

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

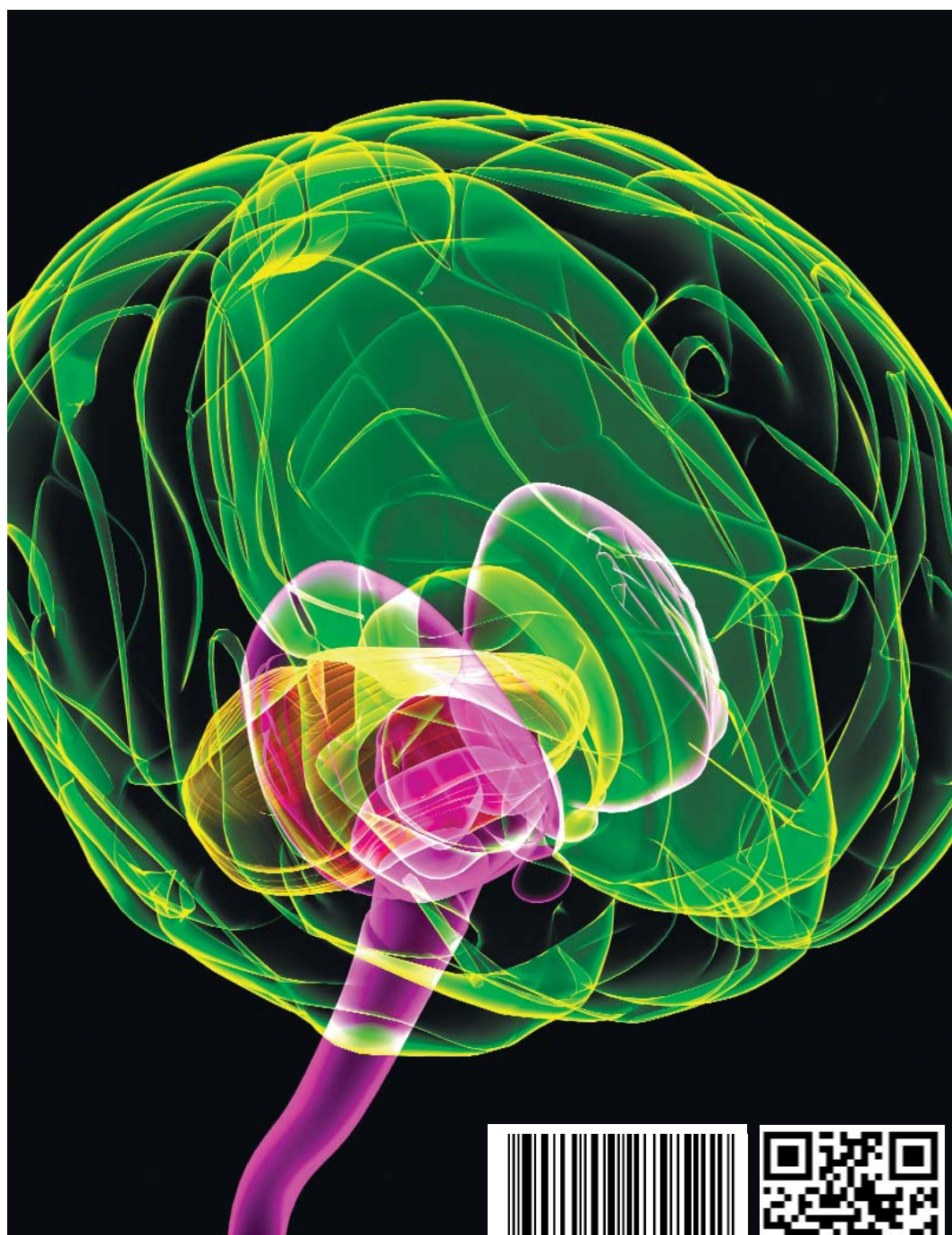
Неалкогольная жировая болезнь печени, депрессия у больных сахарным диабетом; изменения сна у пациентов с нарушениями метаболизма

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Эффекты короткого курса лечения системными глюкокортикоидами; барьеры для статино-терапии у пациентов с сахарным диабетом; использование селена в эндокринологической практике

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Синдром Иценко – Кушинга, выявленный и пролеченный у пациентки во время беременности, закончившейся рождением ребенка в срок





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!

РМЖ

№ 22, 2017

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,

ул. Бакунинская, д. 23–41

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

Электронная почта:

postmaster@doctormedia.ru

WWW адрес: <http://www.rmj.ru>

для корреспонденции:

п/о 105064, а/я 399

директор

В.П. Смирнов

исполнительный директор

А.М. Шутая

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

Ю.Е. Ефремова

редактор-корректор

Т.В. Дека

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.Л. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Ю.В. Перевиспа

Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 40000 экз. Заказ № 221487

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 0,593

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

27.10.2017

Содержание:

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Проявления гиперкортицизма у больных на фоне
короткого курса лечения системными глюкокортикоидами 1603

А.В. Древаль, И.В. Комердус, Н.А. Будул,
Т.А. Бритвин, С.А. Терпигорев, Т.Г. Кабанова,
А.В. Чеканова

Неалкогольная жировая болезнь печени
у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа:
особенности патогенеза и лечения 1607

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

ОБЗОРЫ

Депрессия и сахарный диабет
как коморбидные заболевания 1613

Е.Г. Старостина, М.Н. Володина,
И.В. Старостин, А.Е. Бобров

Барьеры для статинотерапии у пациентов
с сахарным диабетом 2-го типа и пути их преодоления 1621

Л.В. Кондратьева

Добезилат кальция как ранний ангиопротектор
при диабетических микроангиопатиях 1629

Е.Ю. Мурашко

Взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени
и сахарного диабета 2-го типа 1635

Л.А. Шаронова, А.Ф. Вербовой, Н.И. Вербовая,
А.В. Пашенцева

Сон и нарушения метаболизма 1641

И.В. Мисникова, Ю.А. Ковалева

Остеопороз. Гендерные особенности профилактики
и лечения 1646

А.Ю. Бабенко, М.Ю. Лаевская

Молекулярно-генетические характеристики
адренокортикального рака 1651

М.М. Бяхова, И.А. Воронкова, А.В. Кривошеев

Использование селена в медицинской практике 1654

Т.П. Шестакова

ЛЕКЦИИ

Изменение функционирования репродуктивной
системы мужчин с возрастом 1661

А.В. Древаль

Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы
дифференциальной диагностики и системной
терапии болевого синдрома 1665

Е.Г. Старостина

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Клинический случай эндогенного гиперкортицизма при
беременности 1677

А.В. Чеканова, И.В. Комердус, Т.П. Шестакова,
Ф.Ф. Бурумкулова, А.В. Древаль, Т.А. Бритвин

Главный редактор

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

Редакционная коллегия

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

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

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

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, кафедра педиатрии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор каф. факультетской хирургии №1 ЛФ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лешенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург
Логутова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора ГБУЗ МО «МОНИИАГ» по научной работе, Москва

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

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

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

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

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Редакционный совет

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

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

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

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

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

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, урологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва

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

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

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

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

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

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Проявления гиперкортицизма у больных на фоне короткого курса лечения системными глюкокортикоидами

Профессор А.В. Древаль, к.м.н. И.В. Комердус, Н.А. Будул, д.м.н. Т.А. Бритвин, профессор С.А. Терпигорев, к.м.н. Т.Г. Кабанова, А.В. Чеканова

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

РЕЗЮМЕ

Цель: сопоставить проявления гиперкортицизма у больных, получающих пероральные глюкокортикоиды (ПГК) по поводу саркоидоза легких, и у больных с глюкокортикоидостеромой.

Материал и методы: в исследование были включены 36 больных (26 (72,2%) женщин и 10 (27%) мужчин, средний возраст – 51 [39,5; 63,7] год), принимающих ПГК по поводу саркоидоза легких (группа А), и 32 больных (30 (93,7%) женщин и 2 (6,3%) мужчины, 41,5 [32,2; 54,0] года) с глюкокортикоидостеромой (группа Б).

Результаты: проявления гиперкортицизма чаще наблюдались в группе Б, чем в группе А ($p < 0,05$). В группе А с увеличением дозы ПГК частота некоторых проявлений (матронизм, гипокалиемия, гиперхолестеринемия) нарастала ($r = 0,4$; $p = 0,01$). Артериальная гипертензия в группе А встречалась в 47,2% случаев, в группе Б – в 96,9% случаев ($p < 0,05$). В группе А по данным денситометрии остеопороз регистрировался у 4 (22,2%) пациентов, остеопения – у 2 (11,1%). В группе Б остеопороз выявлен у 5 (25%) пациентов, остеопения – у 5 (25%). В группе А спустя 1 мес. приема ПГК были выявлены нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) у 3 пациентов, нарушенная гликемия натощак (НГН) – у 2, НТГ+НГН – у 1. В группе Б сахарный диабет (СД) выявлен у 2 пациентов, НТГ – у 6, норма – у 8.

Выводы: проявления гиперкортицизма чаще наблюдались у пациентов группы Б, чем у пациентов группы А. Чем выше была доза ПГК на килограмм массы тела в группе А, тем некоторые проявления гиперкортицизма встречались чаще. Нарушения плотности костной ткани в обеих группах встречались с одинаковой частотой. Спустя 1 мес. приема ПГК в группе А отмечались нарушения углеводного обмена, которые ранее не были диагностированы.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, гиперкортицизм, проксимальная миопатия, стрии, синдром Иценко – Кушинга.

Для цитирования: Древаль А.В., Комердус И.В., Будул Н.А. и др. Проявления гиперкортицизма у больных на фоне короткого курса лечения системными глюкокортикоидами // РМЖ. 2017. № 22. С. 1603–1606.

ABSTRACT

Manifestations of hypercorticism in patients on the background of a short course of systemic glucocorticoids treatment

Dreval A.V., Komeredus I.V., Budul N.A., Britvin T.A., Terpigorev S.A., Kabanova T.G., Chekanova A.V.

Moscow Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky

Aim: to compare the manifestations of hypercorticism in patients receiving oral glucocorticoids (OGC) for lungs sarcoidosis, and in patients with glucocorticosteroma.

Patients and methods: the study included 36 patients (26 (72.2%) women and 10 (27%) men, 51 [39.5, 63.7] years) who took OGC for lungs sarcoidosis (group A) and 32 patients (30 (93.7%) women and 2 (6.3%) men, 41.5 [32.2, 54.0] years) with glucocorticosteroma (group B).

Results: manifestations of hypercorticism were more often observed in group B than A ($p < 0.05$). In group A, with increasing dose of OGC, the frequency of certain manifestations (matronism, hypokalemia, hypercholesterolemia) increased ($r = 0.4$, $p = 0.01$). Arterial hypertension in group A was found in 47.2% of cases, in group B - 96.9% of cases ($p < 0.05$). In group A, according to densitometry, osteoporosis was recorded in 4 (22.2%) patients, osteopenia - in 2 (11.1%) patients. In group B: osteoporosis was detected in 5 (25%) pts., osteopenia - in 5 (25%) pts. In group A, after a month of taking OGC, impaired glucose tolerance (IGT) was detected in 3 pts, impaired fasting glycemia (IFG) - in 2 pts, IGT + IFG - in 1 pt. In group B: diabetes mellitus (DM) was detected in 2 pts., IGT - in 6 pts., norm - in 8 pts.

Conclusion: manifestations of hypercorticism were more often observed in patients of group B than A. In group A the higher the dose of OGC per kilogram of body weight, the more manifestations of hypercorticism were observed. Disturbances in bone density in both groups occurred with the same frequency. After 1 month of taking OGC in group A there were violations of carbohydrate metabolism, which had not previously been diagnosed.

Key words: glucocorticoids, hypercorticism, proximal myopathy, stretch marks, Cushing's syndrome.

For citation: Dreval A.V., Komeredus I.V., Budul N.A. et al. Manifestations of hypercorticism in patients on the background of a short course of systemic glucocorticoids treatment // RMJ. 2017. № 22. P. 1603–1606.

Введение

Впервые глюкокортикоидный препарат был применен в 1948 г. у больного с ревматоидным артритом. В настоящее время препараты с глюкокортикоидным действием используются в терапевтической практике, прежде всего в качестве

противовоспалительных средств или иммуносупрессантов [1]. Вместе с тем глюкокортикоидные препараты сохраняют в той или иной степени спектр других характерных системных эффектов естественных глюкокортикоидов, которые рассматриваются терапевтами как побочные (нежелатель-

ные) явления. К ним относятся прежде всего ПГК, которые применяются системно (перорально или инъекционно). Клинические проявления гиперкортицизма были сформированы эндокринологами в результате наблюдения за проявлениями синдрома или болезни Иценко – Кушинга. В связи с этим неочевидно, можно ли использовать в терапевтической практике клинические представления о проявлениях эндогенного гиперкортицизма для наблюдений за побочными эффектами, развивающимися при применении синтетических глюкокортикоидов, которые структурно отличаются от естественных. Выявление специфического спектра побочных эффектов ряда современных глюкокортикоидных препаратов и составляет предмет нашего исследования.

Цель исследования: сопоставить клинические проявления гиперкортицизма у больных саркоидозом легких, получающих глюкокортикоиды, и у больных с глюкокортикоидостеромой.

Материал и методы

Группу обследования составили больные, которые проходили лечение в МОНИКИ: пациенты отделения пульмонологии, получающие метилпреднизолон (МП) по поводу саркоидоза легких (группа А), и пациенты отделения терапевтической эндокринологии с эндогенным гиперкортицизмом (глюкокортикоидостеромой) (группа Б). Клиническая характеристика групп А и Б представлена в таблице 1 (данные в таблицах представлены как медиана, 25 и 75 перцентиль (Me [25;75])).

Больные группы А были осмотрены до и спустя 1 мес. от начала терапии ПГК. Осмотр проводился согласно разработанному опроснику, который включал в себя сбор жалоб и анамнеза, общеклинический осмотр с измерением артериального давления (АД), окружности талии и бедер (ОТ/ОБ), индекса массы тела (ИМТ). По этой же схеме проводился осмотр больных группы Б.

Таблица 1. Исходные характеристики исследуемых групп пациентов

Группа	А		Б	
	36		32	
Число больных, n (%)	Жен., n (%)	Муж., n (%)	Жен., n (%)	Муж., n (%)
	26 (72,2%)	10 (27,8%)	30 (93,7%)	2 (6,3%)
Возраст, лет	51 [39,5; 63,7]		41,5 [32,2; 54]	
	52,5 [44; 63,2]	45,6 [34,7; 64,2]	41,5 [32,7; 52]	56,29
Медиана дозы ГК (метилпреднизолон), мг/сут	24 [18; 24]		–	
Медиана длительности эндогенного гиперкортицизма, мес.			54 [33; 72]	

С учетом того, что пациенты в группе А имели разную массу тела, группа была разделена на подгруппы, исходя из перерасчета ПГК в мг/кг массы тела (табл. 2).

Большим в обеих группах выполнялись лабораторные исследования (в лаборатории МОНИКИ):

- адренкортикотропный гормон (АКТГ) в плазме крови (методом иммунорадиометрического исследования (Immulite 2000, США), референсные значения: утром – 0,8–11 пмоль/л, вечером – 0–5,0 пмоль/л);

- кортизол крови (методом иммунорадиометрического исследования (Immulite 2000, США), референсные значения: утром – 190,0–650,0 нмоль/л, вечером – 50,0–350,0 нмоль/л);

- суточная экскреция свободного кортизола с мочой (методом радиоиммунного анализа (DSL-2100, США), референсные значения – 80,0–250,0 нмоль/л/сут);

- гликированный гемоглобин (методом капиллярного электрофореза (Capillarys 2 FLEX, Sebia S.A., Франция (2015 г.)), референсные значения – 4,3–5,8%);

- холестерин (методом спектрофотометрии (Beckman Coulter AU), референсные значения – 3,3–5,2 ммоль/л);

- калий (анализ электролиты) (Beckman Coulter AU – ISE, AVL 9180), референсные значения – 4,0–5,2 ммоль/л);

- пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) (без сахарного диабета в анамнезе) с 75 г глюкозы (методом спектрофотометрии (Beckman Coulter AU), референсные значения: исходно уровень глюкозы в венозной плазме < 6,1 ммоль/л, через 2 ч, после нагрузки 75 г глюкозы, уровень глюкозы < 7,8 ммоль/л).

Статистический анализ: количественные параметры, у которых отсутствовало нормальное распределение, оценивали по медиане [25 перцентиль; 75 перцентиль]. Для выявления корреляционной зависимости применялся метод непараметрической корреляции Пирсона. Для сравнения частоты встречаемости качественных параметров между 2 группами применялся критерий χ^2 , для сравнения количественных параметров в 2 группах – критерий Манна – Уитни. Уровень статистической значимости – 5% ($p < 0,05$). При статистическом анализе данных применяли программу IBM SPSS Statistics (версия 17.0).

Результаты

Жалобы и другие клинические проявления гиперкортицизма были разделены на более характерные для гиперкортицизма («большие» критерии) и менее характерные («малые» критерии) (табл. 3) [2, 3].

«Большие» критерии гиперкортицизма

В обеих группах наиболее частым проявлением гиперкортицизма был матронизм, но достоверно чаще он встречался в группе Б (табл. 3). С увеличением дозы ГК частота

Таблица 2. Доза принимаемых ПГК (метилпреднизолон) в группе А, исходя из перерасчета в мг/кг массы тела

Группа	Группа А							
	0,2–0,3		0,31–0,4		0,41–0,5		0,51–0,6	
Количество пациентов, n (%)	11		15		6		4	
	Жен., n (%)	Муж., n (%)	Жен., n (%)	Муж., n (%)	Жен., n (%)	Муж., n (%)	Жен., n (%)	Муж., n (%)
	6 (54,5%)	5 (45,5%)	11 (73,3%)	4 (26,7%)	5 (83,3%)	1 (16,7%)	4 (100%)	–
Возраст, лет	52 [44; 59]		49 [38; 65]		42 [36,5; 53,7]		57 [52,2; 67,7]	
	52,5 [44,2; 56]	50 [33,5; 67]	63 [45; 67]	37,5 [33,5; 67]	39 [36; 47,5]	65	57 [52,2; 67,7]	–

матронизма нарастала до дозы 0,51–0,6 мг/кг (рис. 1). Второй по частоте была жалоба на мышечную слабость (проксимальная миопатия), которая тоже достоверно чаще встречалась у пациентов группы Б (табл. 3). Склонность к образованию гематом намного чаще отмечалась в группе Б, чем в группе А (81,2% против 8,3%). При этом в группе А этот симптом наблюдался только у больных, получавших ГК в дозе 0,2–0,4 мг/кг массы тела. Стрии наблюдались только у больных группы Б (43,7%).

«Малые» критерии гиперкортицизма

Среди неспецифических симптомов наиболее часто выявлялась жалоба на прибавку веса, причем достоверно чаще у больных группы Б. Темп прибавки массы тела в месяц также был выше в группе Б. Жалобы на быструю утомляемость отмечались только в группе Б, причем очень часто. Нарушения менструального цикла у женщин репродуктивного возраста чаще наблюдались у больных в группе Б, чем

Таблица 3. «Большие» и «малые» критерии гиперкортицизма у пациентов в группах А и Б

Жалоба	Группа А (%)	Группа Б (%)
<i>Изменение внешности</i>		
Матронизм	33,3	56,2*
Прибавка в весе	33,3	87,5*
Отеки нижних конечностей	5,6	3,1
<i>Костно-мышечная система</i>		
Проксимальная миопатия	13,8	75*
<i>Кожа и ее придатки</i>		
Легкое образование гематом	8,3	81,2*
Стрии	0	43,7*
Акне	2,8	6,3
Длительное заживление ран	0	34,4*
Гирсутизм у женщин	0	28,1*
Выпадение волос	5,6	25*
<i>Нервная система</i>		
Эмоциональная лабильность (раздражительность, плаксивость)	27,7	31,3
Бессонница	16,7	34,4
Быстрая утомляемость	0	84,4*
Головокружение	8,3	0
Нарушение памяти	5,6	43,7*
Боль в спине	0	34,4*
Судороги ног	8,3	0
Повышение аппетита	27,7	43,7
Снижение аппетита	5,6	3,1
<i>Репродуктивная система</i>		
Нарушение менструального цикла	16,6 (2 из 12)	50 (11 из 22)*
Снижение либидо	2,8	18,6*

*- статистически значимые различия между группами А и Б.

Таблица 4. Другие проявления гиперкортицизма в группах А и Б

Критерий	Группа А	Группа Б
Гипокалиемия, %	30,5	25
Калий, ммоль/л	4,0 [3,7; 4,3]	4,3 [3,9; 4,6]*
Гиперхолестеринемия, %	66,6	81,2
Холестерин, ммоль/л	6,3 [5,0; 7,3]	6,2 [5,4; 6,9]

*- статистически значимые различия между группами А и Б.

в группе А. Жалобу на снижение либидо в группе Б предъявляли 6 пациенток, в группе А данная жалоба присутствовала только у 1 пациента.

Другие проявления гиперкортицизма

По данным лабораторных исследований, наиболее частыми проявлениями гиперкортицизма были гипокалиемия и гиперхолестеринемия в обеих группах (табл. 4), без достоверных различий между ними ($p > 0,05$).

Осложнения гиперкортицизма

Среди наиболее частых осложнений гиперкортицизма в обеих группах были артериальная гипертензия, остеопороз/остеопения и нарушения углеводного обмена.

Обсуждение

Клинические проявления гиперкортицизма, как специфические, так и неспецифические (табл. 3), достоверно чаще встречались у пациентов группы Б по сравнению с группой А ($p < 0,05$). Большая частота возникновения проявлений гиперкортицизма у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, вероятнее всего, была связана с длительностью заболевания. Так, у пациентов группы Б медиана длительности заболевания составила 54 мес., что было достоверно больше, чем в группе А ($p < 0,001$), где длительность приема ПГК составила всего 1 мес. Таким образом, клинические проявления гиперкортицизма были более выражены при эндогенном гиперкортицизме, чем на фоне приема МП.

Частота некоторых побочных эффектов в группе А возрастала с увеличением дозы МП, в частности жалоба на матронизм (рис. 1), также отмечались гипокалиемия и гиперхолестеринемия (рис. 2).

Жалобы на нарушение менструального цикла среди женщин репродуктивного возраста чаще наблюдались у

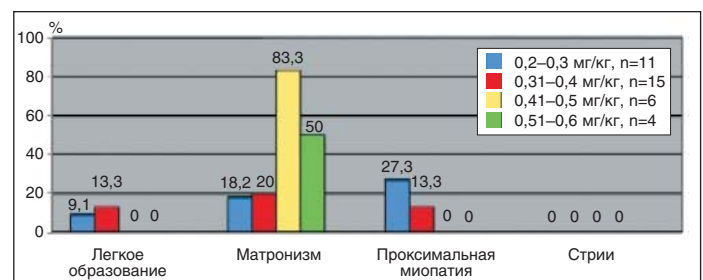


Рис. 1. Другие проявления гиперкортицизма в группе А (исходя из перерасчета дозы ПГК в мг/кг массы тела)

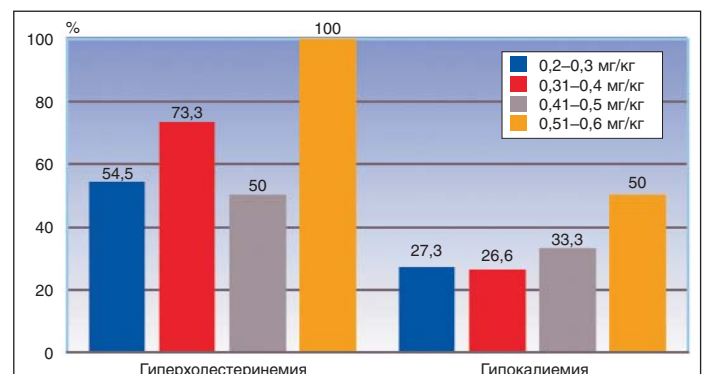


Рис. 2. «Большие» критерии гиперкортицизма в группе А (исходя из перерасчета дозы ПГК в мг/кг массы тела)

Таблица 5. Биологические эффекты ПГК

Препарат ГК	Противовоспалительное действие (соотношение)	Минералокортикоидная активность (соотношение)
Гидрокортизон	1	1
Метилпреднизолон	5	0,5

больных в группе Б, чем в группе А. При этом по возрасту они не отличались ($p=0,3$).

Были жалобы, которые наблюдались у пациентов группы Б и отсутствовали в группе А. Это жалобы на акне, стрии, гирсутизм, длительное заживление ран и боль в спине, что связано с особенностями биологического действия МП (табл. 5) [6].

Артериальная гипертензия при эндогенном гиперкортицизме, по данным суточного мониторирования артери-

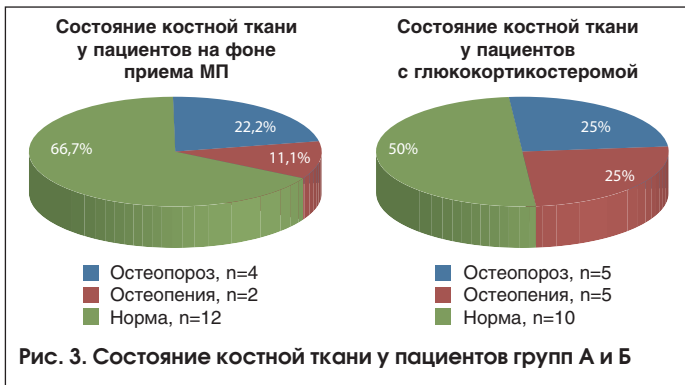


Рис. 3. Состояние костной ткани у пациентов групп А и Б

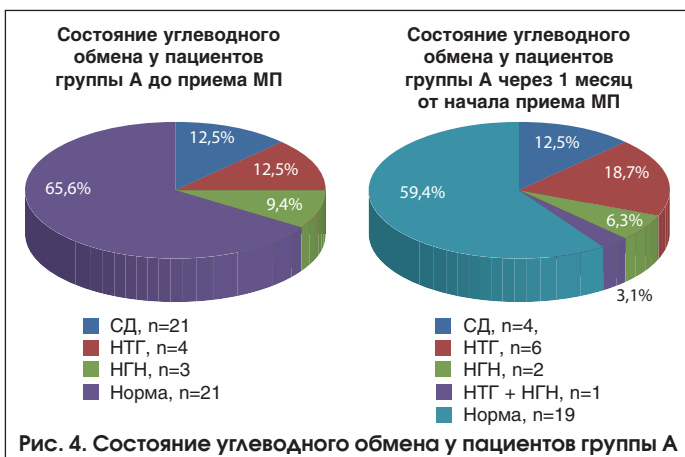


Рис. 4. Состояние углеводного обмена у пациентов группы А

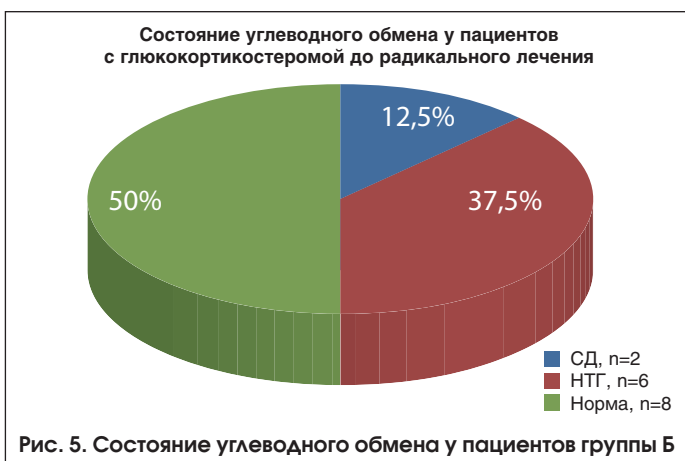


Рис. 5. Состояние углеводного обмена у пациентов группы Б

ального давления (СМАД), была диагностирована в 96,9% случаев, что было достоверно чаще, чем у пациентов на фоне приема ПГК – 47,2% случаев ($p<0,05$).

Частота нарушений плотности костной ткани у пациентов групп А и Б между собой достоверно не отличалась ($p>0,05$) (рис. 3). Остеопороз (ОП) в группе А был диагностирован у 4-х пациентов из 18, которым была проведена денситометрия: 3 женщины в возрасте 70,5 и 61 года (на момент проведения денситометрии все пациентки находились в менопаузе), а также у 1 мужчины в возрасте 65 лет, что соответствует данным о развитии ОП в популяции [4, 5]. Медиана возраста пациенток с ОП в группе Б составила 31 [24,5; 40,5] год, они были моложе по сравнению с группой А ($p<0,05$). Также у 3 из 5 пациентов группы Б с диагностированным ОП возникли малотравматичные переломы ребер и позвоночника. В группе А переломы отсутствовали.

Нарушения углеводного обмена, которые отсутствовали до приема МП, по данным орального глюкозо-толерантного теста (ОГТТ) у пациентов группы А, спустя 1 мес. от начала приема ПГК были отмечены у 6 пациентов из 28 (рис. 4). Так, у 3 пациентов развилась нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), у 2 – нарушенная гликемия натощак (НГН), и у 1 пациента была отмечена комбинация двух типов нарушения углеводного обмена – НТГ+НГН. В группе Б сахарный диабет был диагностирован у 2 пациентов, у 6 – НТГ (рис. 5).

Выводы

1. Клинические проявления гиперкортицизма чаще наблюдались у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, чем с экзогенным. Возможно, это связано как с отличительными особенностями биологического действия эндогенного кортизола и метилпреднизолона, так и с существенно менее продолжительным приемом метилпреднизолона по сравнению с длительностью эндогенного гиперкортицизма.

2. Наиболее характерными лабораторными проявлениями гиперкортицизма в обеих группах были гипокалиемия и гиперхолестеринемия, причем выраженность этих изменений была сопоставима при эндогенном и экзогенном гиперкортицизме ($p>0,05$).

3. Чем выше была доза метилпреднизолона на килограмм массы тела, тем проявление гипокалиемии, гиперхолестеринемии и частоты матронизма были больше.

4. В конце месячного курса лечения метилпреднизолоном частота остеопороза не превышала общепопуляционную, в то время как у больных с эндогенным гиперкортицизмом она была повышенной.

5. Через 1 мес. приема метилпреднизолона в группе А нарушение углеводного обмена развилось у 21,5% больных, причем только в виде ранних нарушений углеводного обмена (НТГ – 10,7%, НГН – 7,2%, НТГ+НГН – 3,6%).

Литература

- Дыдыкина И.С., Баранова И.А., Маслова К.А., Беневоленская Л.И. Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз // Научно-практическая ревматология. 2005. № 1. С. 69–75. [Dydykina I.S., Baranova I.A., Maslova K.A., Benevolenskaya L.I. Glyukokortikoid-inducirovannyj osteoporoz // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2005. № 1. S. 69–75 (in Russian)].
- Nieman L.K., Biller B.M.K. et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2008. Vol. 93(5). P. 1526–1540.
- Древал А.В. Эндокринология. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 544 [Dreval A.V. Endokrinologiya. Rukovodstvo dlya vrachej. M.: GEOTAR-Media, 2016. S. 544 (in Russian)].
- Lim L.S., Hoeksema L.J. et al. Screening for Osteoporosis in the Adult U.S. Population // Am J Prev Med. 2009. Vol. 36(4). P. 366–375.

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

Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: особенности патогенеза и лечения

Д.м.н. Л.А. Звенигородская¹, профессор А.М. Мкртумян^{1,2}, к.м.н. Т.В. Нилова¹, М.В. Шинкин¹, А.В. Петраков¹

¹ГБУ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗ г. Москвы

²ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из самых распространенных заболеваний в гепатологии. У больных сахарным диабетом (СД) заболевание встречается в 85–90% случаев. В патогенезе НАЖБП немаловажную роль играет дефицит таурина.

Цель исследования: у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа определить содержание желчных кислот (ЖК) в крови; оценить влияние маркеров воспаления, малонового диальдегида (МДА) на синтез и транспорт ЖК; проанализировать показатели метаболитов NO и эндотоксина, биохимические показатели крови на фоне 3 мес. терапии таурином.

Материал и методы: обследовано 158 пациентов с НАЖБП, 46 пациентов – с СД 2 типа, 112 пациентов – с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ). В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включено 40 больных, страдающих НАЖБП и СД 2 типа. Пациентов разделили на две группы, основная группа получала таурин, контрольная группа – плацебо.

Результаты: у больных НАЖБП без нарушения углеводного обмена содержание ЖК в сыворотке крови составило $5,4 \pm 1,8$ мкмоль/л, у больных НАЖБП с НТГ – $8,88 \pm 4,94$ мкмоль/л. У 59 пациентов с НАЖБП и СД 2 типа их содержание было достоверно снижено на 45%. Показатели перекисного окисления липидов у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа оказались увеличенными в два раза. Содержание эндотоксина в сыворотке крови в группе НАЖБП и СД 2 типа было увеличено в 12 раз по сравнению с контрольной группой. Уровень метаболитов NO у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа до лечения таурином был повышен в 6,8 раза. После лечения их содержание снизилось на 44%. Лечение таурином сопровождалось улучшением биохимических показателей крови.

Заключение: полученные результаты свидетельствуют о противовоспалительном, антиоксидантном, детоксицирующем и мембраностабилизирующем действии таурина у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, желчные кислоты, оксид азота, эндотоксин, таурин, комплексное медикаментозное лечение.

Для цитирования: Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М., Нилова Т.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: особенности патогенеза и лечения // PMJ. 2017. № 22. С. 1607–1612.

ABSTRACT

Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: features of pathogenesis and treatment

Zvenigorodskaya L.A.¹, Mkrtyumyan A.M.^{1,2}, Nilova T.V.¹, Shinkin M.V.¹, Petrakov A.V.¹

¹Moscow Clinical Scientific and Practical Center

²Moscow State Medical Stomatological University named after A.I. Evdokimov

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common diseases in hepatology. The disease occurs in 85-90% of patients with diabetes mellitus (DM). In the pathogenesis of NAFLD an important role is played by taurine deficiency.

The aim of the study was to determine the content of bile acids (BAs) in the blood in patients with NAFLD and type 2 diabetes; to evaluate the effect of inflammation markers, malonic dialdehyde (MDA) on the synthesis and transport of BAs; to analyze the indices of NO and endotoxin metabolites, biochemical indicators of blood, during three months of taurine therapy.

Patients and methods: 158 patients with NAFLD were examined, and 46 patients with type 2 DM, with impaired glucose tolerance (IGT) - 112. A double-blind placebo-controlled study included 40 patients with NAFLD and type 2 diabetes. Patients were divided into two groups. The main group received taurine, the control group received placebo.

Results of the study: in patients with NAFLD without carbohydrate metabolism disorder the content of BAs in serum was 5.4 ± 1.8 $\mu\text{mol} / \text{L}$. In patients with NAFLD with IGT it was 8.88 ± 4.94 $\mu\text{mol} / \text{l}$. In 59 patients with NAFLD and type 2 DM the content of BAs was significantly decreased by 45%. The lipid peroxidation indices in patients with NAFLD and type 2 DM were increased by 2 times. The endotoxin content in the blood serum of the NAFLD group and type 2 diabetes was 12 times higher as compared to the control group. The level of NO metabolites in patients with NAFLD and type 2 DM before treatment with taurine was increased by 6.8 times. After treatment - their content decreased by 44%. Treatment with taurine was accompanied by an improvement in the biochemical parameters of the blood.

Conclusion: the obtained results prove the anti-inflammatory, antioxidant, detoxifying and membrane-stabilizing effect of taurine in patients with NAFLD and type 2 DM.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, bile acids, nitric oxide, endotoxin, taurine, complex drug treatment.

For citation: Zvenigorodskaya L.A., Mkrtyumyan A.M., Nilova T.V. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: features of pathogenesis and treatment // RMJ. 2017. № 22. P. 1607–1612.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) уже несколько десятилетий является предметом пристального внимания врачей разных специальностей. НАЖБП признана основным компонентом метаболического синдрома и главным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [1–4]. Поражение печени при данном заболевании характеризуется жировой дистрофией (стеатоз) с воспалением и повреждением гепатоцитов (неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)) и развитием фиброза. При прогрессировании существует риск перехода НАЖБП в цирроз.

В 75% случаев НАЖБП сочетается с ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией, сахарным диабетом (СД) 2 типа или нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) [1, 5, 6]. Указанные патологические процессы относятся к факторам риска прогрессирования атеросклероза и развития сердечно-сосудистых заболеваний. Определенная роль в патогенезе НАЖБП отводится снижению синтеза и нарушению транспорта желчных кислот (ЖК), что обусловлено повреждением мембран гепатоцитов, ингибированием ферментных систем и воспалением.

ЖК – стероидные монокарбоновые кислоты, производные холановой кислоты. Они образуются в гладком эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов и являются секретом эпителиальных клеток печени.

Биосинтез ЖК считается одним из важных путей выведения холестерина (ХС). Пул ЖК у человека представлен примерно в равных количествах высокогидрофобными холевой, хенодесоксихолевой, дезоксихолевой кислотами. Первичные ЖК конъюгируются с глицином и таурином, что повышает их гидрофильность. Они являются активаторами ядерных рецепторов, регулирующих экспрессию генов, участвующих в секреции, транспорте и метаболизме первичных ЖК, ХС и триглицеридов (ТГ) в гепатоцитах и плазме [3, 7, 8]. При СД 2 типа и инсулинорезистентности (ИР) эндокринная функция ЖК нарушается, уменьшается их абсорбция, что увеличивает жировую инфильтрацию печени, нарушает метаболизм липидов, в печени и плазме накапливаются ТГ и липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Развивается билиарная недостаточность, приводящая к уменьшению количества желчи и циркулирующих ЖК. Как следствие, развиваются жировая болезнь печени и холелитиаз [3, 4, 6, 9–12].

ЖК являются активаторами липолитических ферментов, повышают активность липазы в 10–15 раз. В крови ЖК транспортируются главным образом с альбумином, а также с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП).

Образование желчи, транспорт ЖК связаны с активностью Na/K-АТФазы, играющей важную роль в захвате гепатоцитами хлоридов и бикарбонатов из плазмы. Нарушение активности Na/K-АТФазы обуславливает снижение чувствительности рецепторов к инсулину.

Нарушение транспортных функций гепатоцитов приводит к нарушению метаболизма лекарств, изменению их токсичности и эффективности.

