010. T. 13. № 3. S. 14–19 (in Russian)].

14. Пыхтина В.С., Стражеско И.Д., Агалцов М.В., Ткачева О.Н. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и репликативное клеточное старение: их взаимодействие в ходе старения сосудов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10(3). С. 312–316 [Pykhtina V.S., Strazhesko I.D., Agal'tsov M.V., Tkacheva O.N. Renin-angiotensin-al'dosteronovaya sistema i replikativnoye kletochnoye starenie: ikh vzaimodeystviye v khode stareniya sosudov // Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2014. T. 10(3). S. 312–316 (in Russian)].

15. Haber E., George C. Griffith lecture. The role of renin in normal and pathological cardiovascular homeostasis // Circulation. 1976. Dec. Vol. 54(6). P. 849–861.

16. Kobori H., Nangaku M., Navar Q. et al. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease // Pharmacol Rev. 2007. № 59(3). P. 251–287.

17. Urata H., Kinoshita A., Misono K.S. et al. Identification of a highly specific chymase from physiology to the pathobiology of hypertension in the human heart // J Biol Chem. 1990. Vol. 265(36). P. 22348–22357.

18. Griendling K.K., Minieri C.A., Ollerenshaw J.D. et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells // Circ Res. 1994. Vol. 74(6). P. 1141–1148.

19. Mueller C.F., Nickenig G. Angiotensin II: one driving force behind atherogenesis // Hypertension. 2008. Vol. 51(2). P. 175–176.

20. Москалев А.В., Рудой А.С., Апчел А.В. и др. Особенности биологии трансформирующего ростового фактора β и иммунопатология // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. Т. 2(54). С. 206–216 [Moskalev A.V., Rudoy A.S., Archel A.V. i dr. Osobennosti biologii transformiruyushchego rostovogo faktora β i immunopatologiya // Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii. 2016. T. 2(54). S. 206–216 (in Russian)].

21. Globe G.C., Schiemann W.P., Lodish H.F. Role of transforming growth factor beta in human disease // N Engl J Med. 2000. Vol. 342(18). P. 1350–1358.

22. Engel M.E., Datta P.K., Moses H.L. Signal transduction by transforming growth factor beta: a cooperative paradigm with extensive negative regulation // J Cell Biochem Suppl. 1998. Vol. 72. Issue Suppl. S. 30–31. P. 111–122.

23. Пелипенко Л.В., Сергиенко А.В., Ивашев М.Н. Эффекты трансформирующего фактора роста бета-1 // Междунар. журн. эксперим. образ. Материалы международных научных конференций «Инновационные медицинские технологии». Биологические науки. Франция (Париж), 18–25 марта 2015 г. 2015. № 3. С. 558–559 [Pelipenko L.V., Sergiyenko A.V., Ivashhev M.N. Effekty transformiruyushchego faktora rosta beta-1 // Mezhdunar. zhurn.eksperiment. obrazov. Materialy mezhdunarodnykh nauchnykh konferentsiy «Innovatsionnyye

meditsinskiye tekhnologii». Biologicheskiye nauki. Frantsiya (Parizh), 18–25 marta 2015 g. 2015. № 3. S. 558–559 (in Russian)].

24. Greider C.W., Blackburn E.H. The telomere terminal transferase of Tetrahymena is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity // Cell. 1987. Vol. 51(6). P. 887–898.

25. Sharma A.M., Janke J., Gorzelnik K. et al. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells // Hypertension. 2002. Vol. 40 (5). P. 609–611.

26. Барсуков А.В. Кардиометаболический синдром: насколько важна в реальной клинической практике активация PPAR γ -рецепторов? // Артериальная гипертензия. 2008. № 2. С. 116–124 [Barsukov A.V. Kardiometabolicheskiy sindrom: naskol'ko vazhna v real'noy klinicheskoy praktike aktivatsiya PPAR γ -retseptorov? // Arterial'naya gipertenziya. 2008. № 2. S. 116–124 (in Russian)].

27. Engeli S., Sharma A.M. Emerging concepts in the pathophysiology and treatment of obesity-associated hypertension // Curr Opin Cardiol. 2002. Vol. 17 (4). P. 355–359.

28. Sowers J.R., Whaley-Connell A., Epstein M. Narrative Review: The Emerging Clinical Implications of the Role of Aldosterone in the Metabolic Syndrome and Resistant Hypertension // An Intern Med. 2009. Vol. 150 (11). P. 776–783.

29. Bombardieri A.S., Klemmer P.J. Interaction of aldosterone and extracellular volume in the pathogenesis of obesity-associated kidney disease // Am J Nephrol. 2009. Vol. 30(2). P. 140–146.

30. Yasue S., Masuzaki H., Okada S. et al. Adipose tissue-specific regulation of angiotensinogen in obese humans and mice: impact of nutritional status and adipocyte hypertrophy // Am J Hypertens. 2010. Vol. 23. P. 425–431.