При воспалении значительно снижается активность многих белков-транспортных. В первую очередь происходят нарушения в мембранных белках-транспортерах глюкозы. Это приводит к ИР, провоцирует развитие сосудистой воспалительной реакции из-за избыточной продукции жировой тканью воспалительных цитокинов [4, 10, 12]. Перекисное окисление липидов подавляет активность

ферментов – цитохромоксидазы (таким образом угнетается тканевое дыхание) и гидроксилазы (участвует в превращении холестерина в ЖК). Под влиянием активных форм кислорода нередко образуются аномальные формы ЖК, липопротеинов, липидов и других продуктов секреции желчи. Как следствие, изменяются их физико-химические свойства, физиологические функции, развивается и прогрессирует НАСГ. Пероксинитрит тормозит ферменты дыхательной цепи митохондрий – мембранную Na/K-АТФазу и блокирует натриевые каналы. Избыток в клетках свободных жирных кислот (СЖК) усиливает продукцию активных форм кислорода, активизируются синтез эндотелием синтазы оксида азота (NO) и его образование. При избытке СЖК уменьшается связывание инсулина рецепторами гепатоцитов, развивается гиперинсулинемия. Инсулин стимулирует образование NO. Высокая продукция NO наблюдается при эндотоксинемии, септическом шоке и увеличенной кишечной проницаемости при воспалительных заболеваниях кишечника [13, 14].

Эндотоксинемия угнетает антиоксидантную систему, что сопровождается повышением деконъюгации ЖК, образованием токсичных солей и повышением реабсорбции. При этом синтез ЖК уменьшается, ХС – увеличивается. В патогенезе НАЖБП немаловажную роль играет дефицит таурина. Таурин – жизненно необходимая сульфаминокислота, которая является конечным продуктом обмена серосодержащих аминокислот (метионина, цистеина, цистеинамина) [15, 16]. Молекула таурина состоит из двух атомов углерода, сульфоновой группы (SO₃H) и аминогруппы (NH₂). Однако биологически синтезируемого таурина недостаточно для поддержания биохимических процессов в организме, в которых он задействован. Основным источником таурина считаются мясные и рыбные продукты. При недостаточности поступления таурина с пищей или вследствие каких-либо иных причин (ишемия, СД, стресс, травма и др.) страдают все виды обмена веществ в каждой клетке каждого органа. Так, дефицит таурина в печени ассоциируется с нарушением выделения желчи, образованием камней, изменением обмена ХС и липидов.

Известно, что таурин, соединяясь с холевой кислотой, участвует во всасывании жиров и жирорастворимых витаминов.

Таурин может соединяться с атомом хлора, источником которого является гипохлорная кислота, производимая активированными нейтрофилами. В данном случае таурин выступает в качестве окислителя и компонента антибактериальной защиты.

В митохондриях хлораминаотаурин влияет на сборку белков дыхательной цепи и оказывает антиоксидантное воздействие. Это соединение уменьшает воспалительный сигнал в клетках животных через ингибирование активации нуклеарного фактора каппа В.

В свободном состоянии таурин выполняет жизненно важную для животной клетки функцию – регуляцию осмотического давления и ионов кальция.

Таурин участвует в регуляции желчевыделения. Первичные ЖК (холевая и хенодесоксихолевая) синтезируются в гепатоцитах печени из ХС. Вторичные (литохолевая, урсодесоксихолевая, аллохолевая и др.) ЖК образуются из первичных в толстой кишке.

В желчном пузыре ЖК присутствуют главным образом в виде конъюгатов – парных соединений с глицином и таурином. Продуктом конъюгации ЖК с таурином являются

таурохолевая, таурохенодезоксихолевая и тауродезокси-холевая кислоты. Конъюгация с ЖК обеспечивает их устойчивость – не выпадают в осадок при низких значениях pH в желчных протоках и двенадцатиперстной кишке. Важная роль ЖК в пищеварении заключается в способности всасыванию ряда гидрофобных веществ: ХС, жиров, жирорастворимых витаминов, растительных стероидов. В отсутствие ЖК всасывание вышеперечисленных компонентов пищи практически невозможно.

Таурохолевая кислота снижает количество *Escherichia coli* в слепой кишке [17].

В отличие от ЖК, конъюгированных с глицином, тауро-конъюгаты ЖК обладают холеретическим действием и предупреждают развитие холестаза [18, 19].

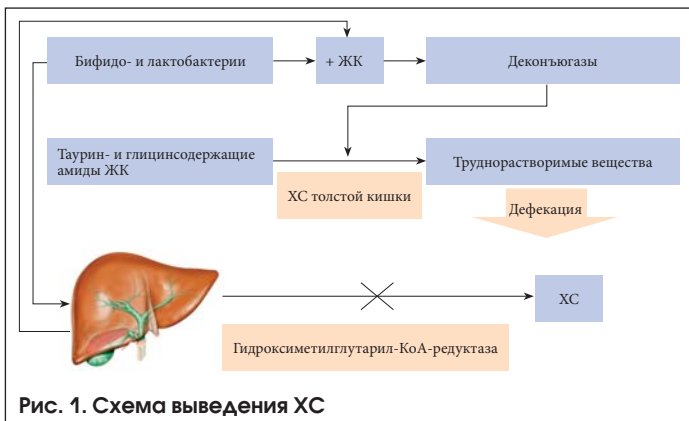


Рис. 1. Схема выведения ХС

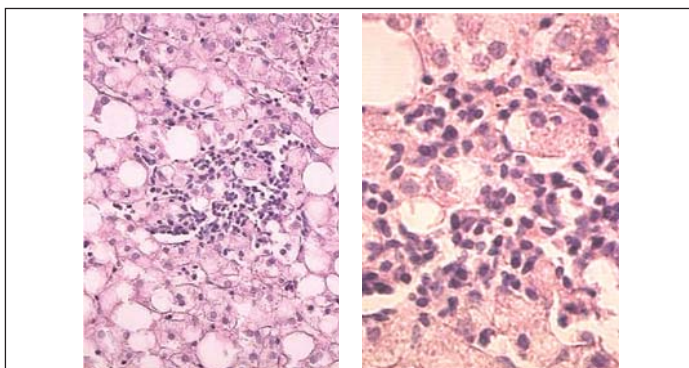


Рис. 2. Смешанно-клеточный внутридольковый инфильтрат при стеатогепатите (500-кратное увеличение)

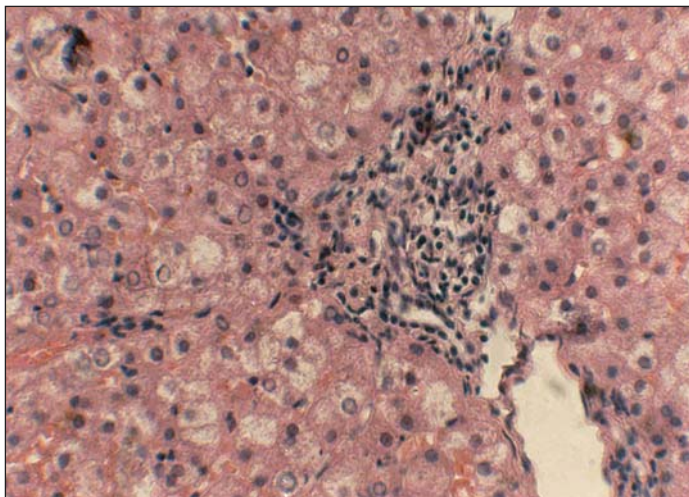


Рис. 3. Лобулярный гепатит у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП (400-кратное увеличение)

Дибикор®

таурин



регулятор
здоровья

н о р м а

повышает эффективность
терапии НАЖБП

уменьшает выраженность
цитолитического синдрома
и холестаза

улучшает липидный
и углеводный обмены



рег. №001698/01, ЛП 000264

Форма выпуска:

таблетки 250 и 500 мг №60

В исследовании *in vitro* гликолитохолевая кислота легко осаждается кальцием, чего не наблюдается с тауролихолевой кислотой [13]. Таким образом, таурин необходим для повышения текучести желчи, увеличения продукции ЖК и предупреждения развития холестаза [14, 20].

Таурин снижает содержание продуктов жизнедеятельности микроорганизмов в толстой кишке (короткоцепочечных ЖК, эндотоксина, оксида азота) [21–23].

При диффузных заболеваниях печени таурин увеличивает кровотоки, улучшает микроциркуляцию и уменьшает выраженность цитолиза [24]. Доказано его положительное влияние на углеводный и липидный обмен. Антиоксидантное, гипогликемическое, детоксицирующее действие таурина и его способность выводить ХС (рис. 1) позволяют рассматривать его в качестве препарата для терапии НАЖБП.

У больных СД таурин уменьшает ИР, защищает бета-клетки поджелудочной железы, оказывает сахароснижающее действие, не вызывая развития гипогликемии [14, 20].

В деконъюгации комплексов ЖК с таурином и глицином активно участвуют ферменты различных бактерий. В норме дезоксихолевая и хенодезоксихолевая кислоты при участии секреторного иммуноглобулина А, влияющего на их антимикробную активность, подавляют рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов даже в физиологических концентрациях [2]. При нарушении энтерогепатической циркуляции ЖК образуется их значительный дефицит в кишечнике. В тонкой кишке недостаток ЖК обуславливает изменение работы всего пищеварительно-транспортного конвейера, нарушение всасывания и переваривания пищи (синдром нарушенного всасывания). В толстой кишке их дефицит (помимо многочисленных метаболических нарушений) ассоциируется со снижением «стерилизующих» и нутритивных свойств желчи. Прогрессирование дисбиоза, брожение, дисфункция баугиниевой заслонки и усиление микробной контаминации тонкой (подвздошной) кишки, с одной стороны, поддержание хронического воспаления в печени вследствие поступления через систему воротной вены с кровью повышенного количества эндотоксина грамотрицательной микрофлоры – с другой, способствуют прогрессированию стеатогепатита (рис. 2 и 3). В связи с вышеизложенным необходимым условием эффективного лечения НАЖБП представляется восстановление энтерогепатической циркуляции желчных кислот: нормализация синтеза желчи в печени и ее адекватное поступление в кишечник [25]. Поэтому назначение препаратов, одновременно обеспечивающих антиокси-

дантную защиту, стабилизацию мембран гепатоцитов, противовоспалительное действие, нормализацию состава метаболитов кишечной микрофлоры, обоснованно.

Цели исследования

В ходе исследования было поставлено три цели:

- 1) определить общее содержание ЖК в сыворотке крови пациентов с НАЖБП и СД 2 типа;
- 2) оценить влияние маркеров воспаления (NO, эндотоксина, фосфолипазы А2 (ФЛА2), малонового диальдегида (МДА)) на синтез и транспорт ЖК;
- 3) проанализировать фармакодинамические показатели метаболитов NO и бактериального эндотоксина, биохимические показатели крови и липидного спектра на фоне трех месяцев терапии таурином (препаратом Дибикор) у больных НАЖБП и СД 2 типа.

Материал и методы

Обследовано 158 пациентов с НАЖБП (90 женщин и 68 мужчин), из них с СД 2 типа – 46, с НТГ – 112. Средний возраст больных – $55,5 \pm 7,5$ года, индекс массы тела – более 30 кг/м^2 . Диагноз верифицирован клиническими, биохимическими, инструментальными и морфологическими методами. Общее содержание ЖК в сыворотке крови определяли ферментным методом на биохимическом анализаторе Olimpus с использованием тест-систем Randox (Англия). Содержание ФЛА2 определяли иммуноферментным методом с использованием диагностических наборов PLAC TEST ELISA Kit (США). Перекисное окисление липидов определяли по содержанию МДА с тиобарбитуровой кислотой. Для определения эндотоксина применяли хромогенный метод по конечной точке с использованием LAL-теста (Limulus Amebo-cyte Lysate). Уровень метаболитов NO оценивали скрининг-методом в биологических жидкостях с хлоридом ванадия (Германия). В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включено 40 больных, страдающих НАЖБП и СД 2 типа: 30 женщин и 10 мужчин. Их средний возраст составил $56,35 \pm 8,75$ года. Методом случайных чисел пациентов разделили на две группы. Первая (основная группа) получала таурин (Дибикор, ООО «ПИК-ФАРМА»), вторая (контрольная группа) – плацебо.

Дибикор назначали в дозе 0,5 г 2 р./сут за 20 мин до еды. Длительность применения – 3 мес. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Биостат».

Результаты и их обсуждение

Общее содержание ЖК в сыворотке крови. У больных НАЖБП без нарушения углеводного обмена (68 пациентов) среднее содержание ЖК в сыворотке крови составило

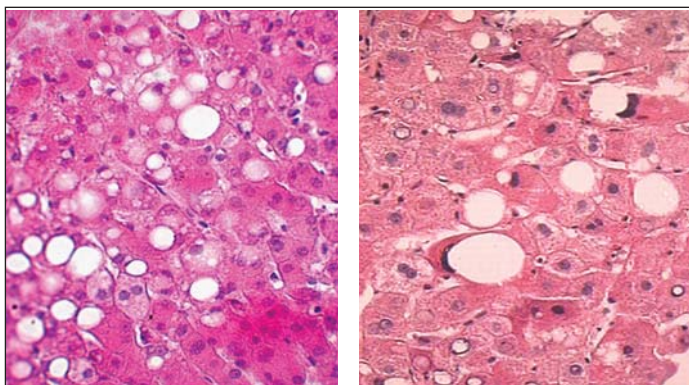


Рис. 4. Жировая инфильтрация гепатоцитов при стеатозе печени (500-кратное увеличение)

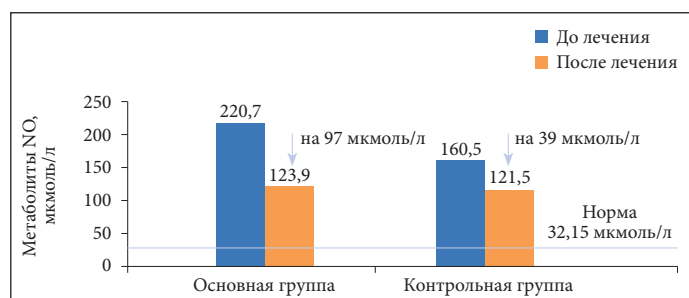


Рис. 5. Содержание метаболитов NO у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа до и после лечения

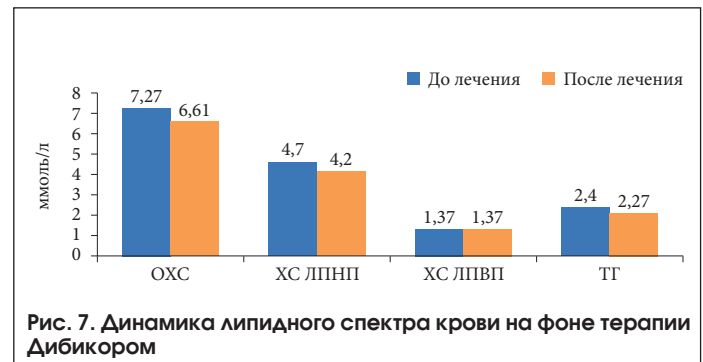
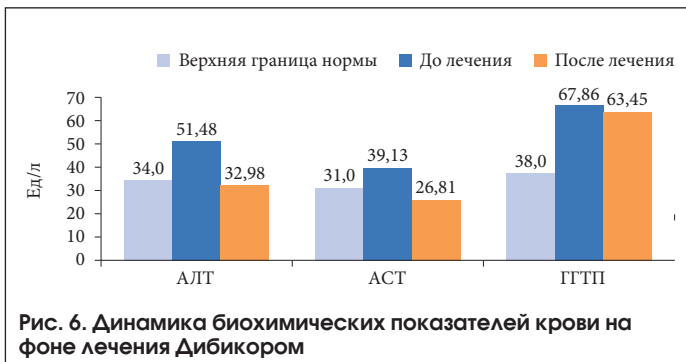


Таблица 1. Динамика биохимических показателей крови у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа до и после лечения

Показатель	Значение нормы	Основная группа		Контрольная группа	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Белок, г/л	66,0–87,0	73,69 ± 1,19	74,46 ± 0,99	74,1 ± 1,33	73,54 ± 1,14
Билирубин, мкмоль/л	3,4–21,0	15,39 ± 1,84	13,1 ± 1,24	18,14 ± 1,98	14,15 ± 1,7
Глюкоза, ммоль/л	4,1–6,4	7,33 ± 0,45	6,79 ± 0,28	7,14 ± 0,36	7,23 ± 0,44
АЛТ, Ед/л	5,0–34,0	51,48 ± 8,9	32,98 ± 3,53*	37,33 ± 10,84	30,49 ± 7,92
АСТ, Ед/л	5,0–31,0	39,13 ± 6,53	26,81 ± 2,99*	31,67 ± 5,47	26,38 ± 2,7
Щелочная фосфатаза, Ед/л	30,0–120,0	80,7 ± 4,7	79,29 ± 5,48	79,5 ± 5,26	83,15 ± 7,39
ГГТП, Ед/л	7,0–38,0	67,86 ± 17,56	63,45 ± 18,4*	52,91 ± 6,35	46,89 ± 5,14
Мочевина, ммоль/л	1,7–8,3	5,22 ± 0,39	5,69 ± 0,41	5,23 ± 0,47	5,75 ± 0,36
ОХС, ммоль/л	1,4–5,2	7,27 ± 0,33	6,61 ± 0,31	6,18 ± 0,27	6,39 ± 0,26
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,1–3,3	4,7 ± 0,23	4,22 ± 0,25	3,97 ± 0,26	4,06 ± 0,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1–2,3	1,37 ± 0,12	1,37 ± 0,1	1,27 ± 0,1	1,49 ± 0,12
ТГ, ммоль/л	0,0–1,7	2,43 ± 0,21	2,27 ± 1,5	2,01 ± 0,09	1,89 ± 0,09
С-реактивный белок, мг/л	0,0–5,0	7,23 ± 0,3	5,2 ± 0,2	7,56 ± 0,5	7,56 ± 0,5

* $p < 0,05$.

5,4 ± 1,8 мкмоль/л, у больных НАЖБП с НТГ – 8,88 ± 4,94 мкмоль/л. У 59 пациентов с НАЖБП и СД 2 типа их содержание было достоверно снижено на 45% и составило 2,97 ± 0,2 мкмоль/л ($p = 0,001$). У пациентов с НАЖБП, которая наблюдается при ожирении в 90% случаев [1, 3], изменяется состав желчи, увеличивается ее литогенность и развиваются билиарный сладж и холелитиаз. ЖК регулируют метаболизм глюкозы и липидов. Биосинтез и транспорт ЖК связаны с активностью фермента Na/K-АТФазы. ЖК восстанавливают чувствительность рецепторов к инсулину [4, 6, 9, 12], лептину, грелину и адипонектину.

При развитии воспаления снижается активность HNF4-альфа (гепатоцитарный ядерный фактор для синтеза и конъюгации ЖК) [4, 6, 9, 10, 12].

Оксид азота ингибирует и блокирует натриевые каналы, подавляет активность фермента холестерол-гидроксилазы, осуществляющей превращение холестерина в ЖК. При воспалении, гипоксии, эндотоксиновой агрессии нарушаются функции эндотелия. Макрофаги под действием эндотоксина выделяют NO, который легко проникает в клетки и взаимодействует с ферментами и белками-переносчиками, влияет на конъюгацию ЖК, липопротеинов и глюкозы. Уровень стабильных метаболитов NO в группе НАЖБП и СД 2 типа оказался достоверно выше и составил в среднем 137,7 ± 35,96 мкмоль/л по сравнению с группой НАЖБП и НТГ и контрольной группой – 66,75 ± 17,01 и 32,15 ± 0,51 мкмоль/л ($p = 0,0001$). Содержание метаболитов NO возрастало параллельно концентрации аминоксифераз ($r = 0,86$) и ФЛА2 ($r = 0,658$). ФЛА2 гидролизует окисленный фосфатидилхолин с образованием жир-

ной кислоты и лизофосфатидилхолина, который изменяет активность синтазы NO и количество синтезируемого NO или снижает его биодоступность.

Утилизация глюкозы в жировой и мышечной тканях NO-зависима, при блокировании как нейрональной, так и эндотелиальной NO-синтазы развивается гипергликемия [19]. Оксид азота ингибирует Na/K-АТФазу. В результате снижается чувствительность к инсулину, ингибируются митохондриальные ферменты, цитохром P-450, который метаболизирует ЖК и ХС, происходит накопление СЖК в клетках печени.

Уровень ФЛА2 в сыворотке крови пациентов с НАЖБП и СД 2 типа в среднем составил 621,9 ± 84,71 нг/мл (медиана – 605 (504–826) нг/мл) ($p = 0,0001$), пациентов с НАЖБП и НТГ – 423,2 ± 45,2 нг/мл (медиана – 430 (324–497) нг/мл) ($p = 0,0001$).

При попадании в кровоток ФЛА2 связывается и транспортируется с ЛПНП. Между ФЛА2 и ЛПНП отмечена корреляционная зависимость ($r = 0,957$): чем выше в плазме крови уровень ХС ЛПНП, тем более активно формируется атероматоз интимы артерий, тем в большей степени выражен дефицит в клетках эссенциальных полиеновых жирных кислот. Как следствие, повышается вязкость фосфолипидов в мембране клеток, нарушается функция белков мембраны, в т. ч. глюкозных транспортеров, что приводит к развитию СД 2 типа.

Содержание эндотоксина в сыворотке крови в группе НАЖБП и СД 2 типа было увеличено в 12 раз по сравнению с содержанием эндотоксина в контрольной группе – 3,69 ± 1,44 ЕЭ/мл (норма – 0,3 ± 0,05 ЕЭ/мл). В группе НАЖБП и НТГ его уровень составил 1,43 ± 0,24 ЕЭ/мл ($p = 0,0001$).

Повышение эндотоксина и NO выявлено при прогрессировании воспалительной инфильтрации в печени (рис. 4). Эндотоксин активирует Ca^{2+} -каналы на мембране гладкомышечных клеток, что приводит к активации ФЛА2.

Показатели перекисного окисления липидов. Содержание МДА у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа в зависимости от степени выраженности воспаления оказалось увеличенным в два раза. При гипергликемии и чрезмерном накоплении липидов в гепатоцитах усиливаются процессы перекисного окисления первых, что приводит к некрозу гепатоцитов, нарушению функции митохондрий, развитию фиброза и формированию стеатогепатита (рис. 2–4).

Выявлена также связь перекисного и фосфолипидного механизмов повреждения мембран гепатоцитов. Отмечена корреляционная зависимость между ФЛА2 и МДА. Коэффициент корреляции – 0,578 ($p = 0,005$).

Уровень метаболитов NO у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа до лечения был повышен в 6,8 раза и составлял $220,7 \pm 14,27$ мкмоль/л (норма – $32,15 \pm 0,51$ мкмоль/л) ($p = 0,001$). После лечения Дибикором их содержание снизилось на 97 мкмоль/л (на 44%) (рис. 5). Лечение таурином сопровождалось улучшением биохимических показателей крови. Отмечались снижение уровня общего ХС (ОХС), ХС ЛПНП и ТГ, нормализация липидного спектра. Уровень метаболитов NO уменьшался одновременно с уменьшением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) (табл. 1, рис. 6 и 7). Таким образом, у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа отмечено снижение уровня ЖК на 45%, что связано с повреждением мембран клеток, ингибированием ферментных систем и воспалением. Увеличение содержания маркеров воспаления липопротеин-ассоциированной ФЛА2, NO, эндотоксина, МДА при НАЖБП и СД 2 типа связано с воспалительным процессом в печени, повышением активности печеночных ферментов и тяжелыми морфологическими изменениями.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о противовоспалительном, антиоксидантном, детоксицирующем и мембраностабилизирующем действии Дибикора у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа. На фоне приема препарата уменьшалась активность НАСГ, что сопровождалось улучшением биохимических показателей крови и липидного спектра (отмечена тенденция к снижению уровня ОХС, ХС ЛПНП, увеличению уровня ХС ЛПВП), снижением уровня метаболитов NO параллельно снижению уровня АЛТ, АСТ и ГГТП.

Статья впервые опубликована в журнале «Эффективная фармакотерапия». 2017. № 8. С. 6–13.

Литература

1. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М., 2009 [Lazebnik L.B., Zvenigorodskaja L.A. Metabolicheskij sindrom i organy pishhevarenija. M., 2009 (in Russian)].
2. Tazume S., Yamaoka T., Hashimoto K., Sasaki S. Intestinal flora and bile acid metabolites. Quantitative analysis of bile acid metabolites in each step of refection of Shigella organ-isms // J. Germfree Life Gnotobiol. 1978. Vol. 8. № 2. P. 61–67.
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 1. С. 4–13 [Ivashkin V.T., Maevskaja M.V. Lipotoksichnost' i metabolicheskie narusheniya pri ozhireнии // Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2010. № 1. С. 4–13 (in Russian)].
4. Roy D., Perreault M., Marette A. Insulin stimulation of glucose uptake in skeletal muscles and adipose tissues in vivo is NO dependent // Am. J. Physiol. 1998. Vol. 274. № 4. Pt. 1. P. E692–699.
5. Урсова Н.И. Жировая дистрофия печени при метаболическом синдроме в практике врача-педиатра // Лечащий врач. 2010. № 1. С. 14–17 [Ursova N.I. Zhirovaja dis-

trofiya pečeni pri metabolicheskom sindrome v praktike vracha-pediatra // Lechashhij vrach. 2010. № 1. С. 14–17 (in Russian)].

6. Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени (часть 2) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 4. С. 7–15 [Ivashkin V.T. Jadernye receptory i patologija pečeni (chast' 2) // Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2010. № 4. С. 7–15 (in Russian)].
7. St-Pierre M.V., Kullak-Ublick G.A., Hagenbuch B., Meier P.J. Transport of bile acids in hepatic and non-hepatic tissues // J. Exp. Biol. 2001. Vol. 204. Pt. 10. P. 1673–1686.
8. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М., Неронов В.А. Билиарная недостаточность. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. М., 2008 [Maksimov V.A., Chernyshev A.L., Tarasov K.M., Neronov V.A. Biliarnaja nedostatochnost'. Jetiologija, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie. M., 2008 (in Russian)].
9. Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени (часть 1) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 3. С. 4–8 [Ivashkin V.T. Jadernye receptory i patologija pečeni (chast' 1) // Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2010. № 3. С. 4–8 (in Russian)].
10. Lefebvre P., Cariou B., Lien F. et al. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation // Physiol. Rev. 2009. Vol. 89. № 1. P. 147–191.
11. Подымова С.Д. Современные представления о патогенезе и терапии внутрипеченочного холестаза // Русский медицинский журнал. 2001. Приложение «Болезни органов пищеварения». № 2. С. 66. //www.rmj.ru/articles/boleznj_organov_pishchevarenija/Sovremennye_predstavleniya_o_patogeneze_i_terapii_vnutripechenochnogo_holestaza/. [Podymova S.D. Sovremennye predstavlenija o patogeneze i terapii vnutripechenochnogo_holestaza // Russkij medicinskij zhurnal. 2001. Prilozhenie «Bolezni organov pishhevarenija». № 2. С. 66 //www.rmj.ru/articles/boleznj_organov_pishchevarenija/Sovremennye_predstavleniya_o_patogeneze_i_terapii_vnutripechenochnogo_holestaza. (in Russian)].
12. Шептулина А.Ф., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы в регуляции транспорта и метаболизма желчных кислот // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013. № 5. С. 32–45 [Sheptulina A.F., Shirokova E.N., Ivashkin V.T. Jadernye receptory v reguljacii transporta i metabolizma zhelchnyh kislot // Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2013. № 5. С. 32–45 (in Russian)].
13. Yamori Y., Taguchi T., Hamada A. et al. Taurine in health and diseases: consistent evidence from experimental and epidemiological studies // J. Biomed. Sci. 2010. Vol. 17. Suppl. 1. P. S6.
14. Ворохова Н.В., Кузнецова А.В. Применение Дибикора® у больных с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом // Русский медицинский журнал. 2010. № 23. С. 1429–1433 [Vorohobina N.V., Kuznecova A.V. Primenenie Dibikora® u bol'nyh s saharnym diabetom 2 tipa i metabolicheskim sindromom // Russkij medicinskij zhurnal. 2010. № 23. С. 1429–1433 (in Russian)].
15. Недосугова Л.В. Место Дибикора в комплексной терапии сахарного диабета // Фарматека. 2008. № 17. С. 22–27 [Nedosugova L.V. Mesto Dibikora v kompleksnoj terapii saharnogo diabeta // Farmateka. 2008. № 17. С. 22–27 (in Russian)].
16. Han J., Bae J.H., Kim S.Y. et al. Taurine increases glucose sensitivity of UCP2-overexpressing beta-cells by ameliorating mitochondrial metabolism // Am. J. Physiol. Endocr. Metab. 2004. Vol. 287. № 5. P. 1008–1018.
17. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Алеид Р. и др. Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов // Вестник РАМН. 2010. № 3. С. 46–54 [Kalina E.V., Chernov N.N., Aleid R. i dr. Sovremennye predstavlenija ob antioksidantnoj roli glutatiiona i glutationzavisimyh fermentov // Vestnik RAMN. 2010. № 3. С. 46–54 (in Russian)].
18. Степнова Е.А., Петина Г.В., Жаворонков Т.В. и др. Роль тиолдисульфидной системы в механизмах изменений функциональных свойств нейтрофилов при окислительном стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т. 150. № 8. С. 161–165 [Stepovaya E.A., Petina G.V., Zhavoronok T.V. i dr. Rol' tioldisulfidnoj sistemy v mekhanizmah izmenenij funkcional'nyh svojstv nejtrofilov pri oksilitel'nom stresse // Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. 2010. T. 150. № 8. С. 161–165 (in Russian)].
19. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 6. С. 15–18 [Metel'skaja V.A., Gumanova N.G. Skriningsmetod opredelenija urovnja metabolitov oksida azota v syvorotke krovi // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2005. № 6. С. 15–18 (in Russian)].
20. Елизарова Е.П. Применение Дибикора в кардиологической практике. Пособие для врачей. М., 2005 [Elizarova E.P. Primenenie Dibikora v kardiologicheskoj praktike. Posobie dlya vrachej. M., 2005 (in Russian)].
21. Титов В.Н., Дугин С.Ф. Синдром транслокации, липополисахариды бактерий, нарушения биологических реакций воспаления и артериального давления (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. 2010. № 4. С. 21–37 [Titov V.N., Dugin S.F. Sindrom translokacii, lipopolisaharidy bakterij, narusheniya biologicheskix reakcij vzpaleniya i arterial'nogo davlenija (lekcija) // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2010. № 4. С. 21–37 (in Russian)].
22. Шварц В. Воспаление как фактор патогенеза ИР и СД 2 типа // Терапевтический архив. 2009. № 10. С. 74–80 [Shvarc V. Vospalenie kak faktor patogenez IR i SD 2 tipa // Terapevticheskij arhiv. 2009. № 10. С. 74–80 (in Russian)].
23. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патологические свойства // Терапевтический архив. 2005. № 1. С. 82–87 [Pokrovskij V.I., Vinogradov N.A. Oksid azota, ego fiziologicheskie i patofiziologicheskie svojstva // Terapevticheskij arhiv. 2005. № 1. С. 82–87 (in Russian)].
24. Ogata Y., Nishi M., Nakayama H. et al. Role of bile in intestinal barrier function and its inhibitory effect on bacterial translocation in obstructive jaundice in rats // J. Surg. Res. 2003. Vol. 115. № 1. P. 18–23.
25. Савельев В.С., Петухов В.А. Перитонит и эндотоксिनотическая агрессия. М., 2012 [Savel'ev V.S., Petuhov V.A. Peritonit i jendotoksinovaja agressija. M., 2012 (in Russian)].

Депрессия и сахарный диабет как коморбидные заболевания

Профессор Е.Г. Старостина¹, М.Н. Володина¹, к.м.н. И.В. Старостин², профессор А.Е. Бобров³

¹ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

²ФГБУ «НМИЦК кардиологии» Минздрава России, Москва

³Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «ФМНИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

В обзоре литературы представлены последние данные по эпидемиологии, клиническому значению и патогенетической связи сахарного диабета (СД) и депрессивных расстройств. На основании анализа показателей распространенности депрессии в различных группах больных СД обсуждаются их различия, обусловленные методиками диагностики депрессии и дизайном исследования, а также социокультуральными особенностями разных стран. Приводятся обширные данные, доказывающие негативное влияние коморбидной депрессии на развитие хронических осложнений диабета, качество жизни, снижение работоспособности и смертность больных СД. Рассматриваются психологические аспекты взаимосвязи СД и депрессии, а также основные общие патофизиологические звенья данной ассоциации, включая генетические, нейробиохимические, нейроэндокринные, метаболические, иммуновоспалительные и сосудистые. Рассматривается понятие «метаболической депрессии», отражающей тесную ассоциацию метаболического синдрома с депрессивным расстройством и являющейся наиболее сильным предиктором последующего развития СД 2-го типа. С учетом данных о возможном положительном влиянии терапии депрессии на течение СД и анализа состояния медицинской помощи больным диабетом и депрессией в разных странах сделан вывод о необходимости скрининга и лечения депрессии в рамках обязательной рутинной помощи больным СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, депрессия, коморбидность, факторы риска, антидепрессанты.

Для цитирования: Старостина Е.Г., Володина М.Н., Старостин И.В., Бобров А.Е. Депрессия и сахарный диабет как коморбидные заболевания // РМЖ. 2017. № 22. С. 1613–1620.

ABSTRACT

Depression and diabetes mellitus as comorbid disorders

Starostina E.G.¹, Volodina M.N.¹, Starostin I.V.², Bobrov A.E.³

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy

² National Medical Research Center of Cardiology, Moscow

³ Moscow Scientific Research Institute of Psychiatry - a branch of the Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky

The literature review presents the recent data on epidemiology, clinical significance and pathophysiological association of diabetes mellitus and depressive disorders. Based on the analysis of the prevalence of depression in various groups of patients with diabetes mellitus, we discuss the discrepancies in the prevalence rates related to differences in diagnostic approaches to depression and study designs, as well as to social and cultural characteristics in various countries. The review contains ample evidence proving the negative impact of comorbid depression on the development of late diabetes complications, quality of life, loss of productivity and mortality of diabetic patients. We review psychological aspects of the association between depression and diabetes, as well as its main common pathophysiological aspects, including genetic, neurochemical, neuroendocrine, metabolic, immune, inflammatory and vascular. The term "metabolic depression" is discussed that reflects a close association of the metabolic syndrome with depressive disorders and being a major predictor of subsequent type 2 diabetes mellitus. Taking into account the data on potential positive impact of depression treatment on the course of diabetes and the analysis of medical care for patients with diabetes and depression in various countries, we conclude that screening and treatment of depression should become the necessary component of routine care for diabetic patients.

Key words: diabetes mellitus, depression, comorbidity, risk factors, antidepressants.

For citation: Starostina E.G., Volodina M.N., Starostin I.V., Bobrov A.E. Depression and diabetes mellitus as comorbid disorders // RMJ. 2017. № 22. P. 1613–1620.

Введение

Сахарный диабет (СД) наряду с сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями и хронической обструктивной болезнью легких относится к четырем основным категориям неинфекционных заболеваний, влекущим за собой растущую нагрузку на систему здравоохранения, наносящим ущерб экономическому развитию и создающим угрозу благополучию значительных групп населения, особенно в возрасте 50 лет и старше [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на эти четы-

ре группы заболеваний приходится подавляющая часть бремени болезни¹ (77%) и преждевременной смертности (88%) в странах Европы, причем распространенность СД с 1990 по 2013 г. в мире выросла на 45% [3]. СД повышает риск развития не только соматических заболеваний (например, сердечно-сосудистых и хронической болезни по-

¹Бремя болезни – инвалидизация населения и связанный с этим рост потребностей в услугах здравоохранения и расходов на медицинскую помощь.

чек), но и психических расстройств: депрессивных, тревожных, различных форм психоэмоционального дистресса, которые в совокупности сопровождаются выраженным ухудшением качества жизни [1, 2, 4, 5]. Эффективное участие больного в лечении СД, т. е. высокая комплаентность, невозможно без его способности воспринимать, перерабатывать и использовать на практике новую информацию, т. е. без хорошего функционирования когнитивной и эмоциональной сфер [6, 7]. Данный обзор посвящен анализу данных об ассоциации СД с депрессивными расстройствами и их влиянии на течение СД. Несмотря на существование ряда отечественных обзоров по этой тематике [8–12], она не теряет своей актуальности в связи с постоянно появляющимися новыми данными и большим количеством нерешенных вопросов. Основное внимание в данном обзоре будет уделено эпидемиологии и клиническому значению депрессии у больных СД, общих патофизиологических нарушениях при СД2 и депрессии, анализу связанных с депрессией практических проблем, без решения которых вряд ли возможно осуществлять эффективную помощь пациентам с СД. За рамками этого обзора остаются подробное описание клинической картины депрессивных расстройств, их дифференциальная диагностика у больных СД и особенности применения антидепрессантов; все эти аспекты были подробно проанализированы нами ранее [7].

Эпидемиология депрессии у больных сахарным диабетом

По данным ВОЗ, депрессия стоит на третьем месте среди причин нарушения трудоспособности населения мира [13]. У лиц с хроническими соматическими болезнями вероятность сопутствующей депрессии увеличивается. Так, при обследовании более 245 тыс. человек в 60 странах распространенность депрессии (по критериям МКБ-10) у пациентов с одним или несколькими хроническими соматическими заболеваниями составила 9,3–23%; при этом больные с депрессией и СД расценили состояние своего здоровья как значительно худшее, чем пациенты с депрессией и любыми другими хроническими болезнями [14].

Распространенность депрессивных расстройств и депрессивной симптоматики у больных СД выше, чем в популяции. Данные о том, насколько этот показатель СД превышает популяционный, сильно разнятся – от 24% до 100% [15–18]. Такой разброс объясняется в первую очередь разными методами выявления депрессии: клиническое интервью психиатра дает более объективные показатели, чем диагностические шкалы, которые часто способствуют гипердиагностике [15, 18–24]. Однако клиническая диагностика депрессии для оценки ее распространенности проводилась в очень небольшом числе исследований; еще меньше работ, где использовалась и клиническая диагностика депрессии, и строгие критерии определения СД (не по самоотчету пациентов) [18]. Показатели распространенности депрессии зависят и от метода формирования выборки больных СД, и от дизайна исследования. Влияние методологии исследования на результат хорошо иллюстрируется следующими данными. Anderson и et al. [15] в систематическом обзоре показали, что в неконтролируемых исследованиях частота коморбидной депрессии составляла 30%, в контролируемых – 21% (оставаясь в 2–3 раза выше популяционной), в клинической выборке – 32%, в территориальной – 20%; при шкальной диагностике – 31%, при проведении психиатрического интервью – 11%.

По данным Gavard et al. [25], текущая распространенность депрессии у больных СД, диагностированной с помощью психиатрического интервью в контролируемых исследованиях, составила в среднем 14% (8,5–27,3%), а в неконтролируемых исследованиях – 15,4% (11,0–19,9%); эти показатели как минимум в три раза превышают распространенность большого (т. е. клинически манифестного) депрессивного расстройства среди взрослого населения США. Распространенность же клинически значимой депрессивной симптоматики, выявленной у больных СД шкальным методом, составила 32,4% (от 21,8 до 60%) в контролируемых исследованиях и 19,6% (от 10,0 до 28,0%) в неконтролируемых. Таким образом, если опираться на шкальную диагностику, то частота депрессивных симптомов в 2–3 раза превышает частоту депрессии как болезни (расстройства), диагностированной клинически. Эти различия можно объяснить тем, что высокие баллы симптомов депрессии по шкалам самоотчета отражают в большей степени общее психоэмоциональное неблагополучие и связанный с диабетом дистресс, чем наличие клинических психических расстройств.

Обобщая различные литературные данные, можно сделать вывод, что суммарно субпороговой депрессией и большой депрессией страдает примерно треть больных СД [19, 26, 27]. Хотя некоторые авторы не нашли различий в распространенности депрессии между двумя типами СД [15, 28], при СД2 она, по-видимому, встречается все же чаще, что отчасти можно связать со старшим возрастом больных и большим числом хронических сопутствующих заболеваний [20, 26].

Впрочем, данные о распространенности депрессии в различных возрастных группах больных СД неоднородны. Так, Berge et al. [29] считают, что пациенты с СД старше 70 лет страдают депрессией ненамного чаще, чем лица без СД того же возраста, в то время как среди больных СД в возрасте от 40 до 50 лет частота депрессии вдвое выше, чем среди их сверстников без СД. Повышение риска депрессии у больных СД относительно молодого возраста может быть обусловлено общими патогенетическими звеньями этих двух заболеваний, в т. ч. более низким социально-экономическим статусом и наличием системного воспаления [30]. Если предположить, что психологические стрессовые факторы способствуют манифестации хронических соматических болезней в более раннем возрасте [31], то это также отчасти объясняет более высокий риск депрессии у относительно молодых больных СД2 [32].

Специфичные для СД факторы риска депрессии включают постановку диагноза СД, выявление его хронических осложнений, особенно ретинопатии с исходом в слепоту и болевой полинейропатии, стойко неудовлетворительный контроль гликемии, перевод на инсулинотерапию, регулярные проблемы с гипогликемиями [26, 33]. К неспецифичным для СД факторам риска депрессии, помимо относительно молодого возраста, относятся старческий возраст в сочетании с хроническими сопутствующими заболеваниями, женский пол, отсутствие социальной поддержки, низкий социально-экономический статус, стрессовые события жизни, сердечно-сосудистые интервенционные процедуры в анамнезе. Однако главные предикторы будущей депрессии у больных СД и у лиц, страдающих СД, одинаковы: это наличие хотя бы одного депрессивного эпизода в анамнезе или в текущий момент [34, 35].

Взаимное влияние сахарного диабета и депрессии

При сочетании СД с депрессией их течение и прогноз (степень тяжести, осложнения, эффективность лечения и смертность) хуже, чем для каждого из заболеваний в отдельности [36–38]. Депрессия при СД не только возникает чаще, чем в популяции, но и имеет более затяжное течение (более чем в 70% случаев депрессивные эпизоды у больных СД продолжаются дольше 2 лет); чаще, чем в популяции, встречается «двойная» депрессия (наложение депрессивных эпизодов на дистимию – хронически протекающую слабовыраженную депрессию). Рецидивы отмечаются почти у 80% больных СД с депрессией со средней частотой около 1 эпизода в год [26, 39, 40]. Частота рецидивов у больных СД с депрессией вдвое больше, чем у лиц без СД (8,8% и 4,3% соответственно, $p < 0,001$), а отношение шансов на рекуррентную депрессию у больных СД достигает 1,91 (95% ДИ 1,32–2,76) [41].

С другой стороны, СД у больных с депрессией также протекает тяжелее по многим причинам. Депрессия ухудшает комплаентность пациентов, они реже проводят самоконтроль гликемии, отказываются от здорового образа жизни, не соблюдают рекомендации по рациональному питанию, переедают или, напротив, сокращают потребление пищи, страдают гиподинамией, злоупотребляют табаком и алкоголем, не выполняют правила ухода за ногами [36, 42–48]. Данные о влиянии депрессии на уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) тем не менее несколько противоречивы. Многочисленные исследования «поперечного» (одномоментного) дизайна указывали на наличие ассоциации между уровнем HbA1c как интегрального показателя углеводного обмена за последние 3 мес. и депрессией при обоих типах СД, хотя сила этой ассоциации была небольшой [36, 48]. Однако в отечественном исследовании с одномоментным дизайном [49] многофакторный регрессионный анализ не выявил независимой ассоциации депрессивной симптоматики с HbA1c, что может быть обусловлено более высоким средним уровнем HbA1c, чем в зарубежных работах, что нивелирует «вклад» депрессии в гипергликемию. Аналогичное отсутствие корреляции между степенью компенсации углеводного обмена и депрессией было показано и Fischer et al. [50]. В некоторых проспективных исследованиях также было выявлено негативное влияние депрессии на компенсацию углеводного обмена [51, 52], однако чаще такую ассоциацию проспективно подтвердить не удавалось [53–55].

Несмотря на неоднозначные результаты изучения возможной связи депрессии с уровнем HbA1c, в проспективных исследованиях накоплено достаточно данных о неблагоприятном влиянии депрессии на частоту и степень тяжести микро- и макрососудистых осложнений СД, включая периферическую и автономную нейропатию, ретинопатию и нефропатию (начиная со стадии микроальбуминурии вплоть до терминальной хронической болезни почек (ХБП)), сексуальную дисфункцию, ампутации нижних конечностей. Кроме того, депрессия в 3,5 раза увеличивает риск ишемической болезни сердца (ИБС) и других сердечно-сосудистых заболеваний, по сравнению с таковыми у лиц без депрессии [54, 56–61]. Так, вероятность развития микроангиопатий у больных СД, когда-либо страдавших депрессией, повышалась в разные годы наблюдения в 5,13–6,58 раза [62]. Поскольку связь между уровнем HbA1c и депрессией не всегда очевидна, приходится предположить, что негативное влияние депрессии на микро- и

макрососудистые осложнения СД опосредуется не только и не столько гипергликемией, но и (вероятно, даже в большей степени) недостаточным соблюдением пациентами с депрессией рекомендаций по коррекции других факторов риска [26], о чем говорилось выше, а также через описанное для депрессии усиление системного воспаления с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов и вазоконстрикторов [63]. У пациентов с большой депрессией и СД в 1,5–2 раза повышается вероятность наличия кластера из трех и более сердечно-сосудистых факторов риска по сравнению с больными СД без депрессии. Больные СД в сочетании с большой депрессией чаще курят, страдают ожирением, дислипидемией и артериальной гипертензией, чем пациенты с СД без депрессии [64, 65].

Что касается возможной связи между депрессией и острыми осложнениями СД, то этот аспект крайне мало изучен. Есть указания на то, что депрессия является независимым фактором риска тяжелых гипогликемий [66], увеличивает их частоту и сокращает время до первой гипогликемии [67]. В единственной работе, где изучали возможную связь между депрессией и диабетическим кетоацидозом, такая ассоциация отсутствовала [49].

Как физическое, так и психологическое самочувствие больных СД и депрессией и их качество жизни существенно хуже, чем у пациентов с каждым из этих заболеваний в отдельности [68–70]. Lustman et al. [71] показали, что выраженность 9 из 11 симптомов, которые обычно относят к декомпенсированному СД (жажда, сухость слизистых, непреднамеренное снижение массы тела и т. д.), не коррелирует с уровнем HbA1c (значимая корреляция выявлена лишь для полиурии). В то же время баллы депрессии (опросник Бека) находились в умеренной корреляции с 9 из 11 симптомов гипергликемии и с 5 из 6 симптомов гипогликемии. В другом исследовании [72] более чем у 4000 больных СД оказалось, что после поправки на демографические характеристики, объективные показатели тяжести СД и сопутствующих заболеваний у пациентов с СД и депрессией имелось больше симптомов СД (в среднем 4,4 симптома), чем у больных СД без депрессии (в среднем 2,46 симптома, $p < 0,0001$). При этом суммарное число симптомов СД коррелировало с числом симптомов депрессии, а регрессионный анализ показал значимую связь депрессии с каждым из 10 симптомов СД. Интересно, что сила корреляции между симптомами СД и депрессией была больше, чем между симптомами диабета и уровнем HbA1c и осложнениями СД. Таким образом, большинство традиционных «симптомов диабета» является ненадежными показателями декомпенсации, если пациент одновременно страдает депрессией.

Депрессия сама по себе – одно из самых инвалидизирующих хронических заболеваний, но вызванное ею нарушение психического и физического функционирования значительно усиливается, если депрессия развивается у пациента с другим хроническим заболеванием, таким как СД [73]. Сочетание депрессии с СД нарушает работоспособность, трудоспособность и продуктивность пациентов [21, 44, 74, 75]. В исследовании Egede [74] вероятность нетрудоспособности длительностью ≥ 7 дней у пациентов с только депрессией, с только СД и с сочетанием депрессии и СД была выше, чем у лиц, не страдавших ни одним из этих заболеваний (отношение шансов (ОШ) и 95% ДИ составило соответственно 3,08, (95% ДИ 2,56–3,69), 1,50 (95% ДИ 1,16–1,91) и 3,25 (95% ДИ 1,69–6,23) раза. Аналогичные ре-

зультаты были получены для длительности пребывания в стационаре у больных с депрессией (ОШ 4,00, 95% ДИ 3,45–4,60), СД (ОШ 1,63, 95% ДИ 1,36–1,95) и с сочетанием обоих заболеваний (ОШ 5,61, 95% ДИ 3,62–8,69). Риск инвалидизации при сочетании СД с депрессией повышается в 4,1 раза (95% ДИ 2,7–6,2) [62], т. е. он существенно больше, чем простое сложение эффектов каждого из заболеваний, которое повышает риск инвалидизации лишь в 2,21 раза.

Сочетание СД с тяжелой депрессией увеличивает расходы на медицинскую помощь в первичном звене на 51%, на любую амбулаторную помощь – на 75% и суммарные расходы – на 86% [44, 76]. В США суммарные расходы на медицинскую помощь больным СД с сопутствующей депрессией в 4,5 раза превышают таковые пациентам с СД без депрессии [77]. Больные СД с депрессией и сами расходуют на лечение значительно больше денег, чем пациенты с СД без депрессии [68].

Наконец, самое важное – это данные проспективных исследований о том, что депрессия у больных СД повышает смертность [58, 75]. Так, в ходе трехлетнего наблюдения более 4000 больных СД2 методом регрессионного анализа с поправкой на многочисленные вмешивающиеся факторы было установлено, что нетяжелая депрессия сопровождается увеличением риска смерти в 1,67 раза ($p=0,003$), а большая депрессия – в 2,3 раза ($p<0,0001$). Продолжая наблюдать эту когорту больных в течение 5 лет, те же исследователи показали, что большая депрессия значимо ассоциировалась с общей смертностью (ОР 1,52; 95% ДИ 1,19–1,95) и со смертностью, не обусловленной онкологическими заболеваниями или любыми клиническими проявлениями атеросклероза (2,15; 95% ДИ 1,43–3,24), в то время как ассоциация нетяжелой депрессии со смертностью потеряла статистическую значимость. У больных СД с ХБП 5 ст. большая депрессия повышала риск смерти в 2,95 раза (95% ДИ 1,24–7,02). Наконец, анализ результатов 10-летнего наблюдения все той же когорты больных показал повышение риска общей смертности при тяжелой депрессии в 1,52 (95% ДИ 1,25, 1,85) раза, при нетяжелой – в 1,22 (95% ДИ 0,99, 1,52). Сердечно-сосудистую смертность большая депрессия повышала в 1,71 (95% ДИ 1,27, 2,31) раза, но лишь в модели, куда были введены только демографические (но не клинические факторы). Онкологическая смертность у больных СД2 не зависела от наличия депрессии. Достаточно сильная ассоциация выявлена между дистимией и большой депрессией и смертностью, обусловленной не сердечно-сосудистыми и не онкологическими заболеваниями: для дистимии отношение риска составило 1,42 (95% ДИ 1,02, 1,99), для большой депрессии – 1,61 (95% ДИ 1,17, 2,22) [53, 78–80].

Наблюдение другой крупной популяционной когорты из более 3000 человек в течение 10 лет выявило синергидное влияние СД и депрессии на смертность, превышавшее их простой суммарный эффект: риск смерти при наличии этой комбинации повышался в 4,04 раза (95% ДИ 2,70–6,02), в то время как эффект только СД равнялся 1,32 (95% ДИ 1,02–1,71), только депрессии в какой-то момент жизни – 1,29 (1,01–1,69), а их расчетный аддитивный эффект не должен был бы превышать 1,70 [62]. В другом исследовании длительностью 8 лет (свыше 83 тыс. пациенто-лет наблюдения) было установлено, что, по сравнению со смертностью лиц без СД и депрессии, отмечается значимый рост смертности больных депрессией без СД (отношение риска (ОР) 1,20 (95% ДИ 1,03–1,40), больных СД без депрессии (1,88, 95% ДИ 1,55–2,27) и в наибольшей степени – больных

СД с депрессией (2,50, 95% ДИ 2,04–3,08). Аналогичные показатели для смертности от ИБС в соответствующих группах равнялись 1,29 (95% ДИ 0,96–1,74); 2,26 (95% ДИ 1,60–3,21) и 2,43 (95% ДИ 1,66–3,56) [37].

Наконец, метаанализ 10 исследований также показал увеличение общей смертности у больных СД и депрессией в 1,5 раза по сравнению с таковой у пациентов без депрессии [81].

Направление связи СД и депрессии и патогенетические механизмы этой связи

Хотя тесную ассоциацию депрессии с СД, по крайней мере 2-го типа, можно считать доказанной, ее патогенетические механизмы до конца неясны. В настоящее время считается, что влияние этих двух заболеваний друг на друга носит двунаправленный характер: депрессия увеличивает риск развития СД, а СД – риск развития депрессии [4, 75, 82–84], хотя не все авторы согласны с этиологическим характером этих связей [85].

В крупном систематическом обзоре с применением строгих критериев включения качественных исследований было проанализировано 13 работ, в которых изучали депрессию как предиктор развития СД, и 7 работ, где изучали СД как предиктор развития депрессии [86]. Рассчитанный по объединенным данным ОР развития депрессии у лиц, уже имеющих СД, составил 1,15 (95% ДИ 1,02–1,30), т. е. наличие СД значимо повышало риск депрессии на 15%. Наличие депрессии повышало риск развития СД на 60% (ОР 1,60, 95% ДИ 1,37–1,88). Аналогичный проспективный 6-летний анализ более 45 тыс. человек (база данных медицинских страховых организаций в Тайване) показал, что наличие СД повышает риск развития депрессии в 1,4 раза (95% ДИ 1,16–1,77), а депрессия увеличивает риск развития диабета в 2 раза (95% ДИ 1,80–2,27) [87]. В ходе другого проспективного 4-летнего исследования субпороговая депрессия значимо не влияла на риск развития СД, а клинически манифестная депрессия увеличивала его в 3 раза (ОР 3,03 [95% ДИ 1,66–5,54]). И наоборот, риск развития депрессии у больных СД был повышен, причем только у пациентов в возрасте 52–64 года (ОР 2,17, 95% ДИ 1,33–3,56), но не старше 65 лет [88]. Есть данные, что симптомы депрессии ассоциированы с последующим развитием СД лишь у женщин, но не у мужчин [89]. Далее мы более подробно рассмотрим возможные механизмы двусторонней взаимосвязи между СД и депрессией.

Сахарный диабет как фактор, провоцирующий депрессию

Считается чуть ли не само собой разумеющимся, что сам факт диагноза СД оказывает на пациента своего рода депрессогенный эффект. Стресс от необходимости жить с диабетом и постоянно заниматься своим заболеванием (так называемый «диабетический дистресс»), по-видимому, играет важную роль в появлении депрессивных симптомов [50], но срабатывает как пусковой фактор депрессии только в сочетании с другими стрессовыми факторами [88]. Возможно, симптомы депрессии и «диабетического дистресса» взаимно усиливают друг друга [90]. При проспективном наблюдении оказалось, что нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и имеющийся, но еще не диагностированный СД не были ассоциированы с последующим повышением балла депрессивных симптомов, в то время как диагностированный СД сопровождался двукратным увеличением риска депрессии; это указывает на

роль СД, о котором пациенту уже известно, как психогенного фактора в развитии депрессии [88].

Некоторые авторы считают, что при СД1 депрессия обычно развивается в первый год после постановки диагноза диабета [91]. Так, в проспективном когортном исследовании было показано, что средний возраст начала депрессии у больных СД1 составил 22,1 года, т. е. депрессия начиналась несколько раньше, чем в общей популяции, но позднее, чем был поставлен диагноз СД [92]. Повышение вероятности развития депрессии в 2 раза у лиц, страдающих СД, было показано и в крупном канадском проспективном исследовании [93]. Однако, в отличие от этого, Margero et al. [94] продемонстрировали, что диагноз СД не сопровождался непосредственным повышением количества баллов шкалы депрессии и назначением антидепрессантов. В ряде крупных исследований было установлено, что с повышением риска депрессии ассоциирован не сам факт СД2, а наличие его осложнений и тяжелой сопутствующей патологии [41, 95, 96].

В качестве еще одного связанного с СД фактора, предположительно провоцирующего депрессию, рассматривался вид сахароснижающей терапии. Так, в однофакторной модели Е.Г. Старостина [49] показала, что доля лиц с депрессией среди больных СД2, не получающих инсулин, значимо меньше, чем среди пациентов на инсулинотерапии (19,8% и 35,4% соответственно, $p < 0,006$), однако при проведении многофакторного анализа ассоциация между депрессией и инсулинотерапией не подтвердилась. Неожиданный результат был получен Berge et al. [29]: у больных СД2 в возрасте после 30 лет, получавших пероральные сахароснижающие препараты (ПСП), распространенность симптомов депрессии была в 3 раза выше, а применение антидепрессантов – в 5 раз выше, чем у тех, кто не получал ПСП. В то же время в других исследованиях оказалось, что у больных СД, получающих ПСП, риск депрессии был не повышен [83] или даже снижен [97]. По сравнению с лицами с нормальной толерантностью к глюкозе отношение шансов на наличие симптомов депрессии (с поправкой на демографические характеристики) у лиц с нарушением гликемии натощак было погранично снижено, у пациентов с нелеченым СД2 – не изменено, у больных СД2, получающих любую сахароснижающую терапию, – повышено [98]. Подобный разброс результатов относительно ассоциации депрессии с проведением сахароснижающей терапии и ее видом может объясняться разными популяциями и методами выявления депрессии, различиями в «психосоциальном значении» диабета в разных культурах, но эти объяснения не могут считаться исчерпывающими.

Депрессия как фактор риска развития сахарного диабета или ассоциированное заболевание

Практически все данные о патофизиологической связи депрессии и СД относятся к СД2, именно они и будут обсуждаться дальше. Механизмы ассоциации СД1 с депрессией изучены гораздо хуже, а данных проспективных наблюдательных и интервенционных исследований намного меньше. Складывается общее впечатление, что при СД1, начавшемся в детском возрасте, повышенная склонность к развитию депрессии в последующей жизни обусловлена в большей степени нарушением детско-родительских отношений и психологической нагрузкой, сопутствующей пожизненному тяжелому соматическому заболеванию, нежели биологическими механизмами [99].

При СД2 депрессивные расстройства редко возникают как реакция на психический стресс, обусловленный СД; чаще депрессия предшествует началу СД2. Обобщая данные отдельных исследований, систематических обзоров и метаанализов, можно констатировать, что депрессия повышает риск развития СД в следующие 5–13 лет на 14–61% (ОР 1,14–1,61, 95% ДИ 1,25–1,88) в сравнении с таковым у лиц без исходной депрессии [82, 83, 85, 86, 100–102]. Помимо чисто «поведенческих» факторов риска (гиподинамия, курение, низкий уровень комплаентности) для объяснения ассоциации расстройств настроения и СД2 продолжают изучаться возможная общность их генетической предрасположенности, общность нейровегетативных, нейроэндокринных и метаболических нарушений, а также системное воспаление [103].

Изучение возможной генетической ассоциации между СД и депрессией пока дало противоречивые результаты. Известно, что у близких родственников больных СД, страдающих депрессией, расстройства настроения встречаются гораздо чаще, чем у родственников больных СД, не страдающих депрессией. В крупномасштабном исследовании с полногеномным поиском ассоциаций (GWAS) было обнаружено 496 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), общих для СД2 и депрессивного расстройства. Анализ представленности функциональных групп генов показал, что эти общие ОНП относились к регуляции иммунного ответа (Fc-гамма-R-опосредованный фагоцитоз, сигналинг рецепторов T- и B-лимфоцитов), клеточному сигналингу (MAPK, Wnt), липидному обмену и онкогенезу [104]. Другие авторы, напротив, не нашли ОНП, общих для СД2 и депрессии [105].

Что касается нейроэндокринных и метаболических нарушений, общих для СД2 и депрессии, то здесь и в экспериментах на животных, и у пациентов выявлены нарушения моноаминергических нейромедиаторов (серотонина, норадреналина и дофамина), функциональная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с гиперпродукцией кортизола, изменения активности нейропептидов – нейропептида Y и мозгового нейротрофического фактора (BDNF), фермента гликогенсинтазы-киназы 3 и симпатическая гиперактивация [106].

Пристальное внимание привлекает изучение механизмов связи между депрессией и предиабетом и метаболическим синдромом (MetC). Депрессия и тревога независимо ассоциированы с наличием MetC [107]. Серии работ, выполненных в ходе крупного проспективного 4-летнего когортного исследования Schmitz et al. [52, 108], показали следующее: исходное наличие и депрессивных симптомов, и MetC повышало риск развития СД2 при дальнейшем наблюдении сильнее, чем исходное наличие только MetC (соответственно, скорректированные ОШ 6,61 (95% ДИ 4,86–9,01) и 4,40 (95% ДИ 3,42–5,67)). В группах сравнения, где исходно не было ни депрессии, ни MetC или была только депрессия, риск развития СД2 не был повышен. Кроме того, сочетанное наличие депрессии и MetC оказывало более выраженное диабетогенное действие (синергидный эффект), чем просто сумма каждого из этих факторов по отдельности. Проанализировав более 2800 пациентов в возрасте старше 50 лет в течение 8 лет (исходно у 21% больных был предиабет, у 7% – СД), эта группа авторов показала динамическую взаимосвязь между симптомами депрессии и уровнем HbA1c: наличие симптомов депрессии в какой-либо временной точке было независимым

и значимым предиктором повышения HbA1c в следующей временной точке через 4 года, а уровень HbA1c в свою очередь – независимым и значимым предиктором депрессии при обследовании еще 4 года спустя. Дополнительный анализ показал, что своеобразными «посредниками» между депрессией и ухудшением HbA1c являются нездоровый образ жизни (гиподинамия, переизбыток, курение), свойственный больным депрессией, и развитие или усиление кардиометаболических факторов риска (в первую очередь ожирения). Это объясняется активацией симпатического тонуса и дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с последующим накоплением абдоминального жира, нарушением углеводного обмена и регуляции артериального давления (АД) [75].

Здесь, однако, уместно отметить, что депрессивные расстройства – это гетерогенная группа состояний [109], в связи с чем их можно разделить минимум на три подтипа, которые Lamers et al. [110] выделили в результате факторного анализа и обозначили как тяжелую меланхолическую (46% пациентов), тяжелую атипичную (25%) и депрессию средней тяжести (29%). Депрессии тяжелого атипичного класса сопровождаются более выраженными метаболическими нарушениями. Подтип депрессивных расстройств с метаболическими компонентами описывали и другие авторы [111–113], ее даже предложили именовать «метаболической депрессией» [114–115]. Именно метаболическая депрессия, т. е. сосуществование MetC и депрессивного расстройства с их общими патофизиологическими механизмами может повысить риск развития СД2 [116]. Депрессия и метаболические нарушения могут взаимно усиливать друг друга, формируя «порочный круг», где MetC является предиктором хронического течения депрессивных расстройств [114, 117].

Следующим важным потенциальным общим звеном патогенеза СД2 и депрессии может быть системное воспаление [118, 119]. Прямое депрессогенное действие цитокинов на головной мозг известно давно – депрессия даже перечислена в разделе «побочных эффектов» препаратов интерферонов для парентерального введения. Повышенные концентрации провоспалительных цитокинов, таких как С-реактивный белок и интерлейкин-6, сопровождаются и метаболическими нарушениями, и депрессией [120]. Системное воспаление усиливает дисфункцию нейрорегуляторных систем, включая серотонинергическую, дофаминергическую и систему нейропептида Y, а также гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую дисфункцию [99]. Установлено, что MetC у беременных женщин подвергает мозг плода воздействию провоспалительных цитокинов, которые предрасполагают потомство к развитию MetC и различных психических расстройств, в т. ч. депрессии [106].

Существуют и иные, менее изученные, нейробиологические механизмы связи между СД2 и депрессией, такие как сниженная нейропластичность участков головного мозга, чувствительных к стрессовым воздействиям (например, гиппокампа): и при СД2, и при депрессии выявляются морфологические аномалии гиппокампа с изменением его объема и развитием последующей когнитивной дисфункции [121].

Важной и требующей дальнейшего изучения является роль цереброваскулярной болезни (ЦВБ) атеросклеротического и гипертензивного генеза. Эти два сосудистых заболевания очень часто сопутствуют СД2, ведут к хронической ишемии головного мозга и, на наш взгляд, могут вно-

сить вклад в развитие органической депрессии. Нами показаны независимые корреляции между баллом симптомов депрессии и систолическим АД, а также повышение распространенности депрессии с увеличением возраста больных СД2 (13–18% у пациентов до 60 лет, около 25% – у пациентов 60–70 лет и 40% – старше 70 лет) [49]. В другой группе больных СД2 мы продемонстрировали ассоциацию между депрессивным расстройством и выраженностью церебральной ишемии по шкале Хачински [122]. Поскольку с HbA1c в обеих этих группах пациентов депрессия не коррелировала, мы полагаем, что именно макроангиопатия (собственно ЦВБ), но не метаболическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) – одно из основных биологических звеньев патогенеза депрессии при СД2. Общеизвестно, что при СД атеросклероз развивается раньше и выражен сильнее, контроль артериальной гипертензии у большинства больных неудовлетворителен, следовательно, данный механизм развития депрессии при СД2 более значим, чем у пожилых людей без СД. Другими отечественными исследователями также констатирована высокая распространенность депрессии у больных СД с ЦВБ, СД с артериальной гипертензией (соответственно до 85% и 69%, шкальная диагностика) [123, 124].

Позднее Deschenes et al. [125], наблюдая крупную когорту больных СД2 в течение 5 лет, выявили, что число осложнений СД положительно коррелирует с более высоким риском развития депрессии в дальнейшем и тенденцией к ее хроническому и рецидивирующему течению. У пациентов, исходно имевших 4–6 осложнений СД, риск развития депрессии был значимо повышен в 2,73 раза (95% ДИ 1,64–4,56). При этом именно ЦВБ была сильнее всего ассоциирована с последующим дебютом депрессивных симптомов (ОР 2,22, 95% ДИ 1,59–3,10), в то время как ИБС, облитерирующий атеросклероз периферических артерий и нейропатия повышали риск депрессии в меньшей степени, а синдром диабетической стопы и ретинопатия вообще не были с ней ассоциированы. Авторы сделали вывод, что депрессия развивается в ответ на психологический стресс, связанный с осложнениями СД, не обратив, видимо, внимания, что депрессия в их исследовании не коррелировала ни с ретинопатией, потенциально приводящей к слепоте, ни с синдромом диабетической стопы, приводящим к ампутации, – такого результата не могло бы получиться, если бы депрессия развивалась именно из-за воздействия психотравмирующих факторов. Выявленная ими ассоциация депрессии именно с сосудистой патологией атеросклеротического генеза (ЦВБ, ИБС, атеросклероз периферических артерий), по сути, подтверждает наше мнение о роли макрососудистого поражения ЦНС в генезе депрессии у больных СД.

Таким образом, вопрос о том, действительно ли депрессия является фактором риска развития СД (в первую очередь СД2) или эти два заболевания ассоциированы друг с другом в силу общих биохимических и патофизиологических механизмов, окончательно не решен. На него можно будет ответить только после проведения проспективных рандомизированных исследований с оценкой влияния лечения депрессии на последующее развитие СД. Но и здесь скрыта методологическая проблема, т. к. некоторые антидепрессанты сами по себе могут способствовать прибавке массы тела [126] и, следовательно, гипергликемии; будет ли это нивелировать возможное положительное влияние лечения депрессии на профилактику СД, неизвестно. Вопрос о возможности путем раннего выявления, мониторинга и эф-

фективной терапии депрессии способствовать снижению риска развития СД2, требует дальнейшего изучения.

Влияние лечения депрессии на течение сахарного диабета

Исследования по психотерапевтическому и медикаментозному лечению депрессии у больных СД не очень многочисленны, непродолжительны и включают относительно небольшие выборки больных. В двух метаанализах рандомизированных клинических исследований было показано, что прием антидепрессантов и когнитивно-поведенческая психотерапия (КПТ) умеренно эффективны в плане купирования депрессивной симптоматики, а КПТ сопровождается улучшением компенсации углеводного обмена [84]. Данные о влиянии антидепрессантов остаются несколько противоречивыми. С одной стороны, как уже говорилось выше, некоторые антидепрессанты способствуют повышению гликемии в связи с прибавкой массы тела (например, трициклические антидепрессанты, миансерин, миртазапин). С другой стороны, само по себе устранение или уменьшение депрессии может улучшать приверженность пациента лечению СД, помочь ему вести более здоровый образ жизни и, следовательно, вести к снижению уровня HbA1c [127]. Улучшение HbA1c у больных СД и депрессией показано на фоне приема эсциталопрама [128], флуоксетина [129], сертралина [130], бупропиона [131]. Е.Г. Старостина и соавт. [132] в открытом проспективном натуралистическом исследовании с рандомизированной терапией малыми и средними дозами флуоксетина или флувоксамина длительностью 12 мес. показали эффективное уменьшение выраженности депрессии, в то время как спонтанной редукции депрессивной симптоматики без лечения на протяжении 1 года наблюдения не происходило. Лечение флуоксетином или флувоксамином сопровождалось статистически и клинически значимым снижением уровня HbA1c (на 0,7%), в сравнении с таковым у больных персистирующей нелеченной депрессией, при хорошей переносимости обоих препаратов и отсутствии клинически значимой прибавки веса.

В целом терапия антидепрессантами сопровождается улучшением состояния у 85,3% больных СД, частичной ремиссией депрессии у 53,5% и полной ремиссией у 46,3% [133]. Это существенно не отличается от эффективности лечения депрессии в популяции в целом. Наличие более в рамках клинической картины депрессии или как самостоятельного синдрома является одним из предикторов меньшей эффективности антидепрессивной терапии и требует либо выбора антидепрессанта с антиболевыми свойствами (трициклические антидепрессанты, дулоксетин), либо добавления другого препарата центрального действия с обезболивающими характеристиками (например, габапентин).

В рандомизированном клиническом исследовании продолжительностью 12 мес. также было показано, что психотерапия, терапия антидепрессантами или комбинация обоих методов лечения депрессии в условиях первичного звена здравоохранения США не только существенно увеличивают время пребывания пациентов с СД и депрессией в ремиссии депрессии, но и являются экономически эффективными [134].

Однако самым важным представляется исследование, в котором внедрение специальной программы лечения депрессии у пожилых больных СД врачами общей практики в

США привело к значимому двукратному снижению 5-летней смертности (скорректированное ОР смерти 0,49 (95% ДИ 0,24–0,98)) [135]. Эти результаты убедительно подтверждают положительное влияние терапии депрессии на прогноз больных СД.

Выявление коморбидных пациентов и культуральные особенности депрессии у больных диабетом в разных странах

Несмотря на все увеличивающееся количество исследований по депрессии в сочетании с СД, понимание медицинской общественностью важности данной проблемы на глобальном уровне, в различных системах здравоохранения пока недостаточно. Депрессивные расстройства у больных СД плохо диагностируются и недостаточно лечатся; существующие «маршруты» пациентов остаются неизученными и, вероятнее всего, недостаточно оптимальными [27].

Многочисленные аспекты проблемы коморбидности СД и депрессии, безусловно, могут различаться в разных странах, как и возникновение и особенности течения психических расстройств в целом. Эти различия видны уже по большим колебаниям показателей распространенности депрессии, которые зависят не только от метода диагностики, что обсуждалось в начале статьи, но и от анализируемых популяций. Большинство исследований по эпидемиологии депрессии проводилось в Великобритании, США и Австралии, в то время как данных о частоте депрессии у больных СД в других странах очень немного. Немногие исследования, проведенные вне этих стран, подтверждали более высокую частоту депрессивной симптоматики у больных СД по сравнению с таковой у лиц без СД [136, 137].

Универсальной проблемой является недостаточное выявление депрессии, причем даже в западных странах, где психиатрическая помощь административно отделена от соматической, а в диагностике депрессии участвуют и врачи общей практики [138]. Гиподиагностика становится одним из значимых барьеров к оказанию помощи этим больным [139, 140]. Так, анализ данных одной медицинской страховой организации в США показал, что лишь 51% пациентов с депрессией и СД был поставлен диагноз депрессии; из них лишь 43% были хотя бы однократно назначены антидепрессанты и всего 6,7% прошли не менее 4 сеансов психотерапии в течение года [141]. Ситуация еще менее удовлетворительна в странах с недостаточно развитой системой оказания амбулаторной психиатрической помощи [137]. Смертность пожилых больных СД2, связанная с депрессией, зависит как от их тщательного динамического наблюдения, так и от этнических характеристик пациентов: 10-летняя смертность больных, которые были у врача более 3 раз после постановки диагноза, почти в половину ниже, чем у тех, кто повторно приходил менее 3 раз (ОР 0,58 (95% ДИ 0,40–0,89)), а у пациентов европеоидной расы значимо выше, чем у чернокожих (ОР 1,60 (95% ДИ 1,11–2,31)) [142]. Большинство национальных и международных рекомендаций по ведению СД содержат указания на необходимость регулярного скрининга больных на предмет депрессии. Однако как эти рекомендации и результаты соответствующих клинических исследований внедряются в повседневную практику, остается неизвестным, особенно с учетом культурных и региональных различий в организации медицинской помощи. В большинстве стран плохо изучена или совсем неизвестна даже маршрутизация больных СД и депрессией [139].

Что известно о ситуации с эпидемиологией, клиническим значением, диагностикой и лечением депрессии у больных СД в нашей стране? Немногие отечественные исследования на эту тему дают показатели распространенности от 19,6% (клиническая диагностика) [143] до 24% при СД2 (шкальная диагностика) [49], 27% при СД1 и 42,5% при СД2 [144]. Как было показано нами еще в 2003 г., наличие симптомов депрессии у больных СД2 ассоциировано с большей ежегодной продолжительностью госпитализаций в связи с соматическими заболеваниями, меньшей удовлетворенностью лечением СД, большими трудностями с соблюдением диеты, плохой осведомленностью больных о СД. Группами риска депрессии в нашей выборке являлись длительно болеющие СД пациенты, не работающие, проживающие в крупном городе, имеющие низкий уровень общего образования и доходов [49]. В двух наших выборках (300 и 176 больных СД2 соответственно) [49, 144] ни один из больных СД с депрессией ранее не обращался к психиатру и не получал необходимого лечения.

Подводя итог всему изложенному, необходимо подчеркнуть, что эндокринологам и психиатрам во взаимодействии следует приложить все усилия к тому, чтобы скрининг и регуляторная терапия депрессии вошли в рутинную диабетологическую практику, а соответствующие рекомендации стали компонентом принятых в стране стандартов оказания медицинской помощи больным диабетом.