31. Никитина И.Л., Тодиева А.М., Ильина М.Н., Буданова М.В. и др. Опыт лечения витамином D: возможно ли повлиять на метаболические и кардиоваскулярные факторы риска у детей с ожирением? // Артериальная гипертензия. 2015. Т. 21(4). С. 426–435 [Nikitina I.L., Todiyeva A.M., Il'ina M.N., Budanova M.V. i dr. Opyt lecheniya vitaminom D: vozmozhno li povliyat' na metabolicheskiye i kardiovaskulyarnyye faktory riska u detey s ozhireniyem? // Arterial'naya gipertenziya. 2015. T. 21(4). S. 426–435 (in Russian)].

32. Кежун Л.В., Янковская Л.В. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и витамина D в развитии артериальной гипертензии у женщин в перименопаузальном периоде (обзор литературы) // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013. № 1. С. 14–17 [Kezhun L.V., Yankovskaya L.V. Rol' renin-angiotensin-al'dosteronovoy sistemy i vitamina D v razvitiy arterial'noy gipertenzii u zhenshchin v perimenopauzal'nom periode (obzor literatury) // Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2013. № 1. S. 14–17 (in Russian)].

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

Реклама

СВЕЖИЙ ПОДХОД

сайт для практикующих
врачей

www.RMJ.RU



Полные тексты статей по заболеваниям желез внутренней секреции в разделе «Эндокринология». Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!



В рамках направления:
«Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения
и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение»



XIV Московский городской съезд эндокринологов Эндокринология столицы - 2018

30, 31 марта - 1 апреля 2018 года

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе XIV Московского городского съезда эндокринологов «Эндокринология столицы – 2018», который состоится 30, 31 марта - 1 апреля 2018 г. в здании Правительства Москвы (Новый Арбат, 36).

Мероприятие проводится под патронатом

Московская ассоциация эндокринологов

Медицинская секция МООИ «Московская диабетическая ассоциация»

ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава РФ

В программе Съезда 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 мероприятиях XIII Московского городского съезда эндокринологов (31 марта – 2 апреля 2017 г.) участвовало более 1 400 специалистов из разных регионов России и стран ближнего и дальнего зарубежья. В выставочной экспозиции Съезда были представлены 26 компаний, информационную поддержку оказывали 12 изданий и электронных средств массовой информации.

В 2018 году планируется расширение состава участников, которые уже сейчас проявляют большой интерес к Съезду и его тематике. В работе Съезда предполагается участие около 1500 медицинских специалистов.

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

Организована online-трансляция заседаний съезда

подробная информация на сайте www.imfd.ru

Организатор мероприятия:

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Адрес проведения: Москва, здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Посещение заседаний Съезда по пригласительным билетам.

Ждем Вас и желаем успешной работы!

Координаторы проекта:

Иванова Евгения, Шинкаренко Виктория, Салманова Юлия

Организатор

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Суцеская, дом 25, корп. 1

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

E-mail: ivanova@imfd.ru, vika@imfd.ru, salmanova@imfd.ru

www.imfd.ru



СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ — ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТИ ПАЦИЕНТОВ С НАЖБП¹⁻³




**ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н
ПОКАЗАН В ТЕРАПИИ
НАЖБП⁴**



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Эссенциале® форте Н. Регистрационное удостоверение номер: ПН 011496/01 от 28.06.16. Торговое название: Эссенциале® форте Н. Лекарственная форма: капсулы. Состав: в 1 капсуле содержится активный ингредиент: фосфолипиды из соевых бобов, содержащие 76% (3-*sn*-фосфатидил)-холина (синонимы: EPL, эссенциальные фосфолипиды) — 300 мг. Фармакотерапевтическая группа: гепатопротекторное средство. Код АТХ: A05C. Показания к применению: хронические гепатиты, цирроз печени, жировая дистрофия печени различной этиологии, токсические поражения печени, алкогольный гепатит, токсикоз беременности, профилактика рецидивов образования желчных камней, псориаз (в качестве средства вспомогательной терапии), радиационный синдром. Противопоказания: известная повышенная чувствительность к фосфатидилхолину или другим вспомогательным ингредиентам препарата. Детский возраст до 12 лет (отсутствие достаточной доказательной базы). Способ применения и дозы: по 2 капсулы 3 раза в день во время еды. Как правило, продолжительность приема неограничена. Побочные действия: желудочный дискомфорт, мягкий стул, диарея, кожные аллергические реакции. Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Bhatia L.S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *European Heart Journal* (2012) 33, 1190–1200.
2. Ballestri et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(7): 1724-1745.
3. N Chalasani, G Szabo. *Alcoholic and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Bench to Bedside*. 2016, Springer International Publishing. 372 p.
4. Gundermann et al. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2016;9 105–117.

*Эссенциальные фосфолипиды помогают восстанавливать клетки печени (проверялось в экспериментальных исследованиях).
**Gundermann K.J. et al. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep*. 2011; 63(3): 643-659.

 Представительство
АО «Санofi-авентис груп»
Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, 22
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11
www.sanofi.ru

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. SARU.PCH.17.04.0557