Литература

1. План действий по реализации Европейской стратегии профилактики и борьбы с неинфекционными заболеваниями 2012–2016 гг. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. Доступен на: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/174654/e96638-Rus.pdf?ua=1 [Plan deştivj po realizacii Evropejskoj strategii profilaktiki i bor'by s neinfekcionnyimi zabolovanijami 2012–2016 gg. Vsemirnaja Organizacija zdravoohraneniija. Evropejskoe regional'noe bjuro. Dostupen na http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/174654/e96638-Rus.pdf?ua=1 (in Russian)].
2. Krug E.G. Trends in diabetes: sounding the alarm // *Lancet* 2016. Vol. 387. P. 1485–1486.
3. Collaborators GBoDS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. 2015. Vol. 386. P. 743–800.
4. Lloyd C.E., Hermanns N., Nouwen A. et al. The epidemiology of depression and diabetes. In: *Depression and Diabetes* // Wiley-Blackwell. 2010. P. 1–28.
5. Ducat L., Philipson L.H., Anderson B.J. The Mental Health Comorbidities of Diabetes. // *JAMA*. 2014. Vol. 312. P. 691–692.
6. Старостина Е.Г. Роль комплаентности в ведении больных диабетом // *Русский медицинский журнал*. 2015. № 8. С. 477–480 [Starostina E.G. Rol' komplajentnosti v vedenii bol'nyh diabetom. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2015. № 8. С. 477–480 (in Russian)].
7. Старостина Е.Г. Сахарный диабет и психические расстройства // 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 // *Oslozhenija saharnogo diabeta: lechenie i profilaktika / pod red. akademika RAN I.I. Dedova, M.V. Shestakovoja*. M.: Medicinskoje informacionnoe agentstvo, 2017. S. 705–743 (in Russian)].
8. Анциферов М.Б., Мельникова О.Г., Дробижев М.Ю., Захарчук Т.А. Сахарный диабет и депрессивные расстройства // *Русский медицинский журнал*. 2003. Т. 11. № 27. С. 1480–1483 [Anciferov M.B., Mel'nikova O.G., Drobizhev M.Ju., Zaharchuk T.A. Saharnyj diabet i depressivnye rasstrojstva. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2003. T. 11. № 27. S. 1480–1483 (in Russian)].
9. Балашов П.П., Тютев Р.А. Сахарный диабет типа 2 и депрессия: патогенетические механизмы взаимосвязи // *Бюллетень сибирской медицины*. 2011. Т. 10. № 1. С. 101–105 [Balashov P.P., Tjutev R.A. Saharnyj diabet tipa 2 i depressija: patogeneticheskie mehanizmy vzaimosvjazi. *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. 2011. T. 10. № 1. S. 101–105 (in Russian)].
10. Дробижев М.Ю., Захарчук Т.А. Депрессии у больных сахарным диабетом (обзор литературы). Часть I // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2006. Т. 8. № 4. С. 68–71 [Drobizhev M.Ju., Zaharchuk T.A. Depressii u bol'nyh saharnym diabetom (obzor literatury) Chast' I. *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. 2006. T. 8. № 4. S. 68–71 (in Russian)].
11. Кравченко А.Я., Сахненко В.В., Будневский А.В., Подвигин С.Н. Сахарный диабет 2-го типа и депрессия // *Клиническая медицина*. 2016. Т. 94. № 2. С. 97–101 [Krauchenko A.Ja., Sahnenko V.V., Budnevskij A.V., Podvigin S.N. Saharnyj diabet 2-go tipa i depressija. *Klinicheskaja medicina*. 2016. T. 94. № 2. S. 97–101 (in Russian)].
12. Петрова М.М., Прокопенко С.В., Пронина Е.А. Сахарный диабет типа 2 и депрессия // *Сибирское медицинское обозрение*. 2009. № 4 (58). С. 11–15 [Petrova M.M.,

- Prokopenko S.V., Pronina E.A. Saharnyj diabet tipa 2 i depressija. *Sibirskoe medicinskoje obozrenie*. 2009. № 4 (58). S. 11–15 (in Russian)].
13. World Health Organisation/World Bank. World Report on Disability. WHO 2011. Available at: http://www.who.int/disabilities/world_report/2011/report.pdf.
14. Moussavi S., Chatterji S., Verdes E. et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys // *Lancet*. 2007. Vol. 370. P. 851–858.
15. Anderson R.J., Freedland K.E., Clouse R.E., Lustman P.J. The prevalence of co-morbid depression in adults with diabetes // *Diabetes Care*. 2001. Vol. 6. P. 1069–1078.
16. Nouwen A., Winkley K., Twisk J. et al. for the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis // *Diabetologia*. 2010. Vol. 53(12). P. 2480–2486.
17. Nouwen A. Depression and distress // *Diabetic Med*. 2015. Vol. 32. P. 1261–1263.
18. Roy T., Lloyd C.E. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review // *J Affect Disord*. 2012. Vol. 142 (Suppl). P. 8–21.
19. Ali S., Stone M., Peters J. et al. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Diabetic Med*. 2006. Vol. 23. P. 1165–1173.
20. Barnard K., Skinner T., Peveler R. The prevalence of co-morbid Type 1 diabetes: systematic literature review // *Diabet. Med*. 2006. Vol. 23. P. 445–448.
21. Egede L. Diabetes, major depression, and functional disability among U.S. Adults // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. P. 421–428.
22. Pouwer F., Beekman T.F., Nijpels G. et al. Rates and risks for co-morbid depression in patients with Type 2 diabetes mellitus: results from a community-based study // *Diabetologia*. 2003. Vol. 46. P. 892–898.
23. Nouwen A., Winkley K., Twisk J. et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis // *Diabetologia* 2010. Vol. 53. P. 2480–2486.
24. Roy T., Lloyd C.E., Pouwer F. et al. Screening tools used for measuring depression among people with type 1 and type 2 diabetes // a systematic review. *Diabetic Medicine*. 2012. Vol. 29(2). P. 164–175.
25. Gavard J.A., Lustman P.J., Couse R.E. Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiologic evaluation // *Diabetes Care*. 1993. Vol. 16 (8). P. 1167–1178.
26. Lloyd C.E., Hermanns N., Nouwen A. et al. The epidemiology of depression and diabetes. In: Katon W., Maj M., Sartorius N. *Depression and diabetes*. Wiley-Blackwell. 2010. P. 1–28.
27. Lloyd C.E., Sartorius N., Cimino L.C. et al. INTERPRET—DD study of diabetes and depression: a protocol. *Diabetic Medicine* // 2015. Vol. 32. P. 925–934.
28. Engum A., Mykletun A., Midthjell K. et al. Depression and diabetes: a large population-based study of sociodemographic, lifestyle and clinical factors associated with depression in type 1 and type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. P. 1904–1909.
29. Berge L.L., Riise T., Tell G.S. et al. Depression in persons with diabetes by age and antidiabetic treatment: a cross-sectional analysis with data from the Hordaland Health Study // *PLoS One*. 2015. Vol. 10(5). P. e0127161.
30. Stringhini S., Batty G.D., Bovet P. et al. Association of lifecourse socioeconomic status with chronic inflammation and type 2 diabetes risk: the Whitehall II prospective cohort study // *PLoS Med*. 2013. Vol. 10. P. e1001479.
31. Miller G.E., Chen E., Parker K.J. Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: moving toward a model of behavioral and biological mechanisms // *Psychol Bull*. 2011. Vol. 137. P. 959–997.
32. Berkowitz S.A., Meigs J.B., Wexler D.J. Age at type 2 diabetes onset and glycaemic control: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2010 // *Diabetologia*. 2013. Vol. 56. P. 2593–2600.
33. Katon W., Russo J., Lin E.H. et al. Depression and diabetes: factors associated with major depression at five-year follow-up // *Psychosomatics*. 2009. Vol. 50(6). P. 570–579.
34. Nefs G., Pouwer F., Denollet J., Pop, V. The course of depressive symptoms in primary care patients with type 2 diabetes: results from the Diabetes, Depression, Type D Personality Zuidoost-Brabant (DiaDDZoB) Study // *Diabetologia*. 2012. Vol. 55(3). P. 608–616.
35. Naranjo D.M., Fisher L., Are n P.A. et al. Patients with type 2 diabetes at risk for major depressive disorder over time // *Annals of Family Medicine*. 2011. Vol. 9(2). P. 115–120.
36. Lustman P.J., Anderson R.J., Freedland K.E. et al. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature // *Diabetes Care*. 2000. Vol. 23(7). P. 934–942.
37. Egede L.E., Nietert P.J., Zheng D. Depression and all-cause and coronary mortality among adults with and without diabetes // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 3. P. 1339–1345.
38. Schmitz N., Gariepy G., Smith K.J. et al. Recurrent subthreshold depression in type 2 diabetes: an important risk factor for poor health outcomes // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. P. 970–978.
39. Katon W.J., Von Korff M., Lin E.H. et al. The Pathways Study: a randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression // *Arch Gen Psychiatry*. 2004. Vol. 61. P. 1042–1049.
40. Lustman P.J., Griffith L.S., Freedland K.E., Clouse R.E. The course of major depression in diabetes // *Gen Hosp Psychiatry*. 1997. Vol. 19. P. 138–143.
41. Maraldi C., Volpato S., Penninx B.W. et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and incident depressive symptoms among 70- to 79-year-old persons: the health, aging, and body composition study // *Arch Intern Med*. 2007. Vol. 167(11). P. 1137–1144.
42. Axon R.N., Gebregziabher M., Hunt K.J. et al. Comorbid depression is differentially associated with longitudinal medication nonadherence by race/ethnicity in patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95(25). P. e3983.
43. Bruce D.G., Davis W.A., Cetrullo V. et al. Clinical impact of the temporal relationship between depression and type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study phase II. *PLoS One*. 2013. Vol. 8(12). P. e81254.

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

Барьеры для статинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и пути их преодоления

К.м.н. Л.В. Кондратьева

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Пациенты с сахарным диабетом (СД) относятся к группе высокого риска по развитию сердечно-сосудистых осложнений. Долгосрочное управление СД включает не только достижение целевого гликемического контроля. В настоящее время большинство клиницистов, включая эндокринологов, придерживаются тактики, направленной в том числе на интенсивное снижение уровня липидов и, прежде всего, холестерина липопротеинов низкой плотности, а также артериального давления с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из классов препаратов, наиболее часто назначаемых больным СД, являются статины. В течение последних лет в литературе появляются сообщения об увеличении риска развития нарушений углеводного обмена на фоне приема статинов, в которых вновь и вновь обращается внимание как исследователей, так и клиницистов на проблему безопасности назначения статинов пациентам, относящимся к категории высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. В данной статье анализируется соотношение пользы и риска развития нежелательных явлений, включая возможное развитие СД на фоне терапии статинами. Показано, что за последние 25 лет в многочисленных исследованиях по изучению статинов и их влиянию на конечные кардиоваскулярные точки не установлено однозначной взаимосвязи между терапией статинами и развитием СД 2-го типа. Указано на необходимость более активно выявлять пациентов, имеющих факторы риска нарушения углеводного обмена, и прилагать все усилия для предотвращения манифестации СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, статины, сердечно-сосудистый риск, липиды крови.

Для цитирования: Кондратьева Л.В. Барьеры для статинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и пути их преодоления // РМЖ. 2017. № 22. С. 1621–1628.

ABSTRACT

Barriers for statin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and ways to overcome them
Kondratieva L.V.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Patients with diabetes have a high risk of developing cardiovascular complications. Long-term management of diabetes mellitus includes not only the achievement of targeted glycemic control. Currently, the majority of clinicians, including endocrinologists, adhere to tactics, which includes both the intensive reduction of lipid levels, above all, low-density lipoprotein cholesterol, and blood pressure control to prevent cardiovascular diseases. Statins is the class of drugs most often prescribed to patients with diabetes mellitus. Over the past few years, there have been reports in the literature of an increased risk of developing carbohydrate metabolism disorders when taking statins, which again and again draw the attention of both researchers and clinicians to the problem of safety of their appointment to patients who are at high risk of cardiovascular complications. This article is devoted to the analysis of the relationship between the benefits and risks of developing adverse events, including the possible development of diabetes mellitus on the background of statin therapy. It is shown that over the past 25 years, in numerous studies of statins and their effect on cardiovascular end-points there is no clear relationship between statin therapy and the development of type 2 diabetes. The article highlights the need to more actively identify patients with risk factors for the breakdown of carbohydrate metabolism and to take efforts to prevent the manifestation of diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, cardiovascular diseases, statins, cardiovascular risk, blood lipids.

For citation: Kondratieva L.V. Barriers for statin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and ways to overcome them // RMJ. 2017. № 22. P. 1621–1628.

Введение

Сахарный диабет (СД) является важнейшей и до настоящего времени не решенной проблемой современной медицины. Связано это со многими факторами – прежде всего с увеличивающейся распространенностью заболевания и постоянно нарастающей численностью заболевших СД. По данным Международной федерации диабета (IDF), сегодня в мире насчитывается 415 млн пациентов с установленным диагнозом СД [1]. Ожидается, что к 2040 г.

численность пациентов с СД составит 642 млн человек, однако эта цифра может оказаться значительно выше. Основную долю среди больных СД составляют пациенты с СД 2-го типа (СД2) – 90–95%. По оценке экспертов Всемирной организации здравоохранения, СД приобрел в XXI в. масштабы неинфекционной эпидемии. Наибольшая его распространенность наблюдается в странах Азии, Африки, Китае, Индии, что связывают с быстрым развитием и внедрением в этих странах научно-технического прогресса.

са, увеличением продолжительности жизни, а также изменением стиля жизни, ассоциированным с избытком готовой и легкоусвояемой пищи, алкоголем, курением, значительным уменьшением физической активности, иными словами, поворотом к «западному» образу жизни. Все это, несомненно, приводит к развитию ожирения, метаболического синдрома и, в конечном итоге, к развитию СД и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Неслучайно IDF проводит проспективные исследования применительно не только к СД, но и к метаболическому синдрому. Ожидается, что к 2025 г. численность пациентов с метаболическим синдромом увеличится до 500 млн человек, из них 15% ежегодно заболевает СД2. В Российской Федерации СД страдает более 10 млн человек, причем примерно 50% из них не знают о том, что больны диабетом. Аналогичная ситуация складывается и с распространенностью СД среди пациентов как с избыточной массой тела, так и с ожирением.

Следует также отметить, что значительно возросла и летальность пациентов с СД. По данным IDF, каждые 6 секунд умирает 1 пациент с СД. За 2015 г. летальность от СД составила 5 млн, превысив суммарную летальность от таких заболеваний, как малярия, туберкулез, СПИД.

Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания

Острота проблемы заключается не только в распространенности СД и увеличении численности пациентов, но и в развитии тяжелейших осложнений СД. Прежде всего это относится к развитию ССЗ. Среди основных заболеваний следует отметить в первую очередь инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, сердечную недостаточность [2]. Фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения у больных СД2 встречаются не менее чем в 70–80% случаев [3, 4]. Риск ССЗ при постановке диагноза СД2 возрастает в 2–4 раза по сравнению с лицами без СД [5, 6].

Обширная доказательная научная база позволила Американской кардиологической ассоциации причислить СД к ССЗ. В рамках исследования OASIS Study (Organization

to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) было доказано, что риск смерти вследствие любых сердечно-сосудистых причин абсолютно одинаков как у пациентов с СД без ишемической болезни сердца (ИБС) в анамнезе, так и у пациентов с ИБС, но без указания в анамнезе на СД [7]. ИБС развивается у 70–80% пациентов с СД2 и у 40% пациентов с СД 1-го типа. В последние годы усилия ученых и клиницистов направлены не только на достижение контроля процессов метаболизма, улучшение качества жизни, но и на увеличение продолжительности жизни, которая у большинства пациентов с СД2 сокращается в связи с ранним развитием ССЗ.

СД2 ассоциируется с повышенным риском развития всех форм ИБС, включая стенокардию, безболевую ишемию миокарда, ИМ, а также внезапную сердечную смерть. В соответствии с результатами Фрамингемского исследования [8], абсолютный риск ССЗ и смертности зависит от многих факторов, в частности таких, как артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, питание, курение, алкоголь, причем увеличение риска всегда более выражено у лиц женского пола. Между тем причинами высокой заболеваемости и смертности пациентов с СД2 от ССЗ являются факторы риска, специфичные только для этого заболевания (помимо общих для всей популяции факторов риска ИБС) (табл. 1) [9].

Доминирующую позицию в структуре факторов риска ССЗ у пациентов с СД занимают нарушения липидного спектра (табл. 2).

В условиях инсулинорезистентности и недостаточной секреции инсулина у пациентов с СД2 наблюдается повышение базального и постпрандиального уровня триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) в плазме крови. При этом вторично снижается концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), что связано с повышенным переносом эфиров ХС из ХС ЛПВП в липопротеиды очень низкой плотности и хиломикроны в обмен на ТГ. Основой гипертриглицеридемии при СД2 служит низкая чувствительность висцеральной жировой ткани к антилипидному действию инсулина, что ведет к повышенному липолизу, поступлению большого количества СЖК в портальный кровоток и, в сочетании с гиперинсулиемией, повышению синтеза ТГ и ЛПОНП печенью. Кроме этого, у больных СД2 при гипергликемии снижена активность эндотелиальной липопротеинлипазы, ответственной за ката-

Таблица 1. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Общие факторы риска	Специфические для СД факторы риска
Наследственность по ИБС	Гипергликемия: – натощак – постпрандиальная
Возраст	Инсулинорезистентность
Пол	Гиперинсулинемия
Курение	Вариабельность гликемии
Ожирение	Микроальбуминурия (протеинурия) в связи с диабетической нефропатией
Неправильное питание, злоупотребление алкоголем	
Гиподинамия	
СД	
Артериальная гипертензия	
Дислипидемия	
Гиперкоагуляция	
Менопауза	

Таблица 2. Дислипидемия при сахарном диабете 2-го типа

Профиль липидов, характерных для пациентов с СД2
Повышение уровня свободных жирных кислот (СЖК)
Повышение уровня триглицеридов (ТГ)
Снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)
Повышение уровня холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП)
Постпрандиальная гиперлипидемия
Повышение уровня ремнантных частиц
Увеличение количества мелких плотных частиц липопротеидов низкой плотности
Повышение концентрации окисленных липопротеидов низкой плотности

болизм ТГ и ХС ЛПОНП. Базальная триглицеридемия обусловлена концентрацией ХС ЛПОНП и продуктами их обмена – ремнантами. По данным метаанализа 17 проспективных популяционных исследований установлено, что с увеличением базального уровня ТГ риск нарастания ССЗ увеличивается у мужчин на 30%, а у женщин – на 70%. Существенную роль в патогенезе дислипидемии при СД2 играет постпрандиальная гипертриглицеридемия, обусловленная уровнем хиломикрон и их ремнант, также обогащенных ТГ [10]. Нарушение обратного транспорта липидов на фоне постпрандиальной дислипидемии способствует усиленной мобилизации эфиров ХС и формированию атерогенных пенистых клеток. Постпрандиальная дислипидемия принимает активное участие в формировании ранних проявлений атеросклероза, о чем неуклонно свидетельствует утолщение комплекса интима – медиа сонной артерии, отражающей степень выраженности доклинического атеросклероза [11].

Для пациентов с СД2 характерным является изменение не только количественного, но и качественного состава липидов. Отмечается повышенное содержание мелких плотных частиц ЛПНП, плохо связывающихся с печеночными рецепторами, а потому длительно циркулирующих в крови, они подвергаются в значительной степени окислению, далее неконтролируемо захватываются моноцитами, дифференцировавшимися из макрофагов, и впоследствии во многом определяют судьбу атеросклеротической бляшки [12]. А как известно, для пациентов с СД2 характерным является формирование так называемой нестабильной атеросклеротической бляшки, которая состоит из большого количества липидного содержимого под тонкой фиброзной покрывкой, способной в любую минуту разорваться при высокой нагрузке. Такие бляшки получили название «бляшки-убийцы» [13].

Если рассматривать существующие факторы риска развития ССЗ при СД, то, согласно проспективному британскому исследованию по изучению СД (UKPDS), первую позицию среди различных факторов риска занимают ХС ЛПНП (табл. 3).

Самыми ранними предвестниками атеросклеротических бляшек в сосудах служат отложения жира, называемые жировыми пятнами. Жировые пятна в аорте появляются уже в детстве, а в коронарных артериях – в подростковом возрасте. Настоящие атеросклеротические бляшки начинают формироваться в период 13–19 лет. Из этого следует, что профилактику атеросклероза надо начинать проводить уже в детском возрасте.

Развитие атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов с СД2 – сложный многостадийный процесс, основу которого составляют гипергликемия, дис-

липидемия, инсулинорезистентность, запускающие каскад механизмов, приводящих к атеросклеротическому поражению сосудов (рис. 1).

В настоящее время акцент в терапии СД2 делается на его долгосрочное управление, которое предполагает достижение не только целевого гликемического контроля и артериального давления, но и целевых параметров липидов. Совсем недавно реальная клиническая практика свидетельствовала о том, что целевых параметров липидов достигают всего лишь 22% пациентов с СД2, и это вновь было подчеркнуто в рамках докладов Американской ассоциации сердца и Европейской ассоциации кардиологов [14, 15]. Хочется надеяться, что картина изменится к лучшему. Сегодня наши пациенты с СД первоначально посещают врача-терапевта или врача общей практики, которые в последующем либо направляют пациента к эндокринологу, либо сами его наблюдают и корректируют терапию, включающую в том числе препараты, направленные на улучшение липидного обмена. Если же говорить о первичной профилактике атеросклероза в целом, то, помня о том, что заболевание развивается не в одночасье, а в течение довольно продолжительного периода времени, можно сказать, с первых лет жизни человека, то необходимо периодически проводить диспансерные осмотры с целью своевременного выявления патологических изменений. До 50% сердечно-сосудистых осложнений можно предотвратить благодаря своевременной первичной профилактике. Как известно, к препаратам первой линии, способствующим нормализации липидного

Таблица 3. Влияние различных факторов риска на сердечно-сосудистые заболевания при сахарном диабете 2-го типа (согласно UKPDS)

Позиция	Фактор риска	P *
1	ХС ЛПНП	<0,0001
2	ХС ЛПВП	< 0,001
3	Гликированный гемоглобин (HbA _{1c})	<0,002
4	Систолическое артериальное давление	<0,006
5	Курение	<0,005

*P – достоверность



спектра и реально снижающим смертность от ССЗ у пациентов с СД2, относятся статины (ингибиторы гидроксиметил-коэнзим А-редуктазы) [16].

Статины

Статины внедрены в клиническую практику в 1990-х гг. и нашли широкое применение при различных заболеваниях. Ранее считали, что основное действие этих препаратов направлено на снижение продукции ХС печенью и активации рецепторов обратного захвата ЛПНП печенью. В последующем, по мере изучения статинов, в дополнение к их положительному влиянию на показатели липидного спектра было установлено, что статины обладают уникальными плейотропными эффектами (противовоспалительным, антиаритмическим, антитромботическим, мягким гипотензивным, антиоксидантным и иммуностимулирующим, способностью увеличивать биодоступность оксида азота (NO), стабилизацию нестабильной атеросклеротической бляшки, повышать эластичность артерий и улучшать функцию эндотелия), т. е. они способны воздействовать на основные звенья патогенеза ССЗ [17, 18]. Следует подчеркнуть, что плейотропные эффекты статинов могут проявляться либо очень быстро, либо в более отдаленный период времени. Например, плейотропное действие статинов при остром коронарном синдроме (ОКС) развивается уже в первые дни после их назначения, в то время как для стабилизации нестабильной бляшки, нередко формирующейся у пациентов с СД2, требуется не менее 4–6 мес., а для частичного регресса атеросклеротической бляшки, подтвержденного ангиографически, требуется 2–3 года непрерывного лечения статинами [19–21]. Для того чтобы правильно назначить лечение и определиться с необходимой дозой статина, следует учитывать, к какой группе сердечно-сосудистого риска (ССР) относится конкретный пациент и каких целевых параметров липидного спектра необходимо достичь.

СД2 относится к группе высокого ССР, а в сочетании с ССЗ или заболеваниями почек либо при их отсутствии, но при наличии одного или более факторов риска, либо при поражении органов-мишеней – к группе очень высокого ССР. Целевые параметры липидов для пациентов с СД2 представлены в таблице 4 [22].

Как подчеркивается в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC), в качестве основных препаратов для снижения уровня ХС ЛПНП на 50% и более могут применяться аторвастатин в дозе 40–80 мг и розувастатин в дозе 20–40 мг [23].

Статины назначают при уровне ХС ЛПНП, превышающем целевые значения, а у пациентов с СД2 и диагности-

рованной ИБС – независимо от их исходного уровня. Неоднократно подчеркивалось, что статины являются краеугольным камнем в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким уровнем ХС ЛПНП и сниженным уровнем ХС ЛПВП.

Однако залогом успеха профилактики ССЗ при СД2 является и высокая приверженность пациентов выполнению назначений врача. Взаимопонимание и хороший длительный контакт с врачом способны повысить комплаентность пациентов и обеспечить эффективность терапии статинами, добиться достижения целевых результатов гликемического уровня, нормализации АД и модификации образа жизни.

Доказательная база применения статинов

В последние годы сформировалась достаточно большая доказательная база, основанная на результатах, полученных при проведении крупных международных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, данных метаанализов, убедительно доказывающих эффективность статинов в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных СД при первичной и вторичной профилактике: HPS, ASCOT-LLA, CARE, 4S, LIPID, ALLHAT-LLT. Так, в исследовании Heart Protection Study (HPS) изучалось высокое содержание в крови пациентов с СД ХС ЛПНП, которое не отличалось от такового в общей популяции, при этом данной категории лиц не проводилась никакая гиполипидемическая терапия. Подобная практика, к сожалению, встречается и сегодня. В исследовании приняли участие 5963 пациента с СД и 14 753 – с периферическим атеросклерозом без СД. У 51% пациентов с СД имелись признаки ИБС. Назначение симва-статина в дозе 40 мг на протяжении 5 лет позволило статистически достоверно снизить коронарную смертность на 20%, частоту развития первого нефатального ИМ – на 37% по сравнению с плацебо. Риск сосудистых осложнений снизился на 33% у пациентов с СД без признаков атеросклероза и на 27% среди 2426 пациентов с СД, у которых исходный уровень ХС ЛПНП был ниже 3 ммоль/л [24]. Одним из ключевых исследований применения статинов при СД, включавшим только пациентов с диабетом, является исследование CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), в котором сравнивали результаты лечения аторвастатином в дозе 10 мг/сут и плацебо у больных СД2 с относительно низким уровнем ХС ЛПНП (максимальный предел включения – 4,14 ммоль/л) [25, 26]. У пациентов отсутствовали заболевания коронарных, мозговых или периферических сосудов, но имелся один из следующих признаков высокого риска: гипертония, ретинопатия, альбуминурия, курение. Применение аторвастатина сопровождалось высокодостоверным уменьшением частоты возникновения первичной конечной точки на 37%, причем оно было одинаковым в подгруппах больных с исходным ХС ЛПНП выше и ниже среднего уровня 3,06 ммоль/л. Результаты в группе аторвастатина оказались достоверно лучше в отношении таких компонентов первичной конечной точки, как острые коронарные события – уменьшение риска на 36%, инсульты – на 48%, реваскуляризации миокарда – на 31%. Исследование CARDS было прекращено почти за 2 года до намеченного срока в связи с очевидными преимуществами аторвастатина. В ряде исследований изучались возможные нефропротекторные свойства статинов. С целью сравнения нефропротективных эффектов розувастатина и

Таблица 4. Целевые параметры липидов при сахарном диабете 2-го типа

Параметры, ммоль/л	Целевые значения	
	Мужчины	Женщины
Общий ХС	<4,5	
ХС ЛПНП	< 2,5**	
ССЗ и/или ХБП 3а и более*	<1,8**	
ХС ЛПВП	>1,0	> 1,2
Триглицериды	< 1,7	

* ХБП – хроническая болезнь почек, стадия 3а и более.

** – или снижение ХС ЛПНП на 50% от исходного уровня при отсутствии достижения целевого уровня.

аторвастатина было проведено два рандомизированных проспективных исследования PLANET I и PLANET II у пациентов с исходной умеренной протеинурией и гиперхолестеринемией [27, 28]. Протоколы исследований были идентичны. Различия заключались в том, что в PLANET I включили 325 пациентов с СД 1-го и 2-го типа, а в PLANET II – 220 пациентов без СД. Уровень ХС ЛПНП при включении в исследования должен был превышать 2,35 ммоль/л, критерием протеинурии было отношение белок мочи / креатинин мочи 500–5000 мг/г. Больные были рандомизированы в группы аторвастатина (целевая доза 80 мг/сут) и розувастатина (целевая доза 40 мг/сут). Первые 4 нед. пациенты получали половину целевой дозы каждого препарата, затем переходили к лечению целевыми дозами. Продолжительность наблюдения составила 52 нед. Эффективность лечения оценивали по динамике отношения белок мочи / креатинин мочи. У лиц с СД (PLANET I) аторвастатин достоверно уменьшил протеинурию на 15%, розувастатин не оказал на нее существенного влияния. У лиц без СД (PLANET II) действие статинов на функцию почек было аналогичным: аторвастатин уменьшал протеинурию и альбуминурию в среднем более чем на 20%. Различное влияние оказывали изучаемые препараты и на скорость клубочковой фильтрации (СКФ). В группе, получавшей аторвастатин в дозе 80 мг/сут, отмечалось статистически незначимое уменьшение СКФ на 2 мл/мин/1,73 м², в группе, получавшей розувастатин в дозе 40 мг/сут, СКФ снизилась на 8 мл/мин/1,73 м², у лиц без СД уменьшение СКФ было статистически достоверным ($p < 0,05$). Значимых различий по частоте развития почечных осложнений между группами в исследовании PLANET II выявлено не было [29–31]. Однако в PLANET I (больные с СД) частота развития почечных осложнений была значительно выше в группе розувастатина 40 мг/сут. Острая почечная недостаточность в группе розувастатина наблюдалась в 4,1% случаев, в группе аторвастатина – в 0,9% ($p < 0,05$). Удвоение сывороточного креатинина в группе аторвастатина не наблюдалось, в группе розувастатина отмечалось у 4,9% пациентов ($p < 0,01$). Таким образом, авторы данной публикации пришли к заключению, что аторвастатин обладает более выраженным нефропротективным действием для популяции больных с ХБП [27]. Кроме того, данные крупного метаанализа, опубликованного в 2013 г., в котором сравнивались высокие дозы розувастатина и аторвастатина у больных высокого ССР и ХБП, показывают, что эффект снижения СКФ был менее выражен при применении аторвастатина 80 мг/сут. Применение розувастатина было ассоциировано со значительным увеличением числа новых случаев протеинурии по сравнению с таковым при применении аторвастатина [50]. Этот эффект был обусловлен включением в исследование высоких терапевтических доз розувастатина (40 мг/сут). Новое руководство ESC 2016 г. по лечению дислипидемии рекомендует именно высокие дозы статинов для пациентов высокого и очень высокого ССР, к которым относятся больные ХБП. Авторы данного метаанализа пришли к заключению, что у пациентов высокого риска с ХБП на фоне приема аторвастатина отмечается улучшение функции почек [50].

В исследовании TNT CHD – DM: TNT in Patients With Coronary Heart Disease and Diabetes оценивали эффективность терапии аторвастатином в суточной дозе 80 мг в снижении риска развития основных сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС и СД2 [32, 33]. Пациенты

(1501 человек) с СД2 и ИБС были рандомизированы в 2 группы, в одной из которых назначали дозу 10 мг, в другой – 80 мг аторвастатина. Интенсивная гиполипидемическая терапия 80 мг аторвастатина в сутки у больных ИБС и СД2 достоверно снижала риск развития основных сердечно-сосудистых событий на 25% по сравнению с терапией аторвастатином в суточной дозе 10 мг.

Исследование PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators) включало 4162 пациента с ОКС, которые были рандомизированы в группы аторвастатина 80 мг/сут и правастатина 40 мг/сут в течение 10 дней после манифестации ОКС. При анализе исследования выявлено, что частота наступления первичной конечной точки (смерть от любой причины, ИМ, реваскуляризация коронарных артерий и инсульт) в группе аторвастатина была на 16% меньше, чем в группе правастатина. За время наблюдения в группе правастатина средний уровень ХС ЛПНП составил 2,46 ммоль/л, в группе аторвастатина – 1,6 ммоль/л ($p < 0,001$). В заключение подчеркивается, что оригинальный аторвастатин является более эффективным гиполипидемическим препаратом, способствующим уменьшению риска повторных ишемических событий у пациентов с ОКС [34].

Безопасность приема статинов

При назначении любых препаратов всегда остро стоит вопрос не только об их эффективности, но и о безопасности. Следует отметить, что статины считаются одними из наиболее безопасных препаратов в кардиологии. Обычно лечение статинами хорошо переносится и характеризуется сравнительно низкой частотой побочных эффектов.

Одним из нежелательных явлений (НЯ) при приеме статинов является повышение уровня печеночных ферментов: аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (АСТ, АЛТ), которое встречается в 0,5–2% случаев. Превышение уровня перечисленных ферментов при двух последовательных измерениях более чем в 3 раза по сравнению с верхними пределами нормальных значений служит показанием для отмены приема статинов. В случаях более умеренного повышения уровня ферментов достаточно ограничиться снижением дозы препарата. Обычно в течение короткого времени после отмены препаратов уровни АЛТ и АСТ возвращаются к референсным значениям, и в последующем терапию тем же статином можно возобновить в меньшей дозе [35]. Наибольшее клиническое значение имеет вопрос о связи терапии статинами с нарушением функции печени или печеночной недостаточностью. Результаты статистического анализа причин, приведших пациентов к трансплантации печени в США за период 1990–2002 гг., свидетельствуют о том, что лишь 1 из сотен пациентов, включавшей 51 741 человека, лечился статинами [36, 37]. Случаи развития печеночной недостаточности на фоне терапии статинами единичны – 1–1,14 случая на 1 млн человеко-лет.

Еще реже (0,1–0,5% случаев) при приеме статинов наблюдаются миопатия и миалгия, которые проявляются болью и слабостью в мышцах, сопровождаются повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) более чем в 5 раз, что требует отмены препарата.

В ряде случаев прием препаратов класса статинов представляет собой так называемый «эффект ноцебо», что убедительно было продемонстрировано в исследовании ASCOT,

ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm), в котором изучили воздействие раскрытия данных о лечении на восприятие связанных со статинами НЯ. Во время слепой фазы исследования ASCOT 5,8% пациентов в группе аторвастатина и 5,6% пациентов в группе плацебо сообщили о связанных с мышцами НЯ (отношение рисков [ОР] 1,03; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,88–1,21). Слепая фаза исследования ASCOT-LLA была прекращена досрочно из-за преимуществ аторвастатина, и всем пациентам была предложена открытая терапия статинами: 6409 пациентов выбрали ее, а 3490 пациентов отказались. Во время открытой фазы терапии частота связанных с мышцами НЯ была на 41% выше среди пациентов, получавших статины, по сравнению с пациентами, не получавшими статины (95% ДИ 1,10–1,79, $p=0,006$). Авторы исследования подтвердили хорошую переносимость пациентами препарата аторвастатин и указали на то, что у многих пациентов зарегистрированные НЯ связаны с информацией о приеме препарата, что не является истинным НЯ [38].

Пожалуй, самым опасным НЯ при лечении статинами является рабдомиолиз (распад мышечной ткани) с возможным повреждением почечных канальцев. Однако частота его развития крайне мала и составляет всего ~0,1% [39]. Факторами, предрасполагающими к развитию рабдомиолиза, могут служить инфекционные заболевания, выраженные метаболические, эндокринные, электролитные нарушения, тяжелые заболевания печени и почек, алкоголизм, пожилой возраст.

На основании подробного анализа многочисленных клинических исследований, данных метаанализов в отношении безопасности статинов FDA (Федеральное управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США) в феврале 2012 г. внесло определенные поправки в аннотацию по использованию этой группы препаратов. Это касалось ограничения доз препаратов симвастатина и ловастатина, особенно в сочетании с другими препаратами, поскольку это может повысить риск возможного развития изменений со стороны мышечной системы, выявляемых по повышению фермента КФК до уровня выше 5 верхних границ нормы. Далее FDA считает, что перед назначением статинов необходимо исследование уровня трансаминаз печени (АЛТ, АСТ), однако в последующем мониторинг этих показателей не столь рационален в связи с очень редким неблагоприятным воздействием на печень. Терапию статинами следует прекратить, как указано в рекомендации, в случае явных клинических признаков поражения печени либо при выявлении гипербилирубинемии или желтухи.

Наименее изученным остается вопрос о влиянии статинов на нервную ткань. Существуют отдельные сообщения, свидетельствующие о том, что назначение статинов может приводить к некоторому снижению когнитивной функции, особенно у пожилых пациентов. Однако в РКИ подтверждено отсутствие взаимосвязи между приемом статинов и развитием деменции, включая болезнь Альцгеймера [40]. По результатам метаанализов статины снижают частоту развития негеморрагического инсульта на 17–21%, несмотря на отсутствие прямой взаимосвязи между этим показателем и повышенным уровнем ХС, что потенциально способствует сохранению ментальной функции [41, 42]. Использование статинов у больных с диагностированной деменцией, включая болезнь Альцгеймера, может уменьшать скорость прогрессирования когнитивной функции.

Статинотерапия и риск развития сахарного диабета

FDA указывает на возможный риск ухудшения гликемического контроля у пациентов с СД2, а также на риск выявления новых случаев СД2 на фоне терапии статинами. Что касается ухудшения гликемического контроля у пациентов с СД2 (исследование PROVE-IT TIMI 22), то, как известно, эндокринологам на протяжении всей жизни пациентов приходится заниматься коррекцией углеводного обмена, и поэтому возможное некоторое его ухудшение на фоне применения статинов не представляется чем-то удручающим, при наличии значительного положительного эффекта, способствующего предотвращению фатальных сердечно-сосудистых событий. В метаанализе 13 РКИ статинов изучали вероятность развития диабета среди 91 140 участников. Терапия статинами ассоциировалась с повышением риска развития СД на 9%, другими словами, развитием 1 впервые выявленного случая СД2 на 255 пациентов, получавших лечение статинами в течение наблюдательного 4-летнего периода. Однако абсолютный риск был низким – 1 случай на 1000 пациенто-лет лечения [43]. Что касается новых случаев развития СД, то FDA опирается на исследование JUPITER (The Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), в котором использование розувастатина в качестве средства первичной профилактики по сравне-

Таблица 5. Интенсивность терапии статинами в зависимости от возраста и факторов риска при сахарном диабете 2-го типа

Возраст (годы)	Факторы риска	Интенсивность терапии статинами*
<40	Нет	Нет
	ССР**	Умеренная или высокая
	ССЗ	Высокая
40–75	Нет	Умеренная
	ССР	Умеренная или высокая
	ССЗ	Высокая
	Острый коронарный синдром и ХС ЛПНП > 1,3 ммоль/л	Умеренная
>75	Нет	Умеренная
	ССР	Умеренная или высокая
	ССЗ	Высокая
	Острый коронарный синдром и ХС ЛПНП > 1,3 ммоль/л	Умеренная + эзетимиб

* в дополнение к модификации стиля жизни.

** ССР, включая ХС ЛПНП > 2,6 ммоль/л, высокое артериальное давление, курение, ХБП, альбуминурию, семейный анамнез по ССЗ.

Таблица 6. Дозы препаратов класса статинов, назначаемых пациентам с сахарным диабетом

Высокоинтенсивный дозовый режим терапии статинами* (достижение снижения ХС ЛПНП $\geq 50\%$)	Умеренно интенсивный дозовый режим терапии статинами* (достижение снижения ХС ЛПНП от 30 до 50%)
Аторвастатин 40–80 мг	Аторвастатин 10–20 мг
Розувастатин 20–40 мг	Розувастатин 5–10 мг
	Симвастатин 20–40 мг
	Правастатин 40–80 мг
	Флувастатин XL 80

*- Применение 1 р./сут.

ЛИПРИМАР®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ АТОРВАСТАТИН

Зарегистрирован в 118 странах.
Изучен более чем у 80 000 пациентов
в рамках 400 клинических исследований¹

Для выбора Липримара у него есть много веских причин.
Знакомьтесь, вот семь из них!



**СНИЖАЕТ РИСК СМЕРТИ И ДОКАЗАННО ПРЕДОТВРАЩАЕТ
ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ у широкого спектра пациентов²⁻⁷**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИПРИМАР®

Торговое название: Липримар®. Международное непатентованное название: аторвастатин. Регистрационный номер: П N014014/01. Фармакологические свойства: аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Синтетическое гиполипидемическое средство. **Показания к применению:** Гиперхолестеринемия: – в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП, apo-B и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанный) гиперлипидемию (соответственно тип Iа и Iб по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны. – для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны. **Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:** – профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска; – вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, инфарктов миокарда, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; беременность; период грудного вскармливания; женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции; возраст до 18 лет, за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет); одновременное применение с фузидовой кислотой; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью применяют у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени; у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза. При беременности и в период кормления грудью Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы:** внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию. Максимальная суточная доза – 80 мг. Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: рекомендуемая доза – 10 мг 1 раз в сутки; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: рекомендуемая доза – 80 мг 1 раз в сутки. У пациентов с недостаточностью функции печени дозу необходимо снижать, при регулярном контроле активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ); у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекция дозы не требуется. Побочные действия: Липримар обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: головная боль, боль в горле, носовое кровотечение, запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея, миалгия, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли, отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), аллергические реакции, гипергликемия, назофарингит. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной пачке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Липримар П N014014/01-190216.**

1. Внутренние данные компании «Пфайзер». 2. Sever P, et al. Lancet 2003; 361: 1149-58. 3. Colhoun H.M, et al. Lancet 2004; 364: 685-96. 4. Athyros V.G, et al. Current Medical Research and Opinion 2002; 18:220-228. 5. Schwartz G.G, et al. JAMA 2001; 285: 1711-1718. 6. Amargento P, et al. N Eng J Med 2006; 223: 549-559. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар, П N014014/01-190216.



Пфайзер, Россия, 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10.
Тел.: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00. www.pfizer.com

Реклама



ЛИПРИМАР®
аторвастатин

Сила. Доказательство. Уверенность.

PL-IP-0145-0145 10.02.2017

нию с плацебо выявило увеличение относительного риска развития новых случаев СД2 на 27% [44–47]. За последние 25 лет в многочисленных исследованиях по изучению статинов и их влияния на конечные кардиоваскулярные точки не установлено однозначной взаимосвязи между терапией статинами и развитием СД2. Представляется необходимым более активно выявлять пациентов, имеющих факторы риска нарушения углеводного обмена, и направлять усилия на предотвращение манифестации СД2. Заботясь о безопасности применения препаратов этого класса, безусловно, необходимо соблюдать все меры предосторожности, но и помнить о том, что отказ от их назначения может стоить пациенту жизни.

Выбор статина и интенсивность гиполипидемической терапии

Совет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР), Национальной ассоциации по борьбе с инсультами (НАБИ) в 2011 г. вынес свое решение о применении статинов при лечении больных высоким и очень высоким ССР на примере оригинального препарата аторвастатин (Липримар®) как одного из наиболее хорошо изученных и широко назначаемых статинов [48].

Управление липидным контролем начинается уже при установлении диагноза СД2 и стартует с общепринятой модификации стиля жизни, направленной на снижение массы тела, увеличение физической активности, правильное питание. Все эти требования должны выполняться пациентами на протяжении всей жизни, и, безусловно, можно добиться улучшения всех индивидуально подобранных целевых параметров обменных процессов. Но, как известно, выполнять эти требования, соблюдать их в течение всей жизни – задача для наших пациентов трудновыполнимая. Довольно часто при установлении диагноза СД2 врачи фиксируют в биохимическом анализе крови повышенный уровень ХС, ХС ЛПНП, ТГ и снижение ХС ЛПВП, но не принимают никаких мер, направленных на нормализацию липидного спектра. Далее, по прошествии какого-то периода времени, при повторном исследовании липидов вновь фиксируют эти же показатели, но продолжают бороться главным образом с гипергликемией. Между тем мы должны четко осознавать, что СД2 относится к категории факторов высокого ССР, и поэтому не забывать по показаниям назначать гиполипидемическую терапию, в частности, статины (табл. 5, 6) [49].

Заключение

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что на современном этапе в своей практической работе мы руководствуемся клиническими рекомендациями, основанными на мощной доказательной базе. Это касается в равной степени достижения как целевого гликемического контроля, так и параметров целевого уровня липидов, контроля АД.

С учетом того, что у пациентов с СД2 выявляются нарушения практически всех процессов метаболизма, в значительной степени повышающих риск развития ССЗ, только посредством многофакторного управления всеми этими процессами с еще более активным использованием статинов будет возможно действительно добиться долгосрочного контроля СД, снижения летальности, а следова-

тельно, улучшения качества и продолжительности жизни наших пациентов.

Литература

1. International Diabetes Federation // Diabetes Atlas 7th Edition. 2015.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // The Lancet. 1998. Vol. 352. P. 854–865.
3. Le C.D., Folsom A.R., Pankow J.S., Brancati F.L. Cardiovascular events diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction // Circulation. 2004. Vol. 109. P. 855–860.
4. Becker A., Bos G., de Vegt F. et al. Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior Cardiovascular disease 10-year follow-up of the Hoorn Study // Eur Heart. 2003. Vol. 24. P. 1406–1413.
5. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease // Circulation. 1999. Vol. 100. P. 1132–1133.
6. Martin S., Kolb H., Schneider B. et al. Myocardial infarction and stroke in early years after diagnosis of type 2 diabetes: risk factors and relation to self-monitoring of blood glucose // Diabetes Technol Ther. 2009. Vol. 11(4). P. 234–241.
7. Malmberg K., Yusuf S., Gerstein H.C. et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry // Circulation. 2000 Aug 29. Vol. 102(9). P.1014–1019.
8. Fox C.S., Coady S., Sorlie P.D. et al. The Framingham Heart Study. Increasing cardiovascular disease burden diabetes mellitus // Circulation. 2007. Vol. 115. P. 1544–1550.
9. Zaccardi F., Pittocco D., Ghirlanda G. Glycemic risk factors of vascular complications: the role of glycemic variability // Diabetes Metab Res Rev. 2009. Mar. Vol. 25(3). P. 199–207.
10. Аметов А.С., Сокарева Е.В. Нарушения липидного обмена при сахарном диабете 2 типа и их коррекция // PMЖ. 2009. Т. 17, № 24. С. 1586–1590 [Ametov A.S., Sokareva E.V. Narusheniya lipidnogo obmena pri saharnom diabete 2 tipa i ih korrekci // RMJ. 2009. Vol. 24. № 17. С. 1586–1590 (in Russian)].
11. Давыдов А.Л., Гороховская Г.Н. Постпрандиальная гликемия и сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом второго типа: Учебное пособие. М.: Медпрактика, 2005. С. 52 [Davydov A.L., Gorokhovskaya G.N. Postprandial'naja glikemija i serdechno-sosudistye zabolevaniya u bol'nyh saharnym diabedom drugogo tipa: Manual. M.: Medpraktika, 2005. S. 52 (in Russian)].
12. Перова Н.В., Метельская В.А. Метаболические нарушения в патогенезе и методы их коррекции. М., 2008. 64 с. [Perova N.V., Metelskaya V.A. Metabolicheskie narusheniya v patogeneze i metody ih korrekci. M., 2008. 64 s. (in Russian)].
13. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC Heart Protection Study of Cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial // The Lancet. 2003. Vol. 361. P. 2005–2016.
14. American Heart Association (AHA) 2016 Scientific Sessions. New Orleans, Louisiana. November 12–16. 2016.
15. Catapano A., Graham I., De Backer G. et al. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий – 2016 // Российский кардиологический журнал. 2017. Т. (5). С. 7–77. doi:10.15829/1560-4071-2017-5-7-77 [Catapano A., Graham I., De Backer G. et al. Rekomendacii EOK/EOA po diagnostike i lecheniju dislipidemij – 2016 // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2017. Vol. (5). P. 7–77. doi:10.15829/1560-4071-2017-5-7-77 (in Russian)].
16. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. 2001. Vol. 285(19). P. 2486–2497.
17. Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов // Журнал кардиологии. 2008. № 8. С. 60–68 [Aronov D.M. Pleiotropnye jeffekty statinov // Zhurnal kardiologii. 2008. № 8. С. 60–68 (in Russian)].
18. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин) // Журнал кардиосоматики. 2012. Т. 3. № 3. С. 3–10 [Aronov D.M., Bubnova M.G. Pleiotropnye jeffekty statinov na sovremennom jetape ih izuchenija (fokus na atorvastatin) // Zhurnal Kardiosomatiki. 2012. Vol.3. № 3. С. 3–10 (in Russian)].
19. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins // Circulation. 2004. Vol. 109(23), (Suppl. 1). P. 39–43. doi.org/10.1161/01.CIR.0000131517.20177.5a.
20. Ridker P., Danielson E., Fonseca F. et al. For the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein // N Engl J Med. 2008. Vol. 359. P. 2195–2207.
21. Какорин С.В., Круглый Л.Б., Мкртумян А.М. Лечение острого коронарного синдрома у больных с сахарным диабетом 2 типа // Журнал эффективной эндокринологии. 2012. № 3. С. 60–67 [Kakorin S.V., Round L.B., Mkrtyumyan A.M. Lechenie ostrogo koronarnogo sindroma u bol'nyh s saharnym diabedom 2 tipa // Zhurnal jeffektivnoj jendokrinologii. 2012. № 3. С. 60–67 (in Russian)].
22. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск // Сахарный диабет. 2017. С. 1–112. doi:1014341/DM20171S8 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'nym saharnym diabedom. 8-j vypusk // Saharnyj diabet. 2017. S. 1–112. doi:1014341/DM20171S8 (in Russian)].
23. Piepoli M., Hoes A., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // Eur Heart J. 2016. Aug 1. Vol. 37(29). P. 2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106. Epub 2016 May 23.

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

Добезилат кальция как ранний ангиопротектор при диабетических микроангиопатиях

К.м.н. Е.Ю. Мурашко

Многопрофильный клинико-диагностический центр «Клиника ТрастМед», Москва

РЕЗЮМЕ

Микроангиопатии — наиболее часто встречающиеся осложнения у пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД). В связи с поздней диагностикой СД, что нередко, у большого числа пациентов уже имеются как микро-, так и макрососудистые осложнения. Наиболее часто встречающимся и крайне инвалидизирующим осложнением СД является диабетическая ретинопатия. Патогенез диабетической ретинопатии носит мультифакторный характер и включает в себя: изменение в сосудистой стенке, что ведет к увеличению проницаемости и ломкости сосудов, нарушение кровообращения в сетчатке с образованием микрокровоизлияний и окклюзий и, как следствие, неоваскуляризацию и фиброз сетчатки с формированием вторичной неоваскулярной глаукомы и риском отслойки сетчатки. С целью лечения и профилактики микроангиопатий при СД успешно применяется препарат добезилат кальция, который имеет доказанно выраженную ангиопротективную активность. Его действие обусловлено уменьшением проницаемости сосудистой стенки, препятствием апоптозу клеток, что предотвращает изменения проницаемости мембран и фрагментации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), а также адгезию лейкоцитов к стенкам сосудов сетчатки и эндотелиоцитам и приводит к нормализации уровня белков, что в конечном итоге помогает сохранить целостность гематоретинального барьера. Также добезилат кальция подавляет перекисное окисление липидов, уменьшает агрегацию тромбоцитов и снижает уровень фибриногена, тем самым положительно влияя на реологические свойства крови. По данным исследований, на фоне раннего назначения добезилата кальция отмечается как ангиопротективный эффект по отношению к диабетическим ангиопатиям (в т. ч. диабетической нефропатии и диабетической полинейропатии), так и регресс уже имеющихся микрососудистых осложнений.

Ключевые слова: добезилат кальция, микроангиопатия, ангиопротекция, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, полинейропатия.

Для цитирования: Мурашко Е.Ю. Добезилат кальция как ранний ангиопротектор при диабетических микроангиопатиях // РМЖ. 2017. № 22. С. 1629–1634.

ABSTRACT

Calcium dobesilate as an early angioprotector in diabetic microangiopathies

Murashko E.Yu.

The multidisciplinary clinical diagnostic center «Clinic TrastMed», Moscow

Microangiopathies are the most common complications in patients with diabetes mellitus (DM). Often in connection with the late diagnosis of diabetes, a large number of patients already have both micro- and macrovascular complications. The most common and extremely disabling complication of diabetes is diabetic retinopathy. The pathogenesis of diabetic retinopathy has a multifactor character and includes a change in the vascular wall, which leads to an increase in the permeability and fragility of blood vessels, a violation of blood circulation in the retina with the formation of microbleedings and occlusions and, as a result, leads to neovascularization and retinal fibrosis with the formation of secondary neovascular glaucoma and the risk of retinal detachment. Calcium dobesilate with a proven pronounced angioprotective activity is successfully used for the treatment and prevention of microangiopathies in DM. Its effect is based on reducing the permeability of the vascular wall, inhibiting the apoptosis of cells that prevents changes the membrane permeability, and DNA fragmentation, as well as adhesion of leukocytes to the walls of the retinal vessels and endotheliocytes and normalization of the level of proteins, which ultimately helps to maintain integrity hematoretinal barrier. Similarly, calcium dobesilate suppresses lipid peroxidation, reduces platelet aggregation and reduces the level of fibrinogen, thereby positively affecting the rheological properties of the blood. According to studies, the early appointment of calcium dobesilate provides both an angioprotective effect with respect to diabetic angiopathies (including diabetic nephropathy and diabetic polyneuropathy), and the regression of already existing microvascular complications.

Key words: calcium dobesilate, microangiopathy, angioprotection, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, polyneuropathy.

For citation: Murashko E.Yu. Calcium dobesilate as an early angioprotector in diabetic microangiopathies // RMJ. 2017. № 22. P. 1629–1634.

Введение

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний эндокринной системы в мире. При этом количество больных диабетом прогрессивно растет, в т. ч. и за счет увеличения продолжительности жизни. Так, в 1975 г. СД занимал 17-е место среди причин летального исхода, в конце 1980-х гг. СД не входил в список первых 20 причин смертности. В настоящее время СД занима-

ет в этом списке 3-ю позицию после онкологических заболеваний и патологии сердечно-сосудистой системы.

В 1990 г. в мире, по статистике, насчитывалось 80 млн человек, страдающих СД. В 2000 г. эта цифра удвоилась — до 160 млн человек, больных СД. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2000 г. рост заболеваемости СД до 300 млн человек ожидался только к 2025 г. Однако количество заболевших СД по годам распредел-

лось следующим образом: в 2003 г. – 194 млн новых случаев СД, в 2010 г. – 285 млн, в 2011 г. – 366 млн. 50% от всех страдающих СД — это жители Китая, Индии, США, России и Германии. По данным ВОЗ, в России на начало 2000 г. 8 млн человек страдали СД (по статистике – всего 2 млн). К 2025 г., по прогнозам ВОЗ, таких больных будет 13,2 млн человек, что составляет 11,5% от взрослого работоспособного населения. 90% из них страдают ожирением.

Также есть свои нюансы распространенности СД в разных возрастных категориях: пациенты старше 75 лет – 15%, 60–74 лет – 17,3%, 40–59 лет – 7,9%, 20–39 лет – 2,1%. По данным ВОЗ, каждые 7 секунд диагностируют 2 новых случая СД, и 1 человек умирает от того или иного его осложнения. По прогнозам специалистов, в следующие 10 лет количество смертных случаев от СД увеличится больше чем на половину, а к 2030 г. во всем мире СД станет основной причиной смерти. В связи с этим 20 декабря 2006 г. на Генеральной ассамблее Организации Объединенных Наций принята резолюция о признании СД неинфекционной эпидемией XXI в.

Как известно, СД страшен не столько своими субъективными проявлениями (клинические признаки декомпенсации, в первую очередь, углеводного обмена: сухость слизистых, кожный зуд, полидипсия, полиурия и т. д.), сколько развитием, иногда стремительным, микро- и макрососудистых осложнений.

К сожалению, особенности протекания СД таковы, что болезнь развивается исподволь, без ярких клинических проявлений. Часто пациенты обращаются к узким специалистам «неэндокринологического» профиля с различными жалобами, являющимися проявлением уже микро- и макрососудистых осложнений. К этому стоит добавить, что 75% пациентов, страдающих СД 2-го типа, имеют повышенные цифры артериального давления. Сочетание СД и артериальной гипертензии (АГ) является крайне неблагоприятным и сопровождается следующим:

- риск инфаркта миокарда (ИМ) возрастает в 5 раз;
- смертность после перенесенного ИМ увеличивается в 6 раз;
- риск острого нарушения мозгового кровообращения увеличивается в 8 раз.

Как отсутствие компенсации углеводного обмена, так и АГ влекут за собой развитие таких осложнений, как микроангиопатия, в т. ч. диабетическая ретинопатия. У 95% пациентов с СД через 15 лет от дебюта (а не от момента установления официального диагноза СД) заболевания развивается поражение глаз. СД является ведущей причиной слепоты у лиц 24–70 лет [1], в 40–45% случаев – причиной всех нетравматических ампутаций нижних конечностей. Кроме того, происходят нарушения формирования плода в 27% случаев беременности у женщин, страдающих СД 1-го типа.

Как уже было сказано выше, в большинстве случаев СД (в основном, разумеется, 2-го типа) диагностируется на стадии развития поздних сосудистых осложнений. Так, примерно у 1/3 пациентов на момент постановки диагноза СД имеются макрососудистые осложнения в виде диабетической ретинопатии. Еще 1/3 от этого числа имеют угрозу потери зрения в связи с наличием макулярного отека или пролиферативной, т. е. необратимой, стадии диабетической ретинопатии. Так как зрение является одним из важнейших чувств человека для адаптации в окружающем мире, утрата этой функции приводит к глубокой инвалидизации, снижению качества жизни. Также это при-

водит к ухудшению компенсации углеводного обмена, т. к. пациенту со сниженным зрением сложнее контролировать свое основное заболевание. Как следствие, отсутствие компенсации приводит к ухудшению течения макрососудистых осложнений СД.

Обратимся к экономической стороне проблемы СД. Лечение СД 2-го типа, впервые выявленного, без осложнений, в 2014 г. составляло 58 тыс. руб. в год, сердечно-сосудистых осложнений на фоне СД – 158 тыс. руб., а СД уже с множественными тяжелыми осложнениями – 462 тыс. руб. Таким образом, до 25% бюджета здравоохранения тратится на лечение пациентов с СД, причем 90% этой суммы идет на лечение осложнений СД [2]. Встает закономерный вопрос о мерах с целью раннего выявления и предупреждения сосудистых нарушений у пациентов с СД, его профилактики.

Рассмотрим патогенез ретинопатии как одного из наиболее часто встречающихся и крайне инвалидизирующих осложнений СД.

Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия имеется у 85% больных с СД 1-го типа с 20-летним стажем заболевания, в среднем она диагностируется у 40% всех пациентов с СД 1-го типа, из них у 2–4% разовьется слепота.

20% пациентов с СД 2-го типа на момент постановки диагноза уже имеют явления ретинопатии той или иной степени выраженности. В связи с тем, что развитие ретинопатии патогенетически связано с длительностью течения основного заболевания, качеством компенсации углеводного обмена и АГ, ретинопатия часто сочетается с нефропатией [3].

Существует 3 клинических стадии диабетической ретинопатии, из которых обратимой считается только 1-я, непролиферативная, 2-я и 3-я стадии (препролиферативная и пролиферативная соответственно) уже являются необратимыми.

Ранние стадии диабетической ретинопатии протекают бессимптомно, соответственно, у пациента нет жалоб и повода обратиться к врачу. Тем более что в подавляющем большинстве случаев основное заболевание – СД в этот момент еще не диагностировано, т. е. один из решающих факторов профилактики сосудистых осложнений – уровень гликемии в пределах целевых значений – остается за пределами желаемых параметров.

Как показал ряд клинических и эпидемиологических исследований, проведенных за последние десятилетия, наиболее значимыми факторами риска развития и прогрессирования диабетической ретинопатии являются не только уровень гликемии и степень компенсации АГ, но и тип СД и стаж заболевания. Дополнительными критериями, являющимися факторами риска для прогрессирования диабетической ретинопатии, являются микроальбуминурия (как проявление микроангиопатии) и дислипидемия [4, 5].

Зная факторы риска развития и прогрессирования диабетической микроангиопатии в частности и всех ангиопатий в целом, делаем вывод: для предотвращения этих процессов нужно устранить или свести к минимуму все провоцирующие факторы. Однако не всегда удастся достичь всех целевых значений по всем направлениям. Следовательно, к терапии необходимо подключать препарат с непосредственным воздействием на механизм развития диабетической ретинопатии.

Патогенез диабетической ретинопатии

Микроаневризмы являются одним из ранних изменений структуры глазного дна при СД, наряду с расширением вен, их извитостью, появлением геморрагий, очагов твердого и мягкого экссудата, зон ишемии сетчатки, макулопатии. Механизм развития микроаневризм следующий: перициты, с которыми контактируют эндотелиальные клетки, составляющие микрососуды сетчатки, продуцируют белки, поддерживающие просвет капилляров и скорость кровотока на постоянном уровне. Это взаимодействие поддерживает соответствующую проницаемость сосудов [6]. Данное равновесие нарушается при СД. Селективная дегенерация перицитов, окружающих эндотелиальную стенку и регулирующих тонус сосудистой стенки, является ранним признаком этого дисбаланса. Уменьшение их количества сопровождается снижением тонуса капилляров, что в свою очередь приводит к расширению сосудов, развитию микроаневризм и дальнейшему прогрессированию диабетической ретинопатии (рис. 1).

Помимо этого, в настоящее время имеется большое количество данных, свидетельствующих о важной роли хронического воспаления в патогенезе диабетической ретинопатии [7, 8]. Активация воспалительного механизма наряду с путями метаболизма, вызванными гипергликемией (метаболизм полиола и гексозаминовый путь метаболизма, окислительный стресс и другие продукты усиленного гликозилирования), приводит к повреждению нервной сетчатки глаза (нейродегенерация сетчатки) и в капиллярном слое, расположенном на внутренней сетчатке (микроангиопатическое повреждение). В настоящее время считается, что именно нейродегенерация является более ранним признаком развития диабетической ретинопатии [9, 10]. Нейродегенерация сопровождается дисфункцией глии и апоптозом нейронов, а увеличение проницаемости гематоретикулярного барьера, нарушение микрососудистой гемодинамики и вазорегрессия (утрата перицитов и повреждение эндотелия) характеризуют ранние аномалии микроциркуляции [11].

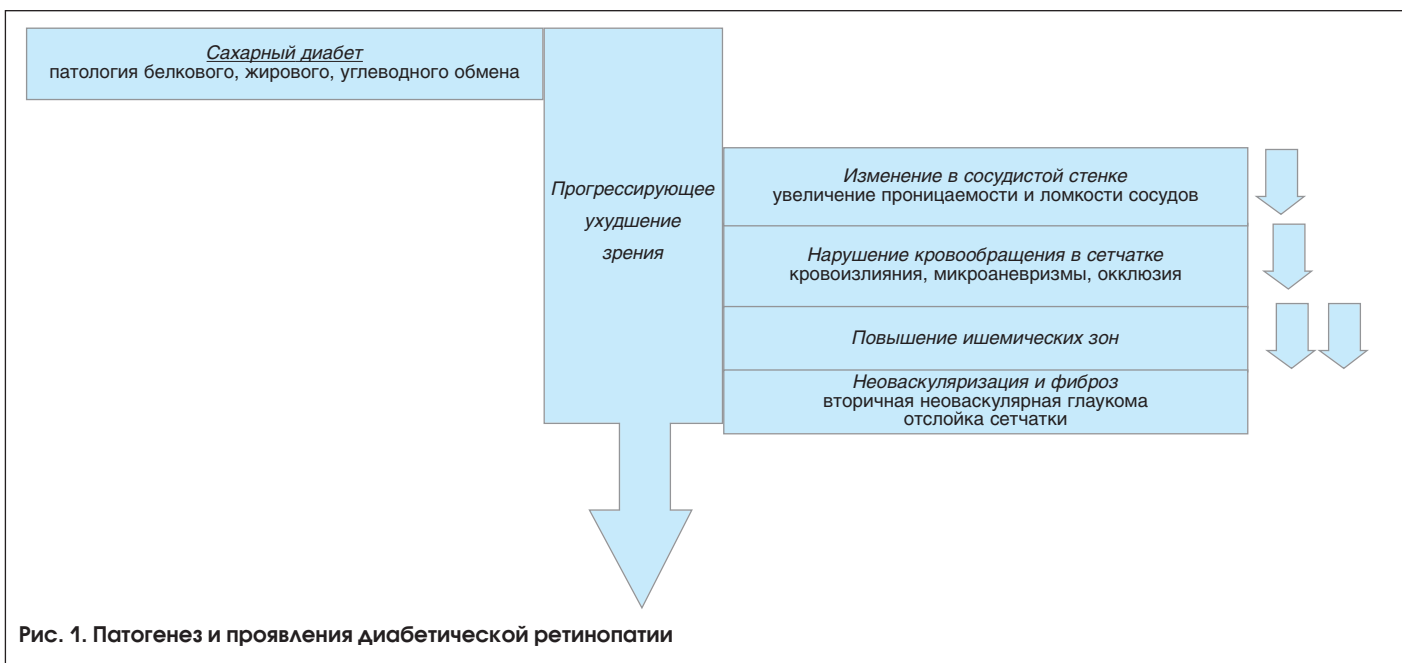
Сосудистые изменения при СД играют важную роль в развитии ДР и возникают вследствие изменения сосуди-

стой стенки, повышения проницаемости и микроокклюзии ретинальных сосудов (рис. 2).

С учетом многофакторности патогенеза диабетической ретинопатии при принятии решения о ее лечении и ангиопротекции выбирать следует препарат с медикаментозным воздействием, направленным на блокирование патологических пусковых механизмов, обуславливающих развитие сосудистых изменений. Одним из таких лекарственных средств является добезилат кальция. Он зарегистрирован под торговой маркой Докси-Хем в Сербии в 1991 г. С 2001 г. добезилат кальция официально зарегистрирован в России. Препарат с 2006 г. включен в стандарт медицинской помощи для больных с диабетической ретинопатией, рекомендован национальным руководством «Офтальмология» для использования у таких пациентов. Добезилат кальция входит в первую десятку назначений офтальмологов при диабетической ретинопатии.

Механизм действия добезилата кальция

Добезилат кальция является многофакторным препаратом (рис. 3). На фоне его приема значительно уменьша-



ется проницаемость капилляров за счет уменьшения активных форм кислорода. Кроме того, добезилат кальция подавляет окислительный стресс в стенках сосудов, предотвращает нарушение целостности гематоретинального барьера за счет нормализации уровня белков, отвечающих за формирование плотных межклеточных контактов, и ослабление адгезии лейкоцитов к стенкам сетчатки и эндотелиоцитам [12].

Антиоксидантная активность и восстанавливающая способность добезилата кальция проявляются во взаимодействии с токсичным супероксид-анионом радикалом O_2^- , т. е. он является «сборщиком» свободных радикалов, по своим свойствам напоминая супероксиддисмутазу [13]. В эритроцитах человека добезилат кальция подавляет перекисное окисление липидов, препятствует апоптозу клеток, предотвращая изменение проницаемости мембран и фрагментацию ДНК. Кроме того, на фоне приема добезилата кальция заметно увеличивается содержание глутатиона, в результате чего происходит резкое ослабление процессов перекисного окисления липидов. Увеличение содержания глутатиона является следствием повышения активности ферментов, участвующих в его образовании (глутатион-S-трансферазы и, в меньшей степени, γ -глутамилтрансферазы) на фоне приема добезилата кальция. Все эти воздействия свидетельствуют о наличии у обсуждаемого препарата выраженной антиоксидантной активности, проявляющейся в первую очередь в отношении мононуклеарных клеток периферической крови [14].

Еще одним важным свойством добезилата кальция является его способность повышать активность синтеза оксида азота. Оксид азота, относясь к свободным радикалам, опосредует расслабление гладкомышечных клеток крупных сосудов. Ряд сосудистых аномалий при СД вызван именно подавлением синтеза оксида азота.

Также добезилат кальция является эффективным ингибитором VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor – фактор роста эндотелия сосудов), который способствует пролиферации эндотелиальных клеток и повышению сосудистой проницаемости при СД, благодаря чему подавляется хориоидальный ангиогенез [15].

Препарат влияет на реологические свойства крови, увеличивая ее текучесть за счет уменьшения агрегации тромбоцитов и снижения уровня фибриногена. Это влияние имеет большое значение при СД, когда повышается вяз-

кость крови, что обуславливает ее стаз (особенно в капиллярах и посткапиллярных венулах), которые поражаются уже на ранних стадиях диабетической микроангиопатии.

Фармакокинетика добезилата кальция

Относительно медленно адсорбируется из ЖКТ. Стах в плазме после приема внутрь достигается через 5–6 ч. Связывание с белками плазмы составляет 20–25%. Не проникает через ГЭБ. Выводится полностью через 24 ч: 50% – почками и 50% – кишечником. Период полувыведения – 5 ч.

Клинические данные

Как было сказано, добезилат кальция воздействует на множество факторов патогенеза диабетической ретинопатии. Исследования, посвященные этому препарату, продолжаются. Но уже известно, что клинические эффекты воздействия добезилата проявляются следующим образом [11, 16–18]:

- улучшение состояния глазного дна, положительная динамика состояния сетчатки;
- уменьшение числа микроаневризм;
- уменьшение количества и частичное рассасывание интратретинальных кровоизлияний;
- уменьшение количества и величины мягких экссудатов;
- уменьшение отека сетчатки.

Эффективность добезилата кальция зависит от длительности лечения и, что немаловажно, сроков его начала. Было доказано, что действие препарата максимально выражено на самых ранних стадиях диабетической ретинопатии. В одном из многочисленных исследований был установлен значительный эффект препарата в отношении ограничения и появления геморрагий и общего прогрессирования диабетической ретинопатии [11, 19].

Применение добезилата кальция рекомендовано стандартом для лечения больных диабетической ретинопатией. Результаты исследований, проведенные в России и зарубежных странах, свидетельствуют о том, что препарат эффективен и безопасен при лечении пациентов с указанной нозологией. Наиболее эффективно назначение препарата в комплексной терапии ИСД на самых ранних стадиях диабетической ретинопатии с целью предупреждения дальнейшего проявления заболевания и регресса уже имеющихся изменений [20].

Клиническая эффективность раннего назначения добезилата кальция была доказана во многих клинических исследованиях. Подтверждались стабилизация гематоретинального барьера, предотвращение или замедление прогрессирования до более поздних стадий (тяжелая непролиферативная или пролиферативная ретинопатия), таким образом, снижалась потенциальная потребность в дорогих методах лечения, например, в фотолазерокоагуляции сетчатки [22]. Относительно прогрессирования ранних стадий диабетической ретинопатии эффект от приема кальция добезилата был продемонстрирован во многих исследованиях. Нам бы хотелось коснуться некоторых из них.

Так, в исследовании Leite E.V. et al. [23] оценивалось влияние добезилата кальция на изменения гематоретинального барьера у пациентов с СД 2-го типа с минимальными проявлениями ретинопатии или ее отсутствием. В исследовании участвовал 41 человек. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я получала кальция добезилат перорально в суточной дозе 2000 мг (по 2 капсулы по



Рис. 3. Механизм действия добезилата кальция

500 мг 2 р./сут), 2-я – плацебо. Исследование длилось 12 мес. По окончании работы было показано, что длительный прием добезилата кальция не только безопасен, но и способствует предотвращению просачивания через поврежденный гематоретинальный барьер.

В другом исследовании, проведенном Ribeiro M.L. et al. вместе с группой ученых [24], также оценивалась проницаемость гематоретинального барьера. В исследовании приняли участие 194 пациента (при завершении – 137). Период наблюдения составил 2 года. Авторы пришли к выводу, что более длительный прием добезилата кальция в дозе 2000 мг/сут продемонстрировал более высокую активность предотвращения повреждения гематоретинального барьера, независимо от степени контроля углеводного обмена. Также при дальнейшем анализе данных выявлены значительные изменения по сравнению со стартовой до финишной точки в отношении динамики кровоизлияний ($p = 0,029$), стадии диабетической ретинопатии ($p = 0,006$) и микроаневризм ($p = 0,013$). Также это исследование доказало, что кальция добезилат характеризуется сбалансированным соотношением «риск/польза».

Систематический обзор и метаанализ опубликованных результатов исследований эффективности и безопасности кальция добезилата при ДР (в т. ч. рандомизированных) с 1975 по 2013 г. показали, что длительное применение препарата уменьшает число ретинальных микроаневризм, очагов кровоизлияний и экссудатов, снижает вязкость плазмы крови, а также уровни холестерина и ВГД [25].

В заключение хотелось бы остановиться на результатах исследования, проведенного в Волгоградском ГМУ совместно с ГУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 3» [21]. В данном исследовании оценивалась эффективность добезилата кальция не только в аспекте влияния на диабетическую ретинопатию и реологические свойства крови, но и на функцию почек (в частности, влияние на микроальбуминурию (МАУ)), выраженность диабетической полинейропатии). По результатам исследования, в котором участвовали 65 пациентов в возрасте 40–65 лет с диагнозом СД 2-го типа в сочетании с АГ и наличием микроангиопатий, были получены следующие результаты: через 24 нед. терапии добезилатом кальция в дозе 1500 мг/сут (по 500 мг 3 р./сут) произошло достоверное улучшение функционального состояния почек в обеих группах, что проявилось положительной динамикой показателей микроальбуминурии (снижение в 1,9–2,9 раза) и функционального резерва почек (в 1,8 раза). При этом эффект добезилата кальция в наибольшей степени проявлялся при МАУ менее 100 мг/сут, снижение показателей достигло 48,5% по сравнению с 28,4% у пациентов с уровнем МАУ более 100 мг/сут.

Таким образом, в этом исследовании были впервые продемонстрированы не только ангиопротективное действие препарата, но и его нефропротективные свойства. А тот факт, что в группе с МАУ менее 100 мг/мин показатели были лучше, лишний раз говорит в пользу более раннего подключения добезилата кальция к комплексной терапии пациентов с СД.

При оценке в той же группе пациентов проявлений диабетической полинейропатии также получена небольшая положительная достоверная динамика в виде уменьшения болевого синдрома по различным шкалам, но в случае выраженных изначальных симптомов полинейропатии этой динамики не было. Однако в группе, принимавшей добе-

БОЛЕЕ 15 ЛЕТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ



МНОГОЕ МЕНЯЕТСЯ – ПРОВЕРЕННОЕ ОСТАЕТСЯ

ДОКСИ-ХЕМ®



кальция добезилат капсулы 500 мг № 30

- ✓ Оказывает наиболее выраженное действие на ранних стадиях диабетической ретинопатии^{1,2}
- ✓ Снижает повышенную проницаемость сосудов
- ✓ Улучшает микроциркуляцию
- ✓ Рекомендован национальным руководством «Офтальмология»³

¹Leite E.B. et al. Int. Ophthalmol. 1990 Mar; 14(2):81-8.

²Ribeiro M.L. et al. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2006 Dec; 244(12):1591-600.

³Офтальмология. Национальное руководство. Краткое издание / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014-736 с.

Реклама

STADA

зилат кальция, не было ни одного случая ухудшения течения данного осложнения, что свидетельствует о пользе как можно более раннего присоединения добезилата кальция к комплексной терапии СД.

Заключение

Многочисленными отечественными и зарубежными исследователями достоверно доказаны положительное действие добезилата кальция на реологические свойства крови, наличие несомненного ангиопротективного эффекта, что позволяет ему влиять на состояние сетчатки, течение нефропатии и полинейропатии на самых ранних стадиях. Имеются доказательства регресса уже имеющихся нарушений, в частности при наличии диабетической ретинопатии. Стоит акцентировать внимание на как можно более раннем начале терапии препаратом, в т. ч. и для профилактики микроангиопатий.

Возможность применения добезилата кальция в амбулаторной практике позволяет назначать его на длительный период (как было доказано в многочисленных исследованиях [23–25]) пациентам, имеющим микроангиопатии на фоне СД, и вне стационара.

Литература

1. Yau J.W.Y., Rogers S.L., Kawasaki R. et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study group. Global prevalence and majority risk of diabetic retinopathy // *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35. P. 556–564.
2. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. Экономические проблемы сахарного диабета в России. // *Сахарный диабет*. 2000. № 3. С. 56–58 [Dedov I.I., Sunstov Yu.I., Kudrjakova S.V. Economic aspect of diabetes mellitus in Russia // *Diabetes mellitus*. 2000. № 3. P. 56–58 (in Russian)].

Реклама

3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Учебная литература для студентов медицинских вузов. М.: Медицина, 2000. С. 487 [Dedov I.I., Melnicenko G.A., Fadeev V.V. Endocrinology. Educational literature for students of medical Universities. M.: Medicine. 2000. P. 487. (in Russian)].
4. Van Leiden H.A., Dekker J.M., Moll A.C. et al. Blood pressure, lipids and obesity are associated with retinopathy: the hoorn study // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25. P. 1320–1325.
5. Xu J., Wei W.B., Yuan M.X. et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Beijing Communities Diabetes Study. // *Retina*. 2012. Vol. 32. P. 322–329.
6. Knip M. Disease associated autoimmunity and prevention of Diabetes Mellitus // *Ann. Med.* 1997. Vol. 29. P. 447–451.
7. Kern T.S. Contributions of inflammatory processes to the development of early stages of diabetic retinopathy. *Exp. Diabetes Res.*, 2007. 95–103.
8. Tang J., Kern T.S. Inflammatory of diabetic retinopathy // *Prog. Retin Eye Res.* 2011. Vol. 30. P. 343–358.
9. Simo R., Hernandez C. Neurodegeneration in an early event in diabetic retinopathy: therapeutic implications // *Br. J. Ophthalmol.* 2012. Vol. 96. P. 1285–1290.
10. Simo R., Hernandez C. Neurodegeneration in diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives // *Trends Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 25. P. 23–33.
11. Simo R., Ballarina S., Cunha-Vaz J. et al. Non-traditional systemic treatments for diabetic retinopathy: an evidence-based review // *Curr. Med. Chem.* 2015. Vol. 22. P. 2580–2589.
12. Leal E.C., Martins J., Voabil P. et al. Calcium dobesilate in hibit the alterations in tight junction proteins and leukocyte adhesion to retinal endothelial cells induced by diabetes // *Diabetes*. 2010. Vol. 59 (10). P. 2637–2645.
13. Lozovskaia E.I., Kaplunskii G.D., Sapezhinskii I.I. Superoxide dismutase activity and photosensitizing properties of 2,5-dihydroxybenzolsulfonate // *Biofizika*. 1990. Vol. 35 (6). P. 912–916.
14. Graber R., Faren J.C., Fumagalli I. et al. Calcium Dobesilate protects human peripheral blood mononuclear cells oxidation and apoptosis // *Apoptosis*. 1998. Vol. 3(1). P. 41–49.
15. Angulo J., Peir C., Romacho T. et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF)- induced endothelial proliferation, arterial relaxation, vascular permeability and angiogenesis by dobesilate // *Eur. J. Pharmacol.* 2011. Vol. 667 (1–3). P. 153–159.
16. Соловьева Г.А. Роль Докси-Хем (добезилата кальция) // *PMJ. Клиническая офтальмология*. 2003. № 1. С. 43 [Solovieva G.A. The role of Doxi-Hem (calcium dobesilate) // *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology*. 2003. № 1. P. 43 (in Russian)].

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

Ежегодные декабрьские чтения

Достижения и перспективы клинической эндокринологии

19 декабря 2017, Москва

Председатели:

Петунина Нина Александровна – профессор, д.м.н., заведующая кафедрой эндокринологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, главный внештатный консультант по эндокринологии Управления делами Президента Российской Федерации, главный внештатный специалист эндокринолог Минздрава Российской Федерации в Центральном Федеральном округе.

Мкртумян Ашот Мусаелович – профессор, д.м.н., заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации.

В программе конференции:

- Современные рекомендации по ведению сахарного диабета 2 типа
- Гендерные и возрастные особенности лечения сахарного диабета
- Остеопороз как следствие некомпенсированного сахарного диабета
- Одномоментный комплексный подход в лечении диабетической нейропатии
- Особенности течения заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста
- Метаболический тандем: НАЖБП и СД
- Возрастной андрогенный дефицит
- МГТ: мифы и реальность

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

Регистрация и подробная информация:

www.eecmedical.ru, info@eecmedical.ru, или по телефонам: +7 (985) 432-01-26, +7 (916) 567-35-29

Взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2-го типа

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

ФБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

В клинической практике сахарный диабет (СД) 2-го типа часто сочетается с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). По современным представлениям НАЖБП является основным компонентом метаболического синдрома и главным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В данной обзорной статье обсуждаются современные аспекты патогенеза НАЖБП, ее взаимосвязь с СД 2-го типа и ожирением и ассоциация с высоким риском возникновения сердечно-сосудистой патологии. Представлены данные о клинической картине и инструментальных методах диагностики НАЖБП. Рассмотрены возможности применения в лечении НАЖБП эссенциальных фосфолипидов как эффективного, доступного и патогенетически обоснованного метода терапии. Продемонстрирована эффективность терапии эссенциальными фосфолипидами в отношении улучшения лабораторной и ультразвуковой картины печени, уменьшения инсулинорезистентности, системного и тканевого воспаления, активности фиброгенеза в печени. Показано, что лечение НАЖБП у пациентов с СД 2-го типа необходимо начинать как можно раньше, еще на стадии стеатоза, в этом случае можно ожидать наибольшего эффекта от применяемой терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени, патогенез, инсулинорезистентность, функция жировой ткани, диагностика, эссенциальные фосфолипиды.

Для цитирования: Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Пашенцева А.В. Взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2-го типа // РМЖ. 2017. № 22. С. 1635–1640.

ABSTRACT

The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus

Sharonova L.A., Verbovov A.F., Verbovaya N.I., Pashentseva A.V.

Samara State Medical University

In clinical practice, type 2 diabetes mellitus (DM) is often combined with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). According to the modern concepts, NAFLD is the main component of the metabolic syndrome and the main risk factor for cardiovascular disease. This review discusses current aspects of the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease, its relationship with type 2 diabetes and obesity, and association with a high risk of cardiovascular disease. Data on the clinical picture and instrumental methods of diagnosis of NAFLD are presented. The possibility of using essential phospholipids in the treatment of NAFLD is considered as an effective, available and pathogenetically substantiated method of therapy. The article demonstrates the effectiveness of the essential phospholipids therapy in improving the laboratory and ultrasound picture of the liver, reducing insulin resistance, systemic and tissue inflammation, and the activity of fibrogenesis in the liver. It is shown that the treatment of NAFLD in patients with type 2 diabetes should start as early as possible, even at the stage of steatosis, in this case one can expect the greatest effect from the therapy used.

Key words: type 2 diabetes, non-alcoholic fatty liver disease, pathogenesis, insulin resistance, fat function, diagnostics, essential phospholipids.

For citation: Sharonova L.A., Verbovov A.F., Verbovaya N.I., Pashentseva A.V. The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus // RMJ. 2017. № 22. P. 1635–1640.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является предметом пристального внимания врачей разных специальностей и, согласно результатам эпидемиологических исследований, на сегодняшний день считается одним из наиболее распространенных диффузных заболеваний печени [1–3]. В России распространенность этой патологии составляет около 72% от всех диффузных заболеваний печени [4], а по данным исследований DIREG 1 и DIREG 2, проведенных с 2007 по 2014 г., увеличилась у амбулаторных пациентов с 26% до 37% [5].

Пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа имеют более высокий риск развития тяжелого заболевания печени по сравнению с пациентами без диабета [6]. В этом случае речь идет о первичной НАЖБП, ассоциированной с ожирением и нарушениями углеводного и липидного об-

мена. При изучении частоты и структуры поражений печени у больных с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом показано, что признаки НАЖБП в стадии стеатоза у больных с абдоминальным ожирением выявляются в 89% случаев, причем у больных с наличием раннего нарушения углеводного обмена и СД 2-го типа – в 100% случаев [7].

НАЖБП признана основным компонентом метаболического синдрома и главным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а по некоторым данным – и определяет их исход. Сочетание СД 2-го типа и НАЖБП у пациента увеличивает риск развития ССЗ на 53%, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы – в 2–2,5 раза [8, 9]. Среди пациентов с СД 2-го типа частота кардио- и цереброваскулярных заболеваний, поражения периферических сосудов, а также нефро- и ретинопатии

значительно выше при сочетании его с НАЖБП [6]. Так, М.А. Ливзан с соавт. (2015) выявили достоверно значимые положительные корреляционные связи в развитии АГ и СД 2-го типа с наличием изменений в печени по типу стеатоза [10]. НАЖБП может быть и вторичной – в результате внешних воздействий, применения ряда лекарственных препаратов, биологически активных добавок, синдрома мальабсорбции и др.

Понятие НАЖБП охватывает ряд изменений печени, к которым относят: жировую дистрофию печени – стеатоз, жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов (неалкогольный или метаболический стеатогепатит (НАСГ)) и фиброзом (с возможностью прогрессии с исходом в цирроз) [11]. Важным критерием отличия НАЖБП от алкогольного поражения печени является отсутствие в анамнезе у пациента злоупотребления алкоголем (потребление менее 40 г этанола в 1 нед.).

Патогенез НАЖБП

Патогенез НАЖБП представлен теорией двухэтапного поражения [11]. На первом этапе, на фоне висцерального ожирения и инсулинорезистентности (ИР) увеличивается липолиз, растет концентрация свободных жирных кислот (СЖК) в сыворотке крови вследствие увеличения синтеза и угнетения их окисления в митохондриях с накоплением триглицеридов и снижением экскреции жиров гепатоцитами. Таким образом, возникают условия для формирования жировой дистрофии печени – стеатоза. Вместе с тем жировой гепатоз, вне зависимости от причин, вызвавших его, может способствовать гиперинсулинемии вследствие снижения клиренса инсулина [12]. На втором этапе развития заболевания происходит дальнейшее накопление СЖК, оказывающее прямое липотоксическое действие на β -клетки поджелудочной железы и гепатоциты, стимулируя гликогенолиз в печени и являясь предиктором нарастания ИР и гиперинсулинемии. Длительная гипертриглицеридемия в условиях ИР нарушает эндотелийзависимую вазодилатацию, вызывает оксидативный стресс, в результате чего образуются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), активные формы кислорода и цитокины, что является важнейшим фактором риска раннего атеросклероза. Альдегиды – продукты ПОЛ являются мощными стимуляторами звездчатых клеток, при активации которых увеличиваются синтез коллагена (фиброгенез) и хемотаксис нейтрофилов. В результате при снижении защитных свойств мембраны гепатоцитов от липотоксичности происходят прямое или опосредованное окислительным стрессом повреждение митохондрий, разобщение процессов тканевого дыхания, апоптоз и некроз гепатоцитов, активируется фиброгенез.

В патогенезе НАЖБП определенную роль играет и нарушение функции жировой ткани. Адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют непосредственно в воротную вену большое количество СЖК, которые становятся не только субстратом для формирования атерогенных липопротеинов, но и препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитами, приводя к гиперинсулинемии и нарастанию ИР. Нарушается также и секреция адипокинов и цитокинов, что способствует стеатозу, воспалению и фиброзу, а при отсутствии адекватного лечения – циррозу печени [12–15].

Адипонектин предотвращает явления апоптоза и некроза в гепатоцитах за счет снижения выработки фактора

некроза опухоли- α (ФНО- α) и индукции PPAR- α -активности. В работе К.Ф. Кехиопуло были выявлены низкий уровень адипонектина у 90,4% и повышение уровня лептина у 96,2% обследованных с СД 2-го типа и НАЖБП. Обнаружены также значимая отрицательная ассоциация уровня адипонектина с массой тела ($r=-0,43$, $p<0,001$), индексом массы тела (ИМТ) ($r=-0,38$, $p<0,005$), окружностью талии (ОТ) ($r=-0,51$, $p<0,001$), ИР ($r=-0,37$, $p<0,05$) и положительная корреляция адипонектина с уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) ($r=0,42$, $p<0,001$) и лептина с ИМТ ($r=0,48$, $p<0,001$) и степенью ожирения ($r=0,37$, $p<0,0001$). Автор делает вывод, что гипоадипонектиемия, являясь предиктором ишемической болезни сердца (ИБС), вносит свой вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД 2-го типа и НАЖБП [16]. В работе Л.В. Чесноковой и соавт. (2014) установлено, что наличие и степень выраженности дисфункции эндотелия у пациентов с НАЖБП ассоциируются с выраженностью метаболических нарушений и содержанием адипокинов, при этом более высокое содержание адипонектина коррелирует с увеличением прироста способности к вазодилатации у пациентов с метаболическим синдромом. В группе без дислипидемии и артериальной гипертензии снижение эндотелийзависимой вазодилатации отмечается только при относительно низком содержании адипонектина [17].

М.А. Ливзан с соавт. (2015) также сообщают о взаимосвязи НАЖБП и феномена гиперлептинемии и лептинорезистентности у больных с ожирением и избытком массы тела [10]. Аналогичные данные приводит и Е.В. Огнева (2012) – достоверная гиперлептинемия была выявлена при обследовании 50 больных с НАЖБП в сочетании с СД 2-го типа и ожирением [18].

В работе Л.В. Журавлевой с соавт. (2015) выявлена достоверная гиперрезистинемия и установлена взаимосвязь уровня резистина с показателями функционального состояния печени у больных с НАЖБП и СД 2-го типа, наиболее выраженная при наличии ожирения [19]. У пациентов с НАЖБП обнаружен низкий уровень грелина, который индуцирует экспрессию основных ферментов, инициирующих липогенез. Существует мнение, что у пациентов с дефицитом питания уровень грелина может расцениваться как предвестник жирового гепатоза [20].

ФНО- α напрямую угнетает передачу в клетку инсулинового сигнала, активирует липогенез, приводя к росту содержания СЖК как в крови, так и внутриклеточно, способствуя ИР. Сывороточный уровень ФНО- α неодинаков у пациентов со стеатозом печени и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и, как правило, выше у больных с НАСГ. В.А. Ахмедовым с соавт. (2012) установлено значительное увеличение синтеза ФНО- α у больных НАЖБП уже на ранних стадиях, когда еще нет значительных клинических проявлений и изменений в биохимическом анализе крови. Также было отмечено увеличение синтеза γ -глутамилтранспептидазы, ассоциированное с повышением активности ФНО- α и коррелирующее с увеличением сывороточной концентрации матриксной металлопротеиназы-9. Это, по мнению авторов, указывает на прогрессирование иммунологических нарушений в ткани печени и переход стеатоза в стеатогепатит [15, 21].

Интерлейкину-6 (ИЛ-6) отводится роль гепатоцит-активирующего фактора. И ФНО- α , и ИЛ-6 могут индуцировать синтез белков острой фазы воспаления, таких как

фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), сиаловые кислоты и ряд других, способствуя тромбогенной трансформации сосудистой стенки и повышая риск ССЗ [20].

Определенную роль в прогрессировании НАСГ играет ангиотензин II (АТII). Установлено, что он, способствуя синтезу коллагена и провоспалительных цитокинов, активирует процессы фиброгенеза в печени, усугубляет ИР и окислительный стресс. Количество рецепторов к ангиотензину первого типа взаимосвязано с тяжестью портальной гипертензии. В условиях ИР и гипертриглицеридемии повышается экспрессия гена ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1). РАI-1 предопределяет расположенность к сердечно-сосудистой патологии. Повышение содержания РАI-1 в крови наблюдается при СД, ожирении и НАЖБП, а также при артериальной гипертензии [20].

Л.В. Чеснокова с соавт. (2013) при обследовании 129 больных с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом в возрасте от 18 до 59 лет обнаружили, что прогрессирование метаболических нарушений у больных с абдоминальным ожирением сопровождается ростом концентрации маркеров системного воспаления: СРБ, ФНО- α , ИЛ 6 и РАI-1. Авторами отмечено, что при ассоциации метаболического синдрома с СД 2-го типа эти показатели в 20 раз превышают таковые у практически здоровых лиц, а наличие и степень выраженности фиброза печени напрямую связаны с уровнем маркеров воспаления и концентрацией РАI-1. Кроме того, авторы предполагают, что основным источником воспалительных цитокинов на первых этапах является сама жировая ткань, а далее печень становится самостоятельным дополнительным источником цитокинов, что подтверждает выявленная ими взаимосвязь уровня маркеров системного воспаления с прогрессированием поражения печени, особенно роста концентрации ИЛ-6 и РАI-1. В то же время выраженность ИР значимо коррелирует с сопутствующими метаболическими нарушениями и длительностью наличия избыточной массы тела [7].

Повышение в крови содержания СЖК даже у здоровых людей способствует увеличению продукции молекул межклеточной адгезии и сосудистого эндотелия, эндотелина-1, Е-селектина, РАI-1, которые являются индикаторами развития прокоагулянтного состояния, нарушенной сосудистой реактивности и системного воспаления. При НАЖБП повышается риск тромбообразования, причиной чего является так называемая эндотелиально-лейкоцитарно-тромбоцитарная дисфункция [22].

Все это позволяет считать НАЖБП ранним маркером эндотелиальной дисфункции, независимо от ИР и традиционных факторов риска. НАЖБП способствует прогрессированию атеросклероза, что подтверждается зависимостью между толщиной слоя интима – медиа сонной артерии, артерий брахиоцефального ствола, венечных артерий и степенью гистологических изменений печени. По данным исследований, НАЖБП характеризуется особенностью клеточных реакций, индуцирующих системную эндотелиальную дисфункцию, а также своеобразным типом клеточных реакций при формировании фиброза [23]. Фиброз при НАЖБП характеризуется капилляризацией синусоидов, что служит пусковым механизмом каскада системной эндотелиальной дисфункции [11].

У пациентов с НАЖБП выявлены снижение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии и увеличение толщины комплекса интима – медиа сонной артерии

(ТКИМ). Доказано, что величина ТКИМ более 1,1 мм сопряжена с высоким кардиоваскулярным риском. У пациентов с НАЖБП ее значение составляет в среднем 1,14 мм, и даже при отсутствии ожирения, гипертензии и СД они имеют эхокардиографические признаки ранней дисфункции левого желудочка [20].

Одним из маркеров, указывающих на связь между развитием метаболических расстройств и формированием или прогрессированием НАЖБП, является инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1). Он образуется преимущественно печенью в ответ на уровень соматотропного гормона и проявляет инсулиноподобную активность. ИФР-1 является ингибитором апоптоза гепатоцитов и рассматривается как маркер стеатоза и стеатогепатита [24].

В своем исследовании Л.В. Журавлева с соавт. (2013) выявили обратную взаимосвязь между ИФР-1 и показателями аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), АСТ/АЛТ, общего и конъюгированного билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ). По их мнению, снижение уровня ИФР-1 наблюдается при наличии синдромов цитолиза и холестаза у больных с НАЖБП, СД 2-го типа и ожирением. Авторы предлагают определять уровень ИФР-1 у больных при сочетании НАЖБП и СД 2-го типа для оценки нарушений репаративной функции печени, пациентов с показателями ИФР-1 $< 143,9 \pm 4,92$ нг/мл относить к группе риска прогрессирования нарушений функционального состояния печени [25].

Определенная роль в патогенезе НАЖБП отводится снижению синтеза и нарушению транспорта желчных кислот (ЖК). При нарушении энтерогепатической циркуляции ЖК в кишечнике образуется их существенный дефицит. В тонкой кишке недостаток ЖК обуславливает нарушение всасывания и переваривания пищи, в толстой – приводит к потере «стерилизующих» и нутритивных свойств желчи, способствуя дисбиозу [26].

Нарушение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры также способствует избыточному поступлению в гепатоцит СЖК, микробной контаминации тонкой (подвздошной) кишки и синтезу провоспалительных цитокинов вследствие поступления через систему воротной вены с кровью повышенного количества эндотоксина грамотрицательной микрофлоры. Это способствует формированию и прогрессированию стеатогепатита, в т. ч. и у пациентов, не страдающих ожирением [27, 28]. Огромную роль в формировании и прогрессировании НАЖБП играют генетические факторы. Таким модификатором риска стеатоза и цирроза выступает полиморфизм генов адипонутрина (PNPLA3), рецепторов PPAR, а также белков, участвующих в обмене липидов, инсулина, реакциях оксидативного стресса (например, циклооксигеназы COX2) [29–32]. В настоящее время имеются данные о том, что такой вариант гена увеличивает вероятность развития НАЖБП более чем в 3 раза [33].

Клиническая картина НАЖБП

Клиника НАЖБП неспецифична, могут быть проявления астенического синдрома, явления диспепсии, тупые боли и/или тяжесть в правом подреберье, гепато- и/или спленомегалия. Показатели биохимического анализа крови у пациентов на стадии стеатоза печени обычно не превышают границ нормы, на стадии стеатогепатита выявляют повышение активности аминотрансфераз до уровня 4–5 норм с преобладанием АЛТ, повышение активности

ЩФ и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), гипергликемию. Повышение уровня билирубина на этой стадии является редко. При НАЖБП выявляется атерогенная дислипидемия, развивающаяся независимо от стадии и степени выраженности заболевания, которая способствует прогрессированию поражения печени и развитию кардиоваскулярной патологии [34].

Появление жалоб на кожный зуд, анорексию, диспептический синдром в совокупности с развитием желтухи и симптомокомплекса портальной гипертензии с явлениями отечно-асцитического синдрома свидетельствует о прогрессировании фиброза с развитием цирроза печени [20]. На этом этапе наблюдаются преобладание АСТ над АЛТ, нарушение белково-синтетической функции печени, повышение уровня билирубина, а при присоединении гиперспленизма – тромбоцитопения.

Часто, особенно на ранних этапах НАЖБП, выраженность жалоб и лабораторно-инструментальных изменений не отражает степень активности процесса – отсутствие изменений показателей функционального состояния печени не исключает наличия воспалительно-деструктивного процесса и фиброза [34].

По данным литературы, при осмотре пациента с НАЖБП бессимптомная гепатомегалия может выявляться в 75% случаев [9]. Постоянная бессимптомная гепатомегалия или повышение активности аминотрансфераз часто выявляются у больных с нарушениями углеводного обмена – при СД 2-го типа или нарушении толерантности к глюкозе (30–50%), а также у лиц с желчнокаменной болезнью (10–15%) и принимающих гиполипидемические препараты (5–13%) [20].

Диагностика НАЖБП

Поводом для обследования на наличие НАЖБП могут быть выявление у больного бессимптомного повышения уровней аминотрансфераз, наличие постоянной гепатомегалии после исключения всех других причин, приводящих к увеличению печени.

При подозрении на наличие у пациента НАЖБП прежде всего необходимо исключить конкурирующие этиологические факторы и сопутствующие хронические заболевания печени: алкогольную болезнь печени, хронический вирусный гепатит, болезнь Вильсона – Коновалова, гемохроматоз, аутоиммунные заболевания печени, вторичные факторы развития НАЖБП.

Основным условием диагностики НАЖБП является обнаружение избыточного содержания жира в печени по данным инструментальных и/или морфологических исследований. С этой целью верификации жировой инфильтрации печени и портальной гипертензии проводится ряд инструментальных исследований: УЗИ, КТ, МРТ.

Основными ультразвуковыми признаками стеатоза печени являются дистальное затухание эхо-сигнала, диффузная гиперэхогенность печени («яркая белая печень»), увеличение эхогенности печени по сравнению с почками, нечеткость и обеднение сосудистого рисунка. Поскольку результаты лабораторной диагностики не всегда отражают наличие или отсутствие стеатоза печени, его обнаружения только по данным УЗИ достаточно для подтверждения диагноза НАЖБП [34].

В работе Ж.А. Алдашевой указано, что косвенным ультразвуковым признаком фиброза, требующим морфологического подтверждения, можно считать и нарушение ви-

зуализации ветвей воротной вены. Так, при I и II степенях жировой инфильтрации печени отмечалась сглаженность сосудистого рисунка, обусловленная в первую очередь ухудшением визуализации мелких ветвей печеночных вен, а ветви воротной вены, обладая более высокой эхогенностью, визуализировались лучше. Автор отметила, что по мере развития дистрофических, воспалительных и фибротических изменений паренхимы они визуализируются с трудом. Также в работе было отмечено, что характеристика контура нижнего края печени определяет степень тяжести процесса. Так, при стеатозе в большинстве случаев (78,3%) нижний край печени не изменялся, при стеатогепатите этот показатель составил уже 47,7%. При циррозе у всех больных определялась закругленность контура нижнего края печени, причем в 38,8% случаев она была значительной [35].

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики НАЖБП считается пункционная биопсия печени, позволяющая диагностировать НАЖБП, оценить степень воспаления и стадию фиброза, прогнозировать течение заболевания. В соответствии с утвержденными рекомендациями Научного общества гастроэнтерологов России необходимо рассматривать вопрос о проведении пункционной биопсии у пациентов в следующих случаях:

- возраст старше 45 лет и хронический цитолиз неустановленной этиологии;
- сочетание хронического цитолиза неустановленной этиологии по крайней мере с двумя проявлениями метаболического синдрома, независимо от возраста;
- невозможность другими методами исключить наличие конкурирующих этиологических факторов и сопутствующих хронических заболеваний печени;
- высокая вероятность наличия стеатогепатита и прогрессирующего фиброза печени;
- подозрение на НАЖБП в сочетании с устойчивым выраженным увеличением содержания железа и сывороточного ферритина на фоне гомозиготной или гетерозиготной мутации C282Y в гене HFE.

Биопсия печени не показана лицам с НАЖБП со стеатозом, выявленным при инструментальном обследовании, в случае отсутствия признаков или симптомов печеночного заболевания и при нормальных биохимических показателях, а также пациентам с установленной НАЖБП в рутинном обследовании для динамического наблюдения [34]. Есть мнение, что наличие метаболического синдрома может свидетельствовать о высоком риске стеатогепатита и фиброза у пациента, поэтому метаболический синдром может быть критерием отбора пациентов для проведения пункционной биопсии [9]. Однако эта инвазивная процедура сопровождается определенными рисками и ограничениями. В этой связи актуальными становятся неинвазивные методики установления степени выраженности некро-воспалительных изменений и стадии фиброза печени. У пациентов с НАЖБП применяют следующие диагностические тесты: «ФиброМакс», FibroTest, шкалу оценки фиброза (NAFLD fibrosisscore), тест Original European Liver Fibrosis (OELF), транзитную эластографию (фибросканирование, фиброэластометрия). СД 2-го типа отягощает НАЖБП, значительно повышая вероятность развития у пациента фиброза печени [36]. Существует взаимосвязь между показателями ИР и признаками поражения печени: уровнем инсулина сыворотки крови и наличием лабораторного синдрома цитолиза, уровнем С-пептида и степе-

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: П N 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: А05С. 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: желудочно-кишечный 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 экспериментальном исследовании).
**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

Реклама

нью стеатоза и размерами печени по данным ультрасонографического исследования, а также увеличением показателя НОМА-IR и выраженностью фиброза печени [12].

Лечение НАЖБП

Лечение НАЖБП у пациентов с СД 2-го типа, несомненно, требует коррекции углеводного обмена, дислипидемии и избыточной массы тела. У пациентов с НАЖБП выявлены специфические паттерны пищевого поведения, которые на фоне «западного» городского образа жизни и питания неуклонно ведут к набору веса и требуют направленной коррекции в любом возрасте [37, 38]. В работе И.П. Дунаевой у больных СД 2-го типа с НАЖБП применение на фоне стандартного лечения нутриентной коррекции привело к значимому повышению адипонектина, нормализации артериального давления, уменьшению массы миокарда левого желудочка [39]. Помимо модификации образа жизни, включающей рациональное питание и регулярные дозированные физические нагрузки, пациентам показана терапия, направленная на факторы, способствующие развитию и прогрессированию НАЖБП, а также коррекцию имеющихся метаболических нарушений.

В лечении НАЖБП патогенетически оправданно назначение лекарственных средств метаболического действия с антиоксидантной активностью, в частности препаратов эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ). Эффект ЭФЛ реализуется за счет способности основного действующего вещества фосфатидилхолина восстанавливать поврежденные участки мембран гепатоцитов, а также конкурентно замещать эндогенные фосфолипиды с меньшим количеством полиненасыщенных жирных кислот, что качественно увеличивает пластичность и улучшает функционирование мембран гепатоцитов.

ЭФЛ способствуют стабилизации мембраны и улучшают антиоксидантную функцию печени, уменьшают выскоатерогенную дислипидемию, активируют синтез белка, стабилизируют желчь [40].

К настоящему времени показана эффективность терапии ЭФЛ в отношении улучшения лабораторной и ультразвуковой картины печени, уменьшения ИР, системного и тканевого воспаления, активности фиброгенеза в печени [41]. Прием ЭФЛ у пациентов с НАЖБП, в т. ч. в сочетании с СД 2-го типа, сопровождается снижением активности трансаминаз, улучшением эхоструктуры печени (по данным УЗИ) и снижением индекса фиброза (по данным эластографии) вне зависимости от степени НАЖБП и наличия фонового заболевания ($p \leq 0,001$) [42].

В России было проведено рандомизированное проспективное слепое клиническое исследование, в которое были включены 215 пациентов с НАСГ и СД 2-го типа с неосложненным течением, в качестве терапии диабета применялись диета и прием метформина. В ходе исследования было отмечено достоверное снижение активности трансаминаз и значительное улучшение эхоструктуры печени после 6 мес. терапии ЭФЛ. При длительном наблюдении в течение 7 лет было выявлено замедление процессов фиброгенеза на основании оценки гистологической картины печени и показателей неинвазивного теста «ФиброМакс» [41].

Заключение

Таким образом, патогенетические механизмы НАЖБП и СД 2-го типа тесно взаимосвязаны. Оба заболевания мо-

гут взаимно отягощать течение друг друга, с одной стороны, увеличивая риск развития ССЗ, с другой – значительно повышая вероятность развития у пациента фиброза печени. В связи с этим лечение НАЖБП у пациентов с СД 2-го типа необходимо начинать как можно раньше, еще на стадии стеатоза, в этом случае можно ожидать наибольшего эффекта от применяемой терапии.

Литература

1. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. № 4. С. 32–38 [Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiological characteristics of nonalcoholic fatty liver disease in Russia (results of an open multicenter prospective study-observation DIREG L 01903) // Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2014. № 4. S. 32–38 (in Russian)].
2. Byrne C., Targher G. NAFLD: a multisystem disease // J. Hepatol. 2015. Vol. 62. Suppl. 1. P. 47–64.
3. Sayiner M., Koenig A., Henry L., Younossi Z.M. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World // ClinLiverDis. 2016. Vol. 20. P. 205–214.
4. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / под ред. академика РАН, профессора В.Т. Ивашкина. Методические рекомендации для врачей. Российское общество по изучению печени. М., 2015 [Diagnostika i lechenie nealkogol'noj zhirovoy bolezni pečeni / pod red. akademika RAN, professora V.T. Ivashkina. Metodicheskie rekomendacii dlja vrachej. Rossijskoe obshhestvo po izucheniju pečeni. M., 2015 (in Russian)].
5. 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 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. № 6. С. 31–41 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. i dr. Rasprostranennost' nealkogol'noj zhirovoy bolezni pečeni u pacientov ambulatorno-poliklinicheskoj praktiki v Rossijskoj Federacii: rezul'taty issledovanija DIREG 2 // Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2015. № 6. S. 31–41 (in Russian)].
6. Sinha A., Ragan M., Hoeger T. et al. Costs and consequence associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. P. 695–700.
7. Чеснокова Л.В., Петров И.М., Трошина И.А. и др. Содержание провоспалительных цитокинов в зависимости от стадии фиброза печени у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью // Клиническая медицина. 2013. № 12. С. 30–34 [Chesnokova L.V., Petrov I.M., Troshina I.A. i dr. Soderzhanie provospalitel'nyh citokinov v zavisimosti ot stadii fibroza pečeni u bol'nyh s metaboličeskim sindromom i nealkogol'noj zhirovoy bolezni'ju // Kliničeskaja medicina. 2013. № 12. S. 30–34 (in Russian)].
8. Musso G., Gambino R. et al. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update // Obes. Rev. 2010. Vol. 11. P. 430–445.
9. Петунина Н.А., Тельнова М.Э. Неалкогольная жировая болезнь печени при сахарном диабете 2-го типа // Медицинский совет. 2016. № 4. С. 92–95 [Petunina N.A., Tel'nova M.E. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pečeni pri saharom diabete 2-go tipa // Medicinskij sovet. 2016. № 4. S. 92–95 (in Russian)].
10. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Кролевец Т.С., Черкашенко Н.А. Лептинорезистентность у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела // Медицинский совет. 2015. № 13. С. 58–62 [Livzan M.A., Lapteva I.V., Krolevec T.S., Cherkashenko N.A. Leptinorezistentnost' u pacientov s nealkogol'noj zhirovoy bolezni'ju pečeni, associrovannoj s ozhireniem i izbytočnoj massoj tela // Medicinskij sovet. 2015. № 13. S. 58–62 (in Russian)].
11. Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 10(4). С. 7–15 [Ivashkin V.T. Jadernye receptory i patologija pečeni // Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2010. № 10(4). S. 7–15 (in Russian)].
12. Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике // Ожирение и метаболизм. 2017. № 14(2). С. 9–17 [Pashenceva A.V., Verbovoj A.F., Sharonova L.A. Insulinorezistentnost' v terapevtičeskoj klinike // Ozhirenie i metabolizm. 2017. № 14(2). S. 9–17 (in Russian)].
13. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Беляева Е.Л. Неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 5. С. 26–35 [Ermolova T.V., Ermolov S.Ju., Beljaeva E.L. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pečeni: sovremennij vzgljad na problemu // Jefferktivnaja farmakoterapija. 2016. № 5. S. 26–35 (in Russian)].
14. Балукоева Е.В., Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы // Фарматека. 2016. № 2. С. 63–68 [Balukoeva E.V., Baryshnikova N.V., Belousova L.N. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pečeni: sovremennoe sostojanie problemy // Farmateka. 2016. № 2. S. 63–68 (in Russian)].
15. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Патогенетические особенности поражения органов гепатобилиарной системы у больных метаболическим синдромом // Казанский медицинский журнал. 2014. № 95(1). С. 70–74 [Gaus O.V., Ahmedov V.A. Patogeneticheskie osobennosti porazhenija organov gepatobiliarnoj sistemy u bol'nyh metaboličeskim sindromom // Kazanskij medicinskij zhurnal. 2014. № 95(1). S. 70–74 (in Russian)].

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

Сон и нарушения метаболизма

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

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

РЕЗЮМЕ

Сон – это периодически возникающее состояние, подверженное циркадному ритму и проявляющееся изменением активности головного мозга и реакции на раздражители. Сон является важной составляющей полноценной жизни каждого человека, а его количество и качество во многом определяют состояние здоровья. Существуют взаимовлияния между сном и метаболическими нарушениями. В обзорной статье приведены механизмы, объясняющие влияние депривации сна, смещения циркадных ритмов на метаболическую дисрегуляцию и вызывающие нарушение обмена веществ. Данные изменения могут быть многофакторными и вести к сердечно-сосудистым нарушениям, обусловленным чрезмерной симпатической стимуляцией, гормональным дисбалансом и субклиническим воспалением. В свою очередь, метаболический дисбаланс может привести к различным нарушениям сна. Таким образом, врачам в клинической практике необходимо внимательно относиться как к качеству, так и к количеству сна пациентов, учитывая то, что своевременная коррекция нарушений сна может значительно снизить риски возникновения метаболических расстройств и их осложнений.

Ключевые слова: сон, депривация сна, циркадные ритмы, метаболические нарушения, уровень гормонов, нарушение дыхания во сне.

Для цитирования: Мисникова И.В., Ковалева Ю.А. Сон и нарушения метаболизма // РМЖ. 2017. № 22. С. 1641–1645.

ABSTRACT

Sleep and metabolic disorders

Misnikova I.V., Kovaleva Yu.A.

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

Sleep is a periodically arising condition, subject to circadian rhythm and manifested by a change in brain activity and reaction to stimuli. Sleep is an important component of the full life of every person, and its quantity and quality largely determine the state of health. There are mutual influences between sleep and metabolic disorders. The article presents the mechanisms explaining the influence of sleep deprivation and the displacement of circadian rhythms on metabolic dysregulation and causing a metabolic disorder. These changes can be multifactorial and lead to cardiovascular disorders due to excessive sympathetic stimulation, hormonal imbalance and subclinical inflammation. In turn, metabolic imbalance can lead to various sleep disorders. Thus, doctors in their clinical practice need to be attentive to both the quality and the quantity of patients' sleep, because timely correction of sleep disorders can significantly reduce the risk of metabolic disorders and their complications.

Key words: sleep, sleep deprivation, circadian rhythms, metabolic disorders, hormone level, sleep-disordered breathing.

For citation: Misnikova I.V., Kovaleva Yu.A. Sleep and metabolic disorders // RMJ. 2017. № 22. P. 1641–1645.

Введение

Для того чтобы выжить, люди помимо пищи, воды и кислорода нуждаются в регулярном сне. Мы тратим около одной трети нашей жизни на сон, при этом количество и качество сна во многом определяют состояние нашего здоровья.

Сон – это периодически возникающее состояние, подверженное циркадному ритмической активности, проявляющееся изменением активности головного мозга и изменением реакции на раздражители. По сравнению с состоянием бодрствования сон характеризуется меньшей восприимчивостью к внешним стимулам. Он легко обратим, т. е. возврат к бодрствованию происходит быстро, в отличие от состояния потери сознания или комы.

Сон является одним из трех основополагающих факторов, наряду с питанием и физической активностью, определяющих образ жизни человека. Многие показатели метаболизма существенно изменяются после засыпания по сравнению с периодом бодрствования.

Сон до сих пор остается во многом загадкой, т. к. до конца не изучены механизмы, вызывающие его и поддер-

живающие. Известно, что сон состоит из нескольких фаз: медленного сна (поверхностного и глубокого) и быстрого сна (фазы быстрого движения глазных яблок (rapid eye movement – REM-сон). Фазы составляют цикл сна, который повторяется 4–5 раз за ночь. Активность головного мозга отличается в разные фазы, можно определить фазу сна по данным электроэнцефалограммы. После засыпания происходит погружение в поверхностный сон, который затем углубляется и переходит в глубокий. Цикл сна заканчивается REM-сном.

Поверхностный сон состоит из двух фаз. В начале первой фазы происходит переход от бодрствования ко сну. В это время человека легко разбудить. Движение глаз замедляется, и мышечная активность снижается. Люди, пробудившиеся от этой фазы сна, часто помнят фрагментарные визуальные образы. Иногда при засыпании возникают миоклонии, которым часто предшествует ощущение падения. Во второй фазе поверхностного сна движения глаз останавливаются, и мозговые волны становятся медленнее, со случайными вспышками быстрых волн, называемых веретенами сна.

Далее наступает фаза глубокого сна. Появляются медленные мозговые волны, называемые дельта-волнами, которые перемежаются с более быстрыми волнами. Во время 4-й фазы почти исключительно регистрируются дельта-волны. Во время глубокого сна человека очень трудно разбудить. Люди, проснувшиеся в эту фазу, чувствуют себя дезориентированными в течение нескольких минут и часто не понимают, где находятся. Во время медленного сна снижаются артериальное давление и частота сердечных сокращений, замедляется частота дыхания. Глубокая фаза сна оказывает ингибирующее влияние на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую (ГГА) ось [1]. Секретия гормона роста в период сна примерно в 3 раза превышает таковую во время бодрствования [2] и особенно выражена в фазу глубокого сна [3]. При уменьшении длительности медленноволнового сна повышается риск ожирения. Перекрестное исследование с участием 2745 мужчин старше 65 лет, которым была проведена полисомнография, показало, что, независимо от общей продолжительности сна, именно продолжительность медленноволнового сна обратно пропорциональна индексу массы тела (ИМТ) и окружности талии [4].

Во время REM-сна активность мозга так же высока, как и во время бодрствования. Другое его название – парадоксальный сон, именно в эту фазу чаще возникают сновидения. Как следует из названия, в эту фазу происходит быстрое движение глаз из стороны в сторону. Это явление можно отследить и измерить с помощью электроокулографии.

Дыхание становится более быстрым и нерегулярным во время REM-сна по сравнению с периодом медленного сна, а частота сердечных сокращений и артериальное давление увеличиваются до уровня, характерного для состояния бодрствования. Температура несколько снижается. Кроме того, во второй половине сна, преимущественно в фазу REM-сна, значительно увеличивается уровень кортизола [5].

Тонус мышц снижается уже во время медленного сна, во время REM-сна возникает атония – практически полное отсутствие мышечного тонуса. Оно возникает из-за того, что импульсы мозга, которые контролируют движение мышц, полностью подавлены. Остаются только импульсы, контролирующие движения глаз и другие важные функции, отвечающие за работу сердца и легких, которые позволяют дышать и поддерживают жизнь. Многие из физиологических функций, такие как волновая активность мозга,

дыхание и частота сердечных сокращений, достаточно изменчивы во время бодрствования и в период REM-сна, при этом в медленной фазе сна они приобретают более стабильный характер (рис. 1).

Продолжительность сна

Потребность во сне зависит от возраста и несколько отличается у разных людей. Время сна можно считать оптимальным, если нет дневной сонливости и бодрость сохраняется в течение дня. На практике это требует определенного минимального количества сна, кроме того, очень важно, чтобы на каждую фазу сна приходилось достаточно времени, особенно глубокого медленного сна и быстрого сна. Как правило, в среднем взрослый человек нуждается в 8 ч сна в сутки. Есть люди, их примерно 5% от всего населения, которым нужно менее 6 ч, чтобы выспаться, и есть люди (6–10%), которые нуждаются в продолжительном сне – более 9 ч.

В мире наблюдается эпидемия депривации сна (снижения его продолжительности). В настоящее время средняя продолжительность сна у взрослых людей, проживающих в странах Запада, составляет 6,8 ч, а столетие назад она достигала 9 ч. При этом 30% взрослых заявляют, что они спят менее 6 ч в сутки. Употребление кофеин-содержащих напитков во второй половине дня также может нарушать процессы засыпания. Все это способствует снижению продолжительности сна. По некоторым оценкам, 80% населения земного шара в настоящее время нуждается в будильнике, чтобы просыпаться каждое утро.

Наряду с депривацией сна в мире отмечается тенденция к быстрому росту распространенности метаболических заболеваний. Таким образом, можно предположить, что между этими процессами имеются причинно-следственные связи, способствующие быстро растущей распространенности метаболических нарушений.

Уменьшение продолжительности сна ассоциировано с набором веса и развитием ожирения, что связывают с увеличением потребления калорий, возникающих на фоне ограничения сна [6]. В исследовании с участием более 3000 пациентов было обнаружено, что уменьшение количества сна (менее 5 ч за ночь) у пожилых мужчин и женщин ассоциировалось с повышенным ИМТ. Длительность сна 5 ч и менее в сутки по сравнению с продолжительностью сна 7–8 ч была связана с 3,7-кратным увеличением вероятности ожирения среди мужчин и с 2,3-кратным увеличением среди женщин [7].

Механизмы, объясняющие влияние уменьшения продолжительности сна на метаболическую дисрегуляцию и вызывающие нарушение обмена веществ, могут быть многофакторными. С одной стороны, возникает ряд гормональных, метаболических и поведенческих изменений, приводящих к увеличению потребления пищи. Нарушается секретия таких гормонов, как лептин и грелин, которые регулируют аппетит и чувство голода. Лептин, циркулирующий гормон, секретирующийся адипоцитами, действует на специфические рецепторы гипоталамуса, тем самым подавляя аппетит и ускоряя метаболизм. У людей уровни лептина обычно низкие во время бодрствования и повышаются во время ночного сна. Лишение сна приводит к снижению секретии лептина и чувствительности к инсулину. Кроме того, депривация сна также увеличивает секретцию грелина, который высвобождается из желудка и вызывает ощущение голода, изменяется секретия кортизола

1 фаза	2 фаза	3 и 4 фазы	5 фаза
Медленный сон (не REM)			Быстрый сон (REM)
5–15 минут Очень поверхностный Чувство падения, вздрагивание	5–15 минут Поверхностный Снижение температуры тела Замедление пульса	5–15 минут каждая Глубокий Расслабление Восстановление	10 минут в первом цикле Сновидения, высокая активность головного мозга, атония мышц

Рис. 1. Изменение ряда параметров в различные фазы сна

и гормона роста, что оказывает влияние на регуляцию глюкозы и чувствительность к инсулину.

С другой стороны, было показано, что при лишении сна возникает симпатическая стимуляция [8], изменяется иммунный ответ и увеличивается уровень провоспалительных маркеров, таких как IL-6, TNF- и CRP, что также может способствовать метаболической дисрегуляции [9, 10].

Снижение продолжительности сна может не только изменить потребление и расход энергии, но и уменьшить эффективность гипокалорийной диеты у лиц с избыточной массой тела. Так, в одном из исследований, в которое были включены пациенты с избыточной массой тела (ИМТ – $27,4 \pm 2,0$ кг/м², средний возраст – 41 ± 5 лет), им в течение 14 дней была назначена одинаковая диета с умеренным ограничением калорий, но при этом одна подгруппа имела возможность ночного сна в течение 8,5 ч, а другая – только 5,5 ч. В результате на фоне гипокалорийной диеты и сокращения сна до 5,5 ч по сравнению с гипокалорийной диетой и 8-часовым сном были отмечены уменьшение жира на 55% в общем объеме потерянного веса (1,4 кг при 8,5 ч сна и 0,6 кг – при 5,5 ч сна, $p=0,043$) и увеличение потери тощей массы тела на 60% (1,5 кг и 2,4 кг соответственно, $p=0,002$). [11]. Таким образом, достаточная продолжительность сна способствует поддержанию безжировой массы тела в периоды снижения потребления энергии, а недостаточный сон может снизить эффективность типичных диетических рекомендаций по снижению веса и метаболического риска.

Сокращение времени сна:

- повышает аппетит;
- увеличивает суточную калорийность питания на 300–500 калорий [12];
- увеличивает потребность в жирной, сладкой, соленой пище и пище с высоким содержанием крахмала;
- приводит к нерегулярному приему пищи и частым перекусам;
- ассоциировано с сокращением потребления овощей [13].

Риск развития метаболического синдрома повышен на 41% у лиц, которые спят менее 6 ч за ночь [14], и на 50% у тех, кто спит менее 5 ч [15]. Кроме того, если вследствие нарушения сна возникают и сохраняются метаболические изменения, то это может способствовать возникновению или ухудшению течения сахарного диабета 2-го типа (СД2). Сон менее 5 ч в 2 раза повышает риск заболеть ожирением и СД2. Так, в одном из исследований было показано, что недостаточный сон (4 ч за ночь) в течение 4-х ночей уменьшает чувствительность жировой ткани к инсулину на 30%, а общую чувствительность к инсулину – на 16% [16].

Продолжительность сна снижается и при инсомнии. Инсомния является расстройством сна, при котором трудно заснуть или проспать всю ночь без пробуждений. Люди, страдающие этим нарушением сна, имеют один или несколько из следующих симптомов: трудности с засыпанием, пробуждения в ночное время и проблемы с повторным засыпанием, пробуждения слишком рано утром, чувство усталости после пробуждения.

Первичная инсомния означает, что человек испытывает проблемы со сном, которые непосредственно не связаны с каким-либо другим недугом. При вторичной инсомнии причинами ее могут быть какое-либо заболевание, болевой синдром, прием медикаментов или алкоголя, что само по себе может вести к нарушениям метаболизма.

Проблемы с засыпанием и поддержанием сна, а также потребность в дневном сне ассоциированы с уменьшением потребления белка и клетчатки в рационе. Качество сна также влияет на риск возникновения СД2. Доказано, что бессонница ассоциирована с повышенным риском развития СД2. В систематическом обзоре показано, что при трудностях с засыпанием риск СД2 возрастает на 57% (относительный риск (ОР) – 1,57; 1,25–1,97, $p<0,0001$), а при затруднениях в поддержании сна – на 84% (ОР – 1,84; 1,39–2,43, $p<0,0001$) [17].

К метаболическим расстройствам ведет как недостаток сна, так и его избыток. Риск нарушений обмена веществ повышается и у лиц, которые спят более 9 ч. Возможно, это связано с наличием патологии сна, например, нарушение дыхания во сне, которое нарушает структуру сна, ведет к частым пробуждениям и увеличивает потребность во сне.

У больных, страдающих таким расстройством сна, как нарколепсия, когда отмечается чрезмерная дневная сонливость из-за потери нейронов, продуцирующих гипокретин, также выявляется тенденция к повышению ИМТ и увеличению риска ожирения [18].

Были выполнены систематический обзор и метаанализ, которые подтвердили, что на основании как количества, так и качества сна можно предсказать риск развития СД2. В данный метаанализ было включено 107 756 участников из 10 исследований с 3586 случаями заболевания СД2. Показано, что короткая продолжительность сна ($\leq 5-6$ ч/ночь) ведет к увеличению ОР развития СД2 на 28% (ОР – 1,28 95% ДИ 1,03–1,60, $p = 0,024$). Наряду с этим и при увеличении продолжительности сна более 8–9 ч за ночь риск возрастает на 52% (ОР – 1,48 (1,13–1,96, $p=0,005$)) [17].

Биологические часы организма и циркадные ритмы

Процессы обмена веществ регулируются через внутренние биологические часы, которые представляют собой определенные группы молекул в клетках, распределенных по всему организму. Центр, который координирует их работу, расположен в супрахиазмальных ядрах гипоталамуса.

Биологические часы управляют циркадными (суточными) ритмами, которые представляют собой физические, психические и поведенческие изменения организма, подчинены 24-часовому циклу и регулируются интенсивностью освещения. Они встречаются у большинства живых существ, в т. ч. у животных, растений и многих микроорганизмов. Суточные ритмы могут влиять на циклы сна и бодрствования, высвобождение гормонов, температуру тела и другие важные функции организма. Доказано, что многие гормоны, участвующие в метаболизме, такие как инсулин, глюкагон, адипонектин, кортикостерон, лептин и грелин, подвержены циркадным колебаниям. Уровень кортизола снижается до минимума в первой половине ночного сна и начинает медленно возрастать во второй, достигая максимума перед пробуждением. Гормон роста достигает пика в первой половине сна. Секретия тиреотропного гормона увеличивается во время ночного сна, в то время как секретия трийодтиронина и тироксина снижается.

Нарушения циркадных ритмов могут быть связаны с различными расстройствами сна, такими как бессонница, депрессия, некоторые психические заболевания. Смещение циркадных ритмов изменяет нейроэндокринную физиологию с потенциальными негативными последствиями для здоровья, такими как ожирение, нарушение толерант-

ности к глюкозе, снижение чувствительности к инсулину и СД2 [19, 20].

Избыток света в вечерние и ночные часы ведет к десинхронозу — нарушению суточного биоритма, характеризуемому расстройством сна, снижением работоспособности и целым комплексом других патологических изменений. В исследовании 100 тыс. женщин, проведенном в Великобритании, было обнаружено, что вес и окружность талии были больше у женщин, которые спали в более освещенной комнате. В группе риска развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний находятся лица, работающие в ночные смены.

Следует рекомендовать исключить поздний ужин, т. к. прием пищи поздним вечером и в ночные часы приводит к нарушению цикла сна/бодрствования и ведет к ожирению. Одним из нарушений сна, характеризующихся расстройством ритма сна и приема пищи, является синдром ночного питания. Такие больные употребляют не менее 25% суточной калорийности рациона после вечернего приема пищи и/или ночного пробуждения. Данные эпизоды возникают 2 и более раз в неделю в течение как минимум 3 мес. При этом отмечается снижение потребления калорий в утреннее время [21].

Люди, работающие в ночные смены, склонны потреблять большее количество калорий в ночное время [22], соответственно, имеют более высокие риски развития ожирения. Результаты некоторых эпидемиологических исследований также показывают, что сменная работа связана с ожирением [23] и СД2 [24]. Метаболический эффект потребляемых калорий зависит от времени приема пищи. Прием пищи в дневное время сопровождается большим расходом калорий, в то время как в ночной период все механизмы настроены на сохранение энергии. Механизмы, посредством которых нарушается обмен веществ, могут быть связаны с гормональными изменениями, повышением симпатической активности, приводящими к повышению инсулинорезистентности и ухудшению функции β -клеток, а также, возможно, с изменением профиля мелатонина, который может ингибировать опосредованную глюкозой секрецию инсулина [25].

Нарушения дыхания во сне и метаболизм

Нарушением дыхания во сне, или апноэ сна, называют повторяющиеся паузы (остановки) в дыхании (>10 с) во время сна. В результате эпизодов апноэ насыщение артериальной крови кислородом снижается, и возникает гипоксия. Диагноз и степень тяжести апноэ сна определяют по индексу апноэ/гипопноэ (ИАГ), который рассчитывается исходя из количества эпизодов апноэ/гипопноэ за час. Диагноз апноэ сна может быть установлен при ИАГ более 5 соб./ч. Различают несколько степеней тяжести апноэ сна: легкая степень — при $5 \text{ соб./ч} < \text{ИАГ} < 15 \text{ соб./ч}$, среднетяжелая — $15 \leq \text{ИАГ} < 30 \text{ соб./ч}$, тяжелая $\text{ИАГ} \geq 30 \text{ соб./ч}$. Апноэ сна нарушает структуру сна, увеличивается продолжительность поверхностного сна, снижается продолжительность глубокого (медленноволнового) сна и быстрого REM-сна.

Паузы в дыхании могут возникать вследствие спадания тканей глоточного отдела дыхательных путей при вдохе, это нарушение носит название «синдром обструктивного апноэ сна». Основными его причинами являются снижение тонуса гладкой мускулатуры верхних дыхательных путей и повышение сопротивления потоку воздуха. Другой причиной нарушений дыхания во сне могут быть изменения в механизмах центральной регуляции дыхания, вызванные

заболеваниями сердечно-сосудистой системы или головного мозга. В этом случае возникает центральное апноэ сна. Распространенность апноэ сна достаточно велика и, по данным Висконсинского исследования, в возрастной группе от 30 до 60 лет составляет 24% у мужчин и 9% у женщин, при этом среднетяжелая и тяжелая формы апноэ сна (ИАГ >15 соб./ч) выявлены у 4% женщин и 9% мужчин. Нарушение дыхания во сне чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Соотношение мужчин к женщинам оценивается примерно 2:1 в общей популяции, распространенность храпа также выше у мужчин. Возможные объяснения включают действие тестостерона на мышцы дыхательных путей, половые различия в распределении жира в организме и различия в глоточной анатомии. У женщин в постменопаузе риск нарушения дыхания во сне возрастает.

Фрагментация сна и гипоксия, возникающие в результате нарушения дыхания во сне, способствуют развитию различных неблагоприятных состояний (рис. 2), в т. ч. инсулинорезистентности — основного патогенетического звена развития метаболического синдрома. Часто возникающие пробуждения ассоциированы с активацией ГА оси и повышением секреции кортизола [26], что может способствовать набору веса.

Апноэ сна может провоцировать повышение артериального давления и аритмию. Поэтому при артериальной гипертензии (особенно плохо поддающейся гипотензивной терапии) и аритмии следует пройти обследование для исключения апноэ сна.

Более 80% лиц с нарушениями дыхания во сне храпят. Храп возникает, когда нормальные физиологические изменения глоточной механики во время сна (падение тонуса мышц) накладываются на изменения в глотке, имеющие место и во время бодрствования. Основная значимость храпа заключается в том, что он является признаком синдрома обструктивного апноэ сна.

На возникновение апноэ сна влияют:

- лишний вес (окружность талии: у мужчин > 94 см, у женщин > 80 см, окружность шеи: 43 см и более у мужчин и 40 см и более у женщин);
- старение;
- особенности строения лицевого скелета (например, маленькая нижняя челюсть);
- мужской пол и менопауза у женщин;
- наличие подобного заболевания у родственников;
- наличие эндокринных заболеваний (гипотиреоз, акромегалия, СД2);
- прием ряда медикаментов и частое употребление алкоголя.

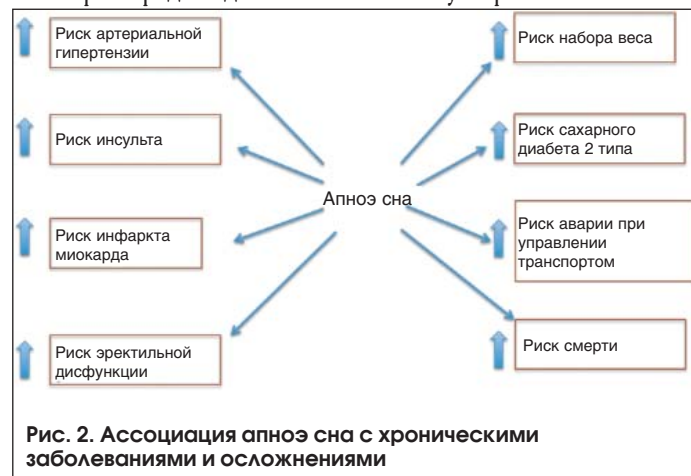


Рис. 2. Ассоциация апноэ сна с хроническими заболеваниями и осложнениями

В исследованиях выявлено влияние апноэ сна на развитие инсулинорезистентности, дисфункции β -клеток поджелудочной железы и СД2, которое может осуществляться посредством прерывистой гипоксии и фрагментации сна. В результате гипоксии и фрагментации сна происходят изменение активности ГГА оси с повышением секреции кортизола, активация симпатической нервной системы с увеличением уровня катехоламинов, активация воспалительного пути с повышением факторов воспаления (IL6, FNO α), а также изменение адипокинового профиля и развитие оксидативного стресса [27]. Однозначного ответа на вопрос о том, может ли апноэ сна служить причиной возникновения СД2, пока нет, но результаты исследований свидетельствуют о том, что степень тяжести апноэ сна коррелирует с риском развития СД2 и ухудшением гликемического контроля при уже имеющемся СД2 [28].

Адекватное лечение апноэ сна может улучшить метаболические процессы, в т. ч. регуляцию гликемии. Так, у больных без СД с недавно диагностированным апноэ сна при использовании режима искусственной вентиляции легких посредством постоянного положительного давления (CPAP (Constant Positive Airway Pressure)-терапия) в течение 4 и более ночей в неделю в течение 6 мес. отмечалось снижение уровня гликированного гемоглобина [29].

Синдром беспокойных ног (СБН)

СБН, известный также как болезнь Уиллиса – Экбома, представляет собой хроническое нейросенсомоторное заболевание, характеризующееся постоянной сменой положения ног, ассоциированное с жжением, покалыванием, дрожью в ногах. Эти явления нарушают сон. По статистике, им страдает от 5 до 10% взрослых, а в пожилом возрасте частота увеличивается до 15%. У больных с артериальной гипертензией (АГ) и АГ + СД2 СБН встречается чаще – в 30% случаев [30]. Дефицит железа, болезнь Паркинсона, почечная недостаточность ассоциированы с СБН.

В ряде случаев не удается установить причину СБН. Может играть роль генетическая предрасположенность, т. к. почти у половины людей с этим нарушением один из членов семьи также имел СБН.

СБН часто встречается у больных СД [31]. При этом нет однозначных данных, влияя ли это нарушение сна на метаболические процессы в том случае, если СД нет, а также улучшает ли показатели гликемии лечение СБН у больных СД. У людей с легкой и умеренной степенью выраженности СБН изменение образа жизни (начало регулярных физических упражнений, режим сна, уменьшение использования кофеина, алкоголя и табака) может быть полезным. Лечение заболеваний, связанных с СБН, может облегчить состояние.

Заключение

Таким образом, сон неразрывно связан с различными гормональными и метаболическими процессами в организме и имеет большое значение для поддержания метаболического гомеостаза. Депривация сна, его расстройства, смещение циркадных ритмов могут иметь глубокие метаболические и сердечно-сосудистые последствия вследствие чрезмерной симпатической стимуляции, гормонального дисбаланса и субклинического воспаления. Следовательно, врачам необходимо внимательно относиться к качеству и количеству сна пациентов, т. к. своевременная коррекция заболеваний сна может значительно снизить риски метаболических расстройств и их осложнений.

Литература

- Weitzman E.D., Zimmerman J.C., Czeisler C.A. Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal man // *J Clin Endocrinol Metab.* 1983. Vol. 56. P. 352.
- Holl R.W., Hartman M.L., Veldhuis J.D. et al. Thirty-second sampling of plasma growth hormone in man: correlation with sleep stages // *J Clin Endocrinol Metab.* 1991. Vol. 72(4). P. 854–861.
- Van Cauter E., Leproult R., Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men // *JAMA.* 2000. Vol. 284(7): P. 861–868.
- Rao M.N., Blackwell T., Redline S. et al. Association between sleep architecture and measures of body composition // *Sleep.* 2009. Vol. 32. P. 483–490.
- Van Cauter E., Kerkhofs M., Caufriez A. et al. A quantitative estimation of growth hormone secretion in normal man: reproducibility and relation to sleep and time of day // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1992. Vol. 74(6). P. 1441–1450.
- St-Onge M.P. The role of sleep duration in the regulation of energy balance: effects on energy intakes and expenditure // *J Clin Sleep Med.* 2013. Vol. 9(1). P. 73–80.
- Patel R., Blackwell T., Blackwell T. The association between sleep duration and obesity in older adults // *International Journal of Obesity.* 2008 Vol.3 2(12). P. 1825–1834.
- Spiegel K., Leproult R., Hermite-Bal riaux M. L. et al. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2004. Vol. 89(11). P. 5762–5771.
- Vgontzas A.N., Zoumakis E., Bixler E.O. et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2004. Vol. 89(5). P. 2119–2126.
- Meier-Ewert H.K., Ridker P.M., Rifai N. et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk // *Journal of the American College of Cardiology.* 2004. Vol. 43 (4). P. 678–683.
- Nedeltcheva A.V., Kilkus J.M., Imperial J. et al. Insufficient sleep undermines dietary efforts to reduce adiposity. // *Ann. Intern. Med.* 2010. Vol. 153. P. 435–441.
- St-Onge M.P., Roberts A.L., Chen J. et al. Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals // *Am J Clin Nutr.* 2011. Vol. 94(2). P. 410–416.
- Imaki M., Hatanaka Y., Ogawa Y. et al. An epidemiological study on relationship between the hours of sleep and life style factors in Japanese factory workers // *J Physiol Anthropol Appl Human Sci.* 2002. Vol. 21(2). P. 115–120.
- Kim J.Y., Yadav D., Ahn S.V. et al. A prospective study of total sleep duration and incident metabolic syndrome: the ARIRANG study // *Sleep Med.* 2015. Vol. 16(12). P. 1511–1515.
- Iftikhar I.H., Donley M.A., Mindel J. Sleep Duration and Metabolic Syndrome. An Updated Dose-Risk Metaanalysis // *Ann Am Thorac Soc.* 2015. Vol. 2(9). P. 1364–1372.
- Broussard J.L., Ehrmann D.A., Van Cauter E. et al. Impaired insulin signaling in human adipocytes after experimental sleep restriction: a randomized, crossover study // *Ann Intern Med.* 2012. Vol. 157(8). P. 549–557.
- Cappuccio F.P., D'Elia L., Strazzullo P., Miller M.A. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. P. 414–420.
- Kok S.W. et al. Hypocretin deficiency in narcoleptic humans is associated with abdominal obesity // *Obes Res.* 2003. Vol. 11(9). P. 1147–1154.
- Leproult R., Holmback U., Van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss // *Diabetes.* 2014. Vol. 63. P. 1860–1869.
- Scheer F.A., Hilton M.F., Mantzoros C.S., Shea S.A. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009. Vol. 106(11). P. 4453–4458.
- Allison K.C., Lundgren J.D., O'Reardon J.P. et al. Proposed diagnostic criteria for night eating syndrome // *Int J Eat Disord.* 2010. Vol. 43(3). P. 241–247.
- Lowden A., Moreno C., Holmback U. et al. Eating and shift work - effects on habits, metabolism and performance // *Scand J Work Environ Health.* 2010. Vol. 36(2). P. 150–162.
- Ishizaki M., Morikawa Y., Nakagawa H. et al. The influence of work characteristics on body mass index and waist to hip ratio in Japanese employees // *Ind Health.* 2004. Vol. 42(1). P. 41–49.
- Guo Y., Liu Y., Huang X. et al. The effects of shift work on sleeping quality, hypertension and diabetes in retired workers // *PLoS One.* 2013. Vol. 8(8). P. 1–6.
- Lyssenko V.C. Nagorny L.F. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion // *Nature Genetics.* 2009. Vol. 41(1). P. 82–88.
- Sp th-Schwalbe E., Gofferje M., Kern W. et al. Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns // *Biol Psychiatry.* 1991. Vol. 29. P. 575–584.
- Rajan P., Greenberg H. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes mellitus // *Nature and Science of Sleep.* 2015. Vol. 7. P. 113–125.
- Kent B.D., Grote L., Ryan S. et al. ESADA collaborators. Diabetes mellitus prevalence and control in sleep-disordered breathing: the European Sleep Apnea Cohort (ESA-DA) study // *Chest.* 2014. Vol. 146(4). P. 982–990.
- Steiroopoulos P., Papanas N., Nena E. et al. Markers of glycemic control and insulin resistance in non-diabetic patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome: does adherence to CPAP treatment improve glycemic control? // *Sleep Med.* 2009. Vol. 10(8). P. 887–891.
- Sabic A., Sinanovic O., Sabic D., Galic G. Restless Legs Syndrome in Patients with Hypertension and Diabetes Mellitus // *Med Arch.* 2016. Vol. 70(2). P. 116–118.
- Rizzi M., Barrella M., Kotzialis G.D., Bevilacqua M. Periodic Limbic Movement Disorder during Sleep as Diabetes-Related Syndrome? A Polysomnographic Study // *ISRN Endocrinology.* 2011. P. 1–5.

Остеопороз. Гендерные особенности профилактики и лечения

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

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

РЕЗЮМЕ

Остеопороз и связанные с ним переломы представляют собой серьезную проблему здравоохранения во всем мире и являются существенной причиной инвалидизации и смертности. Наибольшее внимание в силу высокой распространенности уделяют остеопорозу у пожилых женщин. Между тем эта проблема актуальна и у пожилых мужчин. Течение остеопороза у мужчин имеет ряд особенностей, которые необходимо учитывать при диагностике и выборе терапии. Гипогонадизм, курение сигарет, злоупотребление алкоголем, а также ряд заболеваний, требующих лечения кортикостероидами, являются основными факторами риска развития остеопороза у мужчин. Важным фактором является недостаток витамина D, распространенность которого составляет более 70% у мужчин старших возрастных групп. Определенные особенности имеет и выбор фармакотерапии у мужчин с диагнозом «остеопороз» или высоким 10-летним абсолютным риском перелома (FRAX). Большинство доказательств, связанных с лечением остеопороза у мужчин, основаны на исследованиях, в которых участвовали преимущественно женщины, что делает необходимым проведение дальнейших исследований среди мужчин для оптимизации их лечения. Следует отметить, что терапия альфакальцидолом обладает одинаковой эффективностью, подтвержденной в клинических исследованиях, как у мужчин, так и у женщин и имеет преимущества перед лечением нативными формами витамина D.

Ключевые слова: остеопороз, гиповитаминоз D, мужской пол, тестостерон, эргокальциферол, холекальциферол, кальцитриол, альфакальцидол.
Для цитирования: Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Остеопороз. Гендерные особенности профилактики и лечения // PMJ. 2017. № 22. С. 1646–1650.

ABSTRACT

Osteoporosis. Gender features of prevention and treatment

Babenko A.Yu., Laevskaya M.Yu.

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

Osteoporosis and related fractures are the major public health problem worldwide and the often cause of disability and mortality. Due to its high prevalence, the greatest attention is given to osteoporosis in elderly women. Meanwhile, this problem is also relevant for the elderly men. The course of osteoporosis in men has a number of characteristics, which must be taken into account in the diagnosis and choice of therapy. Hypogonadism, cigarette smoking, alcohol abuse, and a number of diseases requiring corticosteroid treatment are the main risk factors for osteoporosis in men. An important factor is vitamin D deficiency, which is observed in more than 70% of elderly men. There are some features of pharmacotherapy choice for men with a diagnosis of osteoporosis or a high 10-year absolute risk of fracture (FRAX). Most evidences for the treatment of osteoporosis in men are based on studies in which women predominantly participate, which makes further research on the therapy of men necessary to optimize their treatment. It should be noted that alfacalcidol therapy has the same efficacy, confirmed in clinical studies both in men and women and has advantages over treatment with native forms of vitamin D.

Key words: osteoporosis, hypovitaminosis D, male sex, testosterone, ergocalciferol, cholecalciferol, calcitriol, alfacalcidol.

For citation: Babenko A.Yu., Laevskaya M.Yu. Osteoporosis. Gender features of prevention and treatment // RMJ. 2017. № 22. P. 1646–1650.

Введение

Остеопороз представляет собой системное заболевание, при котором уменьшается количество костной массы и происходят изменения микроархитектоники костной ткани, что приводит к повышению риска переломов и хрупкости костей [1].

Распространенность болезни составляет 200 млн человек в мире. По данным эпидемиологических исследований, в США примерно 50% людей старше 50 лет имеют риск остеопоротических переломов [2]. В России среди лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявляется у 34% женщин и 27% мужчин, а частота остеопении составляет 43% и 44% соответственно. Частота остеопороза постепенно увеличивается с возрастом. В России остеопорозом страдают около 14 млн человек, еще 20 млн людей имеют снижение минеральной плотности кости (МПК), соответствующее остеопении [3]. С учетом увеличения продолжительности жизни в ближайшие годы предполагается рост

числа случаев низкотравматических переломов. Прогнозируется, что к 2035 г. у мужчин число случаев перелома проксимального отдела бедренной кости вырастет на 36%, у женщин – на 43% [4]. Остеопороз и связанные с ним переломы во всем мире представляют собой серьезную проблему здравоохранения с удручающими последствиями, приводящими к повышенному уровню смертности и инвалидизации.

Остеопороз обычно рассматривается как женская проблема, т. к. частота развития остеопоротических переломов у женщин более чем в 2 раза выше, чем у мужчин. Это связано с сексуальным диморфизмом в формировании кости и костном обмене. В период полового созревания у мужчин формируется большей объем кости, чем у женщин, из-за увеличенного периостального формирования [5]. В исследовании Руссо было показано, что скорость эндоостальной резорбции и периостального остеогенеза различается у мужчин и женщин [6]. У мужчин скорость кост-

ного обмена выше, но суммарная потеря костной массы меньше, чем у женщин, вследствие более выраженного анаболического действия тестостерона. У женщин эстрогены подавляют периостальный остеогенез и стимулируют эндокортикальное формирование, что приводит к формированию более узкой костномозговой полости и меньшему диаметру кости. Эстрогены также стимулируют более раннее закрытие эпифизарных зон роста у женщин. В итоге к концу полового созревания мужчины имеют большие длину кости, внешний и внутренний диаметр, объем коркового вещества и массу [7, 8]. Еще одной значимой особенностью является наличие у мужчин более мощного мышечного каркаса, что также обусловлено анаболическими эффектами тестостерона. С возрастом потеря костной массы и темпы снижения МПК меньше у мужчин, чем у женщин, вследствие быстрого нарастания дефицита эстрогенов у женщин в период пери- и постменопаузы. Снижение же секреции тестостерона у мужчин старшего возраста происходит значительно медленнее, и быстрой потери костной массы не происходит. Как следствие, увеличение частоты остеопоротических переломов с возрастом у мужчин отсрочено на 5–7 лет по сравнению с женщинами [9]. Однако смертность от переломов примерно в 2 раза выше у мужчин, чем у женщин [10]. Перелом бедра увеличивает смертность на 10–20% в год, а пожизненный риск остеопоротического перелома у мужчин составляет 10–25%.

Несмотря на то, что остеопороз может поражать любую кость, в большинстве случаев вовлекаются бедренная кость, позвоночник и кости предплечья. Наиболее типичными переломами вследствие остеопороза считаются переломы проксимального отдела бедра, лучевой кости и тел позвонков, также распространены переломы других крупных костей скелета (таза, ребер, грудины, голени, плечевой кости и т. д.) [11].

Важной эпидемиологической особенностью мужского остеопороза является значительно более высокая, чем у женщин, частота вторичного остеопороза – 60%, среди причин которого важное место занимает гиповитаминоз D. В настоящее время недостаточность, а в большей степени дефицит витамина D представляют собой пандемию, которая затрагивает преобладающую часть общей популяции. В популяции пожилых мужчин, по данным проведенного в США исследования MrOS, недостаток витамина D (уровень 25(OH)D ниже 30 нг/мл) имели 71,1% обследованных, дефицит (уровень 25(OH)D ниже 20 нг/мл) – 25,7%, у 2,9% обследованных зарегистрированы уровни ниже 10 нг/мл [12], и недостаток нарастал по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ) и возраста. Важно отметить, что у пожилых людей при наличии остеопоротического перелома распространенность гиповитаминоза D может достигать 100% [13]. В упомянутом исследовании MrOS более высокий уровень 25(OH)D был связан с более высокой МПК, более медленной ее потерей и более низким риском перелома бедра.

Из других причин вторичного остеопороза, высокоактуальных у мужчин, следует назвать лечение глюкокортикоидами, текущее курение, потребление алкоголя (3 или более доз в день), ревматоидный артрит, гипогонадизм, иммобилизацию, трансплантацию органов, сахарный диабет 1-го типа, тиреотоксикоз, заболевания желудочно-кишечного тракта с синдромом мальабсорбции, хроническую патологию печени, хронические обструктивные болезни легких.

Также важно помнить про повышение риска заболевания на фоне длительной терапии антикоагулянтами, ингибиторами ароматазы, антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона и ряда химиотерапевтических агентов.

До развития низкотравматического перелома остеопороз обычно не имеет клинических проявлений. Таким образом, первым этапом в диагностике остеопороза является возможность раннего выявления риска этого заболевания [14].

Алгоритм FRAX (fracture risk assessment tool) объединяет основные факторы риска и позволяет оценить индивидуальную 10-летнюю вероятность низкотравматического перелома [15, 16].

FRAX одобрен Всемирной организацией здравоохранения для оценки риска переломов и выбора лечебной тактики. Скрининг для выявления групп с высокой вероятностью переломов рекомендован всем женщинам в постменопаузе и мужчинам старше 50 лет, но не используется у людей более молодого возраста, включая детей. Все мужчины, начавшие терапию андрогенной депривации, должны оценивать риск переломов [17]. Порог терапевтического вмешательства в разных странах различен. Он может зависеть от различных причин, в частности, от финансирования здравоохранения.

Диагностика

Диагностика остеопороза опирается на количественную оценку МПК, обычно с помощью центральной двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Установить диагноз остеопороза и начать лечение можно при снижении МПК на 2,5 и более стандартных отклонений (SD) по T-критерию. Тяжелым считают остеопороз при наличии 1 или более переломов [15]. Еще одной важной особенностью мужского остеопороза является тот факт, что если у женщин переломы развиваются в подавляющем большинстве случаев при T-2,5 и ниже, то у мужчин переломы развиваются при чуть сниженной и даже нормальной плотности кости [18]. Это привело к тому, что в ряде международных рекомендаций предлагается использовать у мужчин критерии диагноза остеопороза иные, чем у женщин [1, 19].

Диапазон дальнейшей диагностики будет зависеть от тяжести заболевания, возраста на момент установки диагноза и наличия или отсутствия переломов. С учетом высокой частоты вторичного остеопороза у мужчин в первую очередь обследовать у них в обязательном порядке входят тесты, позволяющие выявить вторичные причины. К ним относятся уровень общего тестостерона, содержание кальция и фосфора в крови и суточной моче, уровень креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уровни щелочной фосфатазы, альбумина, трансаминаз, 25-гидроксивитамина D, 1-25 гидроксивитамина D [20].

Необходимо исключить болезни, которые имитируют остеопороз (например, остеомалация, миелома), определить причину остеопороза и факторы, способствующие его развитию, оценить риск последующих переломов и выбрать наиболее подходящую форму лечения.

Процедуры, предложенные при исследовании остеопороза (NOGG 2017: клиническое руководство по профилактике и лечению остеопороза)

Рутинные методы:

- сбор анамнеза и физикальное обследование;
- клинический анализ крови, СОЭ или С-реактивный белок, уровни сывороточного кальция, альбумина,

креатинина, фосфата, щелочной фосфатазы и транс-аминаз;

- тесты функции щитовидной железы;
- денситометрия костей (DXA).

Другие процедуры, если показаны:

- боковые рентгенограммы поясничного и грудного отделов позвоночника или на основе DXA боковых позвоночных изображений;
- иммуноэлектрофорез сывороточного белка и белка Бенс-Джонса;
- уровень 25-гидроксивитамина D;
- уровень плазменного паратиреоидного гормона;
- уровень тестостерона сыворотки, глобулина, связывающего половые гормоны, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона;
- уровень пролактина в сыворотке;
- уровень свободного кортизола в суточной моче или ночной тест с дексаметазоном;
- антитела к эндомиоциальной и/или тканевой трансаминазе;
- скинтиграфия костей;
- маркеры костного обмена (костно-специфическая щелочная фосфатаза, остеокальцин, N-концевой проколлаген 1 типа (P1NP), пиридинолин и дезоксипиридинолин, C- и N-концевые телопептиды коллагена 1 типа (CTX, NTX));
- кальциурия.

Другие исследования, например, биопсия кости и генетическое тестирование для выявления несовершенства остеогенеза, проводятся в специализированных центрах.

Лечение

Цель лечения при остеопорозе – предотвратить переломы во всех случаях у тех, кто еще не пострадал, и снизить риск переломов у пациентов с остеопорозом. Комплексная профилактика переломов должна охватывать всех мужчин в возрасте старше 55 лет и быть основана на информации о рисках и воздействии на них, изменениях образа жизни и питания и, насколько это возможно, устранении факторов риска перелома и предотвращении падений.

Мужчины с высоким риском остеопороза должны иметь физическую активность по 30–40 мин 3–4 раза в неделю, исключить курение и ограничить потребление алкоголя, если оно превышает 3 ед. в день.

Фармакотерапия остеопороза должна быть рекомендована всем мужчинам и женщинам с диагнозом «osteoporosis» или высоким 10-летним абсолютным риском перелома (FRAX). Исследований по лечению остеопороза у мужчин гораздо меньше по сравнению с таковыми у женщин. Не все лекарства, зарегистрированные для лечения постменопаузального остеопороза, были зарегистрированы для лечения остеопороза у мужчин, многие препараты не были проверены в клинических испытаниях на мужской популяции [21].

Препараты, зарегистрированные на сегодняшний день для лечения остеопороза у мужчин, можно условно разделить на антирезорбтивные (бисфосфонаты, деносумаб), которые воздействуют на остеокласт и подавляют преимущественно костную резорбцию, и анаболические (терипаратид), которые усиливают костеобразование, воздействуя на остеобласт. Обращает на себя внимание тот факт, что активные метаболиты витамина D (Альфакальцидол)

обладают двойным эффектом, обеспечивая как антирезорбтивное действие, так и стимуляцию остеогенеза. Таким же эффектом обладает стронция ранелат однако полученные в последние годы данные о проблемах безопасности его использования при ишемической болезни сердца ограничили его применение, особенно у мужчин.

Витамин D и кальций

Применение кальция и витамина D является основой как профилактики, так и фармакотерапии остеопоротических переломов. Следует подчеркнуть, что, помимо прямого влияния на метаболизм костей, витамин D оказывает сильное благоприятное влияние на мышечную силу и функцию и, следовательно, снижает риск падения [23]. Уменьшение продукции D-гормона ведет к нарушению нормального функционирования нервно-мышечного аппарата, т. к. проведение импульсов с двигательных нервов на поперечно-полосатую мускулатуру и сократимость последней являются кальцийзависимыми процессами. Рецепторы к D-гормону или VDR-рецепторы присутствуют в мембране мышечных клеток, где они регулируют транспорт кальция и фосфата, а также в ядре клеток, где они участвуют в производстве энергии для сокращения мышцы [24].

Рекомендуется, чтобы мужчины с остеопорозом или высоким риском остеопороза ежедневно потребляли 1000–1200 мг кальция, в идеале с пищей, с дополнением препаратами кальция, если пищевого кальция недостаточно. В то же время восполнить необходимое количество витамина D, увеличив его потребление с пищей, крайне сложно, поэтому мужчины с низким уровнем витамина D [<30 нг/мл (75 nmol/l)] должны получать дополнительно витамин D в дозе, достаточной для достижения уровня 25(OH)D выше 30 нг/мл [20]. Накоплены доказательства, что потребление витамина D в дозе ≥ 800 IU (20 μ g) у мужчин старше 50 лет с высоким риском позволяет снизить не только риск переломов, но и риск падений [23, 25].

Препараты витамина D разделяют на две группы: нативные (D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол)) и активные формы витамина D₃ и его аналоги (кальцитриол, альфакальцидол (Альфа Д₃-Тева®) и др.) [26].

Холекальциферол и эргокальциферол биологически инертны и нуждаются в гидроксилировании в печени и почках для превращения в D-гормон (1,25(OH)₂D). Первый этап гидроксилирования происходит в печени и превращает витамин D в 25-гидроксивитамин D [25(OH)D], также известный, как кальцидиол. Второй этап гидроксилирования происходит преимущественно в почках (с участием фермента CYP27B1 – 1 α -гидроксилазы), и его результатом является синтез физиологически активного D-гормона, 1,25-дигидроксивитамина D [1,25(OH)₂D] [27]. Уровни кальцитриола в крови определяются большей частью активностью CYP27B1 в почках, находящейся под контролем паратиреоидного гормона (ПТГ). Активность CYP27B1-1 α -гидроксилазы в почках может снижаться при различных патологиях ЖКТ, печени, поджелудочной железы, почек – хронической почечной недостаточности (ХПН), что соответственно, приводит к снижению интенсивности метаболизма препаратов нативного витамина D, а также на фоне приема, например, противосудорожных и других лекарственных средств, усиливающих метаболизм 25(OH)D до неактивных производных.

Альфакальцидол (препарат Альфа-Д₃ Тева®) представляет собой синтетический активный метаболит витамина

D₃. Его преимущество состоит в том, что для превращения в D-гормон он не нуждается в этапе гидроксилирования в почечной ткани [28]. В связи с этим при остеопорозе абсолютными показаниями к применению альфакальцидола (препарат Альфа-Д₃-Тева®) является наличие терминальной ХПН, гипопаратиреоза, псевдогипопаратиреоза, выраженной гипокальциемии.

Относительными показаниями при остеопорозе являются хроническая болезнь почек (ХБП) с СКФ менее 60 мл/мин, возраст старше 65 лет, высокий риск падений у пожилых пациентов, прием препаратов, нарушающих метаболизм витамина D, в комбинированной терапии остеопороза, если предшествующее лечение антирезорбтивным препаратом в сочетании с нативными формами витамина D не было достаточно эффективным [13].

Уровень D-гормона — кальцитриола может снижаться уже на ранних стадиях ХБП. По мере прогрессирования заболевания увеличивается задержка фосфатов, и гиперфосфатемия становится постоянной. Высокая концентрация фосфатов стимулирует синтез паратгормона. Кроме того, она подавляет активность почечной 1 α-гидроксилазы. Прогрессирование нефросклероза также усугубляет дефицит этого фермента. Это приводит к уменьшению синтеза кальцитриола, гипокальциемии и нарастанию секреции паратгормона. Таким образом, большинству больных со сниженной функцией почек показана терапия активными метаболитами витамина D₃ (препарат Альфа-Д₃-Тева®) с целью коррекции фосфорно-кальциевого обмена при развитии остеодистрофий при ХПН.

К основным биологическим и клиническим эффектам альфакальцидола относятся: усиление абсорбции кальция в кишечнике; подавление гиперсекреции паратиреоидного гормона паращитовидными железами и уменьшение благодаря этому костной резорбции; стимуляция костного ремоделирования и увеличение синтеза костного матрикса путем повышения дифференцировки остеобластов и их функциональной активности; улучшение качества кости; снижение риска падений в результате увеличения мышечной силы и способности удерживать равновесие [29].

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики этих препаратов определяют режим их дозирования и кратность назначения. Так, поскольку период полувыведения кальцитриола относительно короток, для поддержания стабильной терапевтической концентрации его следует назначать не менее 2–3 р./сут. Действие альфакальцидола (Альфа Д₃-Тева®) развивается медленнее, однако после однократного введения оно более продолжительно, что определяет его назначение в дозах 0,5–1 мкг в сутки для лечения остеопороза [13].

В ряде исследований активные метаболиты витамина D и их аналоги продемонстрировали большую эффективность по сравнению с нативным витамином D для снижения риска падений, особенно у пациентов со сниженной СКФ [30].

В исследованиях с применением альфакальцидола по сравнению с нативным витамином D выявлены статистически значимое увеличение МПК и уменьшение более чем в 2 раза частоты возникновения переломов позвонков [30, 31].

Альфа Д₃ Тева®

ЗАПУСТИТЕ ПРОЦЕСС ОМОЛОЖЕНИЯ* Костей и мышц уже сегодня

Важно понимать, что остеопороз — это заболевание, которое нужно лечить. Профилактического пополнения запасов витамина D уже явно недостаточно. Активный метаболит витамина D₃, содержащийся в лекарственном препарате Альфа Д₃-Тева®, способен бороться с остеопорозом¹ и снижать риск его последствий².



Реклама

Альфа Д₃-Тева® 0,25 мкг, 1 мкг, 0,5 мкг. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.
Торговое название: Альфа Д₃-Тева®. **Международное непатентованное название:** альфакальцидол¹. **Лекарственная форма:** капсулы². **Фармакотерапевтическая группа:** витамин – кальциевосфорного обмена регулятор¹. **Показания к применению:** заболевания, вызванные нарушением обмена кальция и фосфора вследствие недостаточного эндогенного синтеза 1,25-дигидрокси-витамина D³: Остеопороз (в т. ч. постменопаузальный, сенильный, стероидный)^{1,2}; остеодистрофия при хронической почечной недостаточности^{1,2}; гипопаратиреоз и псевдогипопаратиреоз^{1,2}; рахит и остеомаляция, связанные с недостаточностью плазмы или фосфора¹; гипофосфатемический витамин-D-резистентный рахит и остеомаляция¹; синдром Фанкони (недостаточный почечный захват с гиперкальциемией, низким рахитом и ацидозом)¹; почечный ацидоз¹. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к альфакальцидолу и другим компонентам препарата¹, в том числе к ароматизаторам; гиперкальциемия¹; гиперфосфатемия¹ (кроме гиперфосфатемии при гипопаратиреозе); гипермагниемия¹; гиперкальциемия¹; гипернатриемия¹; детский возраст до 3 лет¹; детский возраст до 12 лет¹; беременность и период грудного вскармливания¹; длительная иммобилизация¹; туберкулез легких (активная форма)¹. **Способ применения и дозы (Полная информация – см. инструкцию по применению):** Внутрь, рекомендуемую суточную дозу препарата можно принимать сразу за один прием, можно разделить дозу на 2 приема, терапия может продолжаться от 2-3 месяцев до 1 года и более, продолжительность лечения определяется врачом для каждого пациента индивидуально. Препарат принимают внутрь независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости, однократно в сутки; длительность курса лечения определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае и зависит от характера заболевания и эффективности терапии. **Побочное действие:** нервозность¹; диарея¹; боль в животе¹; тошнота¹; сухость во рту¹; ощущение дискомфорта в области локтей¹; запор¹; диарея¹; общая слабость¹; утомляемость¹; головная боль¹; головокружение¹; сонливость¹; тремор¹; мышечная слабость¹; мышечный зуд¹; умеренные боли в мышцах¹; кости¹; суставы¹; гиперкальциемия¹; гипернатриемия¹; повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови¹; витамин-D-зависимая токсичность¹; незначительное повышение гипотиреоидной высокой токсичности¹; усиливается с выраженными нарушениями функции почек (возможно развитие гиперфосфатемии)¹. **Срок годности:** 3 года¹. **Условия отпуска из аптеки:** по рецепту¹. **Регистрационный номер:** ЛСР-007813/10, П. № 012070/01.
АЛЬФА-Д₃-ТЕВА® 0,25 мкг, 1 мкг, 0,5 мкг ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ ИНФОРМИРОВАНИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, НЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ ДЕМОНСТРАЦИИ ПАЦИЕНТАМ.
¹Под омоложением костей и мышц понимается увеличение минерализации костной ткани и повышение ее упругости, а также стимуляция регенерации мышечных волокон, что восстанавливает утраченный мышечный тонус.
²Под остеопорозом остеопорозом понимаются падения и связанные с ними переломы. E. Schacht, F. Richey, J. Y. Reginster et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures – a comparative meta-analysis // Calcif Tissue Int. 2005. Vol. 76. pp. 176–186.
³ Под остеопорозом понимается остеопороз, характеризующийся падением и связанными с ними переломами. E. Schacht, F. Richey, J. Y. Reginster et al. The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures. J. Musculoskelet Neuronal Interact. 2005; 5(3): 272–284.
Альфа Д₃-Тева® (альфакальцидол), капсулы, имеет следующие формы выпуска: 0,25 мкг № 30 и № 60, 0,5 мкг № 30 и № 60, 1 мкг № 30. Рег. номер: ЛСР-007813/10, П. № 012070/01.
 Претензии направлять: ООО «Тева», Москва, ул. Вавилова, д. 35, тел.: (495) 644-22-34, факс: (495) 644-22-35/36.
АЛЬФА-Д₃-ТЕВА® 0,25 мкг, 1 мкг, 0,5 мкг



Таким образом, альфакальцидол (препарат Альфа-Д₃ Тева®) демонстрирует большую клиническую эффективность в лечении остеопороза по сравнению с нативными препаратами витамина D при одинаковом профиле безопасности. Следует отметить, что терапия альфакальцидолом обладает одинаковой эффективностью, подтвержденной в клинических исследованиях как у мужчин, так и у женщин.

Бисфосфонаты

Рекомендуется предлагать мужчинам с остеопорозом лечение бисфосфонатами с целью снижения риска переломов позвоночника. Несмотря на то, что доказательная база по этим препаратам конкретно у мужчин мала, доступные данные не предполагают наличия гендерных различий результатов лечения при аналогичных значениях МПК. Поэтому при наличии остеопороза мужчинам можно назначать алендронат, ризедронат или золендроновую кислоту, как и женщинам [2].

Деносумаб

Эффективность деносумаба – моноклонального антитела к лиганду рецептора ядерного фактора каппа-бета (RANKL), который является основным регулятором развития и активности остеокластов, при остеопорозе у мужчин была доказана в исследовании III фазы ADAMO. Он одобрен для лечения остеопороза у мужчин с повышенным риском переломов и для лечения потери костной массы с гормональной аблацией при раке предстательной железы при повышенном риске переломов. Вводится подкожно (60 мг) 1 раз в 6 мес. [32].

Терипаратид (рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон 1-34ПТГ)

Одобен для лечения остеопороза у мужчин с высоким риском перелома, остеопороза, связанного с системной глюкокортикоидной терапией с повышенным риском переломов. Кроме того, зарегистрирован для лечения тяжелого остеопороза у мужчин после многочисленных низкотравматических переломов, с множественными факторами риска переломов или неэффективной предшествующей терапией [33].

Ранелат стронция также значительно увеличивает МПК у мужчин с остеопорозом, в той же степени, что и у женщин, но статистически значимого снижения риска переломов доказано не было [34].

Тестостерон-заместительная терапия

Тестостерон увеличивает МПК у мужчин с низким уровнем этого гормона. Однако этот эффект отмечался только у пациентов с исходным уровнем тестостерона в сыворотке ниже 2,0 нг/мл (7,5 нмоль/л). Влияние такого лечения на риск переломов не было документировано [10].

Таким образом, проблема остеопороза у мужчин остается крайне актуальной. Врачам не стоит забывать о мужчинах, когда речь идет об остеопорозе. Его развитие привносит в жизнь пожилых мужчин проблемы, сопоставимые с таковыми при женском постменопаузальном остеопорозе. Также необходимо помнить о возможности возникновения остеопороза и у молодых мужчин, учитывая высокую частоту вторичного генеза. Отказ от вредных привычек, правильное питание и выполнение физических упражнений, а также достаточное потребление кальция, витамина D и своевременное начало меди-

каментозной терапии помогут мужчинам снизить заболеваемость остеопорозом и избежать его фатальных последствий. С учетом высочайшей частоты недостатка витамина D и его важной роли в поддержании здоровья кости своевременная профилактика гиповитаминоза D может существенно снизить риск развития остеопороза.

Литература

1. Cosman F., de Buer S.J., LeBoff M.S. et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis // Osteoporosis International. 2014. Vol. 25(10). P. 2359–2381.
2. Qaseem A., Forciea M.A., McLean R.M. et al. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians // Ann Intern Med. 2017. Vol. 166 (11). P. 818–839.
3. Лесняк О.М., Ершова О.Б. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии – 2010. Naturaprint. 2011 [Lesnjak O.M., Ershova O.B. Audit sostojanija problemy osteoporoz v stranah Vostochnoj Evropy i Central'noj Azii – 2010. Naturaprint. 2011 (in Russian)].
4. Lesnyak O., Ershova O., Belova K. et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model // Arch Osteoporos. 2012. Vol. 7(1-2). P. 67–73. doi:10.1007/s11657-012-0082-3.
5. Lambert J.K., Zaidi M., Mechanick J.I. Male osteoporosis: epidemiology and the pathogenesis of aging bones // Current Osteoporosis Reports. 2011. Vol. 9(4). P. 229–236.
6. Russo C.R., Lauretani F., Seeman E. et al. Structural adaptations to bone loss in aging men and women // Bone. 2006. Vol. 38 (1). P. 112–118.
7. Riggs B.L., Melton L.J., Robb R.A. et al. Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites // Journal of Bone and Mineral Research. 2004. Vol. 19(12). P. 1945–1954.
8. Golds G., Houdek D., Arnason T. Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone // Health International Journal of Endocrinology. 2017. Article ID 4602129.
9. Misiorowski J. Osteoporosis in men // Menopause Rev. 2017. Vol. 16(2). P. 70–73.
10. Kaufman J.M., Reginster J.-Y., Boonen S. Treatment of osteoporosis in men // Bone. 2013. Vol. 53. P. 134–144.
11. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии 20-21 века // Проблемы эндокринологии. 2011. Т. 57. С. 35–45 [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Belaja Zh.E., Rozhinskaja L.Ja. Osteoporoz – ot redkogo simptoma jendokrinnih boleznej do bezmolvnoj jepidemii 20-21 veka // Problemy Jendokrinologii. 2011. T. 57. S. 35–45 (in Russian)].
12. Orwoll E., Nielson C.M., Marshall L.M. et al. Vitamin D Deficiency in Older Men // J Clin Endocrinol Metab. 2009. Vol. 94(4). P. 1214–1222.
13. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации: дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика / под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М., 2015. 75 с. [Pigarova E.A., Rozhinskaja L.Ja., Belaja Zh.E. i dr. Klinicheskie rekomendacii: deficit vitamina D u vzroslyh: diagnostika, lechenie i profilaktika // pod red. Dedova I.I., Mel'nichenko G.A. M., 2015. 75 s. (in Russian)].
14. Kanis J.A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk // Lancet. 2002. Vol. 359. P. 1929–1936.
15. Kanis J.A. on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report // WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK. 2008. Printed by the University of Sheffield.
16. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. FRAX® and the assessment of fracture probability in men and women from the UK // Osteoporos Int. 2008. Vol. 19. P. 385–397.
17. Compston J., Cooper A., Cooper C. et al. The National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis // Arch Osteoporos. 2017. Vol. 12. P. 43–67. doi 10.1007/s11657-017-0324-5.
18. Khosla S., Amin S., Orwoll E. Osteoporosis in men // Endocr Rev. 2008. Vol. 29. P. 441–464. doi: 10.1210/er.2008-0002.
19. International Society of Clinical Densitometry, “2015 ISCD official positions—adult,” 2015, <http://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult>.
20. Watts N.B., Adler R.A., Bilezikian J.P. et al. Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97(6). P. 1802–1822.
21. Lorenc R., G uszko P., Karczmarewicz E. et al. Recommendations for diagnostic and therapeutic treatment in osteoporosis // Practical Medicine. Special Edition Rheumatology. 2013. Vol. 1.
22. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Остеопороз. Клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 104 с. [Belaja Zh.E., Rozhinskaja L.Ja. i dr. Osteoporoz. Klinicheskie rekomendacii / pod red. I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko. M.: GJeOTAR-Media, 2016. 104 s. (in Russian)].
23. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B. et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials // BMJ. 2009. Vol. 339. P. 3692.
24. Дыдыкина И.С. Остеопороз: серьезная медико-социальная проблема. Роль витамина D в патогенезе и лечении остеопороза // ПМЖ. 2008. № 4. С. 186. [Dydykina I.S. Osteoporoz: ser'eznaja mediko-social'naja problema. Rol' vitamina D v patogeneze i lechenii osteoporoz // RMZh. 2008. № 4. S. 186 (in Russian)].
25. Avenell A., Mak J.C.S., O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men // The Cochrane database of systematic reviews. 2014. 4. CD000227.
26. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция // ПМЖ. 2009. № 7. С. 477 [Shvarc G.Ja. Deficit vitamina D i ego farmakologicheskaja korrekci-ja // RMZh. 2009. № 7. S. 477 (in Russian)].

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

Молекулярно-генетические характеристики адренокортикального рака

К.м.н. М.М. Бяхова¹, к.м.н. И.А. Воронкова^{1,2}, А.В. Кривошеев²

¹ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

²ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Адренокортикальный рак (АКР) – редкая злокачественная опухоль, происходящая из коркового слоя надпочечника, с агрессивным клиническим течением, поздним сроком выявления и в настоящее время с неблагоприятным клиническим прогнозом, выявляемость которой составляет 0,5–2,0 случая на миллион населения в год. Молекулярная генетика данного заболевания остается малоизученной. АКР выявляется не только в виде спорадических случаев, но и является компонентом некоторых наследственных синдромов. При этом отмечается его низкая пенетрантность, что значительно снижает возможность проследить наследственный характер заболевания. В течение многих десятилетий молекулярные исследования опирались на небольшое число образцов и были направлены на изучение генов, способствующих развитию данного заболевания. Было выявлено, что при АКР повышена экспрессия IGF2, выявляется инактивирующая мутация TP53 и происходит активация Wnt/b-catenin сигнального пути за счет мутации в гене b-catenin. В данном обзоре собрана информация об основных молекулярно-генетических механизмах, участвующих в развитии АКР.

Ключевые слова: адренокортикальные опухоли, адренокортикальный рак, молекулярная патология, генетическая патология, сигнальный путь, наследственные синдромы.

Для цитирования: Бяхова М.М., Воронкова И.А., Кривошеев А.В. Молекулярно-генетические характеристики адренокортикального рака // PMJ. 2017. № 22. С. 1651–1653.

ABSTRACT

Molecular and genetic characteristics of adrenocortical cancer

Byakhova M.M.¹, Voronkova I.A.^{1,2}, Krivosheev A.V.²

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirov, Moscow

²Endocrinological Scientific Center, Moscow

Adrenocortical cancer is a rare cancer originating from adrenal cortex which is characterized by aggressive clinical course, late diagnosis, and poor clinical outcomes. The occurrence of adrenocortical cancer is 0.5 to 2 cases per million per year. Molecular genetics of this condition remains elusive. Adrenocortical cancer is diagnosed both as a sporadic disease and as a component of some inherited syndromes. The penetrance of this disorder is low thus significantly reducing the possibility to follow hereditary nature of adrenocortical cancer. For many decades, molecular studies involved little samples and investigation of genes which promote the development of this disorder. It was demonstrated that elevated expression of IGF2, inactivating mutation of TP53, and activation of Wnt/b-catenin signal pathway due to the mutation of b-catenin gene are associated with adrenocortical cancer. This paper summarizes data on key molecular genetic mechanisms of adrenocortical cancer.

Key words: adrenocortical tumors, adrenocortical cancer, molecular pathology, genetic pathology, signal pathway, inherited syndromes.

For citation: Byakhova M.M., Voronkova I.A., Krivosheev A.V. Molecular and genetic characteristics of adrenocortical cancer // PMJ. 2017. № 22. P. 1651–1653.

Адренокортикальный рак (АКР) – редкая злокачественная опухоль, происходящая из коркового слоя надпочечника, с агрессивным клиническим течением, поздним сроком выявления и, в настоящее время, с неблагоприятным клиническим прогнозом. В 60% АКР гормонально активен и может клинически характеризоваться проявлениями синдрома Иценко–Кушинга, гиперпродукцией андрогенов, эстрогенов, альдостерона и полигормональной активностью [1, 2]. Редкость данного заболевания обуславливает трудность его диагностики и терапии и требует мультидисциплинарного подхода специалистов – онкологов, хирургов, эндокринологов, специалистов по лучевой диагностике, генетике и патоморфологии [1].

Ежегодно выявляемый АКР составляет 0,5–2,0 случая на миллион населения [1, 3, 4], в структуре онкологической смертности на его долю приходится 0,04–0,2% [1, 5, 6]. По данным сводной статистики аутопсий, распространенность случайно выявленных опухолей надпочечника составляет в среднем 6%. При этом распространенность АКР среди инциденталом надпочечника не превышает 1,9% [1]. Средний возраст больных – 50 лет, что обуславливает социальную значимость заболевания [5].

Единственным возможным вариантом полного излечения при АКР в настоящее время является радикальное хирургическое удаление опухоли сразу после ее обнаружения [1].

Общая, нестратифицированная по стадиям, 5-летняя выживаемость колеблется от 16 до 38%. При распростра-

ненных формах заболевания, которые составляют более 40% на момент постановки диагноза, существенное отрицательное влияние на сроки выживания оказывает синдром гиперкортицизма [1].

Диагноз АКР на дооперационном этапе может быть только заподозрен на основании распространенности процесса по данным УЗИ и КТ с изучением количественных денситометрических показателей при трехфазном исследовании, так как пункционная биопсия опухоли, как правило, неинформативна. При высокоплотных КТ-значениях в нативной фазе и задержке контраста (более 15 HU) в фазе вымывания (wash-out) злокачественный потенциал опухоли должен оцениваться как высокий [1, 7]. Окончательно диагноз АКР устанавливается только при морфологическом исследовании. Морфологическая диагностика АКР основывается на оценке микроскопических критериев, выраженной в баллах, и расчете суммарного индекса по шкале Н. van Slooten, Hough или Weiss. В настоящее время в мировой практике для оценки новообразований надпочечников широко применяют критерии злокачественности Weiss как наиболее информативные и простые для использования в повседневной морфологической практике. Редкий вариант АКР – онкоцитарный. Онкоцитомы – это новообразования коры надпочечника, характерной особенностью которых являются клетки с обильной зернистой, эозинофильной цитоплазмой. Для онкоцитарных опухолей предложены критерии морфологической оценки злокачественного потенциала, разработанные М. Bisceglia et al. [8].

На сегодняшний день существует несколько вариантов иммуногистохимических (ИГХ) панелей для диагностики АКР, но ни одна из них не является идеальной. Так, в публикации А. Weissferdt et al. при изучении фенотипа 40 АКР было показано, что экспрессия маркера SRC-1 (steroid receptor coactivator-1) наблюдалась в 97,5%, ингибина-альфа – в 92,5%, калретенина – в 80%, синаптофизина – в 72,5%, Мелана А – в 65%, цитокератинов (клон CAM5,2) – в 22,5% случаев [9]. ИГХ-панели составляются с целью определения тканевой принадлежности опухоли, особенно метастазов без известной первичной локализации, что помогает дифференцировать злокачественные новообразования различного происхождения, но чаще всего не позволяет достоверно судить о степени злокачественности АКР. Хотя уже достоверно установлено, что определение индекса пролиферации опухолевых клеток Ki-67 очень важно для прогнозирования клинического течения АКР, тем не менее пока нет четкого разделения этих опухолей на разные по степени злокачественности группы на основании значения индекса Ki-67. К тому же в недавнем исследовании были показаны низкий уровень согласованности заключений по уровню Ki-67 при АКР у различных исследователей, а также варибельность результатов у одного и того же исследователя [10, 11].

Однако в исследовании С. Wang et al. описано применение иммуногистохимического метода в комплексе с генетическим, в которых определялась экспрессия микроРНК (*miR483-3p*) и иммуногистохимических маркеров (IGF-2, *SMAD4*, Ki-67). МикроРНК представляют собой некодирующие РНК, состоящие приблизительно из 22 нуклеотидов, регулирующих экспрессию гена и передачу информации матричной РНК. Было выявлено, что повышенная экспрессия *miR483-3p* наблюдается при раке молочной железы, толстой кишки, печени и АКР.

SMAD4 – медиаторная молекула в *TGF- β* сигнальном пути контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток, а ген, который кодирует *SMAD4*, является мишенью для *miR483-3p*. *MiR483* закодирована в гене *IGF2*. Нарушение регуляции экспрессии *IGF2* является фактором развития АКР. В работе С. Wang et al., включившей 25 случаев АКР и 25 – доброкачественных опухолей, показана повышенная экспрессия *miR483-3p* при АКР – 68%. Экспрессия *miR483-3p* была повышена только в 12% доброкачественных опухолей ($p < 0,05$). Также показана положительная корреляция между экспрессией *miR483-3p* и *IGF2* ($p < 0,05$). Показаны статистически значимая низкая экспрессия *SMAD4* в случаях АКР, а также специфичность низкой экспрессии *SMAD4* и высокой – *miR483-3p* для случаев АКР, что с достаточно высокой чувствительностью (92,8%) может использоваться в дифференциальной диагностике АКР и доброкачественных опухолей надпочечника [12, 13].

Следует отметить, что АКР выявляется не только в виде спорадических случаев, но и является компонентом некоторых наследственных синдромов. При этом отмечается его низкая пенетрантность, что значительно снижает возможность проследить наследственный характер заболевания. Так, при синдроме Ли – Фраумени, который связан с инактивирующей мутацией в *TP53* (ген-супрессор опухолевого роста), развиваются саркомы мягких тканей, рак молочной железы, новообразования головного мозга и АКР. Данная опухоль является компонентом синдрома Беквита – Вайдемана, характеризующегося макроглоссией, дефектами брюшной стенки (эмбриональная пупочная грыжа), гемигипертрофией, нефро- и гепатобластомой, и связана с изменениями в *11p15* (гены *IGF-2*, *H19* и *CDKN1C*) [1]. Кроме того, АКР встречается при синдроме МЭН-1 и связан при этом с нарушением в *11q13* (*MEN1*), при синдроме Гарднера – связан с нарушением в *5q21-q22* (*APC*), при семейной изолированной аденоме гипофиза (Familial Isolated Pituitary Adenomas (FIPA)) – связан с нарушением в *11q13.3* (*AIP*) [14, 15]. У взрослых пациентов, у которых в подавляющем большинстве случаев выявляется спорадический АКР, среди генетических поломок выявлены следующие нарушения: хромосомная нестабильность/анеуплоидия, амплификация *11p15*, *11q*, *17q13* *LOH*, *5q*, *9q34*, активация *CTNNB1*, соматические мутации *TP53*. Транскрипционные альтерации обусловлены повышенной экспрессией *IGF2*, *IGF1R*, *FGFR4*, *EGFR*, *SPP1*, *VEGF* и снижением регуляции *CDKN1C* и *H19* [14].

Спорадические изменения в хромосоме *11p15* при АКР связаны с гиперэкспрессией *IGF2* и подавлением *CDKN1C* и *H19* в 90% случаев [16–18].

Пролиферативный эффект *IGF2* реализуется через рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (*IGF1R*), экспрессия которого также выявляется при АКР, особенно в детской популяции [19–21]. Приведенные данные позволяют теоретически обосновать возможность разработки и применения новых схем лечения АКР. Доклиническое исследование ингибиторов *IGF1R* показало значительный антипролиферативный эффект данной группы препаратов [20, 22]. При АКР отмечены повышение уровня *miPHK-184*, *miPHK-503* и снижение *miPHK-511*, снижение в сыворотке крови уровня *miPHK-195* и *miPHK-335*. Была выявлена ассоциация между высоким уровнем *miPHK-483-5p* и низким

уровнем циркулирующих *miPNC-195* в сыворотке, что соответствовало ухудшению прогноза АКР [23, 24].

Изменения, которые выявлены в гене *TP53* при АКР, в основном локализованы в пределах 5-го экзона, «горячей точке», но имеются также изменения в экзонах 6, 7, 8, и 10 [25, 26]. Мутации в гене *TP53* способствуют накоплению, сверхэкспрессии протеина p53 в ядрах клеток опухоли, что позволяет визуализировать эту мутацию с помощью ИГХ-анализа [27]. Инактивирующие соматические мутации гена *TP53* чаще всего фиксируются в АКР (15–70% случаев) [28–31], что ассоциируется с более агрессивным клиническим течением заболевания [27, 31].

Изучение онкогенеза АКР улучшило понимание молекулярных и генетических механизмов инициации и прогрессирования опухоли. Выявлены потенциальные биомаркеры для ранней диагностики, улучшения прогнозирования заболевания, разработаны потенциальные механизмы воздействия новых лекарственных средств. Выявлено нарушение регуляции более чем 500 генов при АКР в сравнении с доброкачественными образованиями надпочечника. Среди них ген, кодирующий *IGF2*, нарушение его экспрессии выявляется в 90% случаев АКР. Также выявлена повышенная экспрессия *IGF1R* – рецептора *IGF2*. Понимание этого патологического пути позволило разработать антагонисты *IGF1R*, провести клинические испытания, в которых доказано подавление клеточной опухолевой пролиферации и роста опухоли. Разрабатываются также препараты, действующие и на другие пути онкогенеза АКР [12].

Многие генетические и молекулярные механизмы, способствующие возникновению АКР, уже раскрыты, но пока они не дают цельного представления о патогенезе этих злокачественных опухолей и не позволяют найти оптимальные способы их лечения. Открытие новых биомаркеров поможет определить факторы прогноза АКР и разработать эффективные методы терапии.

Литература

1. Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Алексеев Б.Я., Горбунова В.А., Бельцевич Д.Г., Райхман А.О., Кузнецов Н.С., Жуков Н.В., Божян В.Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аденокортикального рака // Проблемы эндокринологии. 2014. Т. 60(2). С. 51–67 [Mel'nichenko G.A., Stilidi I.S., Alekseev B.Ja., Gorbunova V.A., Bel'cevich D.G., Rajhman A.O., Kuznecov N.S., Zhukov N.V., Bohjan V.Ju. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju adenokortikal'nogo raka // Problemy jendokrinologii. 2014. T.60(2). S. 51–67 (in Russian)].
2. Berruti A., Terzolo M., Sperone P. et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial // *Endocr Relat Cancer*. 2005 Sep. Vol. 12(3). P. 657–666. PMID: 16172198. doi: 10.1677/erc.1.01025.
3. Kebebew E., Reiff E., Duh Q.Y. et al. Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? // *World J Surg*. 2006 May. Vol. 30(5). P. 872–878. PMID:16680602. doi:10.1007/s00268-005-0329-x.
4. Fassnacht M., Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Apr. Vol. 23(2). P. 273–289. PMID: 19500769. doi: 10.1016/j.beem.2008.10.008.
5. Bilimoria K.Y., Shen W.T., Elaraj D. et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors // *Cancer*. 2008 Dec 1. Vol. 113(11). P. 3130–3136. PMID: 18973179. doi:10.1002/cncr.23886.
6. Kerkhofs T.M., Verhoeven R.H., Bonjer H.J. et al. Surgery for adrenocortical carcinoma in The Netherlands: analysis of the national cancer registry data // *Eur J Endocrinol*. 2013 Jun 7. Vol. 169(1). P. 83–89. PMID:23641018. doi:10.1530/EJE-13-0142.
7. Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Алексеев Б.Я., Горбунова В.А., Бельцевич Д.Г., Райхман А.О., Кузнецов Н.С., Жуков Н.В., Божян В.Ю. Проект российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению аденокортикального рака // Эндокринная хирургия. 2014. № 1. С. 2–26. doi: 10.14341/serg2014104-26 [Mel'nichenko G.A., Stilidi I.S., Alekseev B.Ja., Gorbunova V.A., Bel'cevich D.G., Rajhman A.O., Kuznecov N.S., Zhukov N.V., Bohjan V.Ju. Proekt rossijskih klinicheskikh rekomendacij po diagnostike i lecheniju adenokortikal'nogo raka // Jendokrinnaia hirurgija. 2014. № 1. S. 2–26 (in Russian)].
8. Sean K., Lau M.D., Lawrence M., Weiss M.D. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later // *Human Pathology*. 2009. Vol. 40. P. 757–768.
9. Weissferdt A., Phan A., Suster S. et al. Adrenocortical carcinoma: a comprehensive immunohistochemical study of 40 cases // *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2014 Jan. Vol. 22(1). P. 24–30. PMID:23531850. doi: 10.1097/PAI.0b013e31828a96cf.
10. Duregon E., Molinaro L., Volante M. et al. Comparative diagnostic and prognostic performances of the hematoxylin-eosin and phospho-histone H3 mitotic count and Ki-67 index in adrenocortical carcinoma // *Mod Pathol*. 2014 Sep. Vol. 27(9). P. 1246–1254. PMID: 24434900. doi: 10.1038/modpathol.2013.230.
11. Papathomas T.G., Pucci E., Giordano T.J. et al. An International Ki67 Reproducibility Study in Adrenal Cortical Carcinoma // *Am J Surg Pathol*. 2016 Apr. Vol. 40(4). P. 569–576. PMID: 26685085. doi:10.1097/PAS.0000000000000574.
12. Бритвин Т.А., Кривошеев А.В., Белошицкий М.Е. Аденокортикальный рак // *PMJ*. 2015. № 8. С. 461 [Britvin T.A., Krivosheev A.V., Beloshickij M.E. Adenokortikal'nyj rak // RMZh. 2015. №8. S. 461 (in Russian)].
13. Wang C., Sun Y., Wu H., Zhao D., Chen J. Distinguishing adrenal cortical carcinomas and adenomas: a study of clinicopathological features and biomarkers // *Histopathology*. 2014. Vol. 64. P. 567–576.
14. Lerario A.M., Moraitis A., Hammer G.D. Genetics and epigenetics of adrenocortical tumors // *Mol Cell Endocrinol*. 2014 Apr 5. Vol. 386(1–2). P. 67–84. PMID:24220673 PMID:PMC3943605. doi:10.1016/j.mce.2013.10.028.
15. Langer P., Cupisti K., Bartsch D.K. et al. Adrenal involvement in multiple endocrine neoplasia type 1 // *World J Surg*. 2002 Aug. Vol. 26(8). P. 891–896. PMID:12016472. doi: 10.1007/s00268-002-6492-4.
16. Gicquel C., Raffin-Sanson M.L., Gaston V. et al. Structural and functional abnormalities at 11p15 are associated with the malignant phenotype in sporadic adrenocortical tumors: study on a series of 82 tumors // *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Aug. Vol. 82(8). P. 2559–2565. PMID: 9253334. doi: 10.1210/jcem.82.8.4170.
17. Giordano T.J., Thomas D.G., Kuick R. et al. Distinct transcriptional profiles of adrenocortical tumors uncovered by DNA microarray analysis // *Am J Pathol*. 2003 Feb. Vol. 162(2). P. 521–531. PMID: 12547710. PMID: PMC1851158. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63846-1.
18. Giordano T.J., Kuick R., Else T. et al. Molecular classification and prognostication of adrenocortical tumors by transcriptome profiling // *Clin Cancer Res*. 2009 Jan 15. Vol. 15(2). P. 668–676. PMID: 19147773. PMID: PMC2629378. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1067.
19. Logi A., Boule N., Gaston V. et al. Autocrine role of IGF-II in proliferation of human adrenocortical carcinoma NCI H295R cell line // *J Mol Endocrinol*. 1999 Aug. 23(1). P. 23–32. PMID:10425444.
20. Almeida M.Q., Fragoso M.C., Lotfi C.F. et al. Expression of insulin-like growth factor-II and its receptor in pediatric and adult adrenocortical tumors // *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep. Vol. 93(9). P. 3524–3531. PMID: 18611974. doi: 10.1210/jc.2008-0065.
21. Doghman M., Wakil A., Cardinaud B. et al. Regulation of insulin-like growth factor-mammalian target of rapamycin signaling by microRNA in childhood adrenocortical tumors // *Cancer Res*. 2010 Jun 1. Vol. 70(11). P. 4666–4675. PMID: 20484036. PMID: PMC2880211. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3970.
22. Barlaskar F.M., Spalding A.C., Heaton J.H. et al. Preclinical targeting of the type I insulin-like growth factor receptor in adrenocortical carcinoma // *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jan. Vol. 94(1). P. 204–212. PMID: 18854392. PMID: PMC2630877. doi: 10.1210/jc.2008-1456.
23. Tömböl Z., Szab P.M., Molnár V. et al. Integrative molecular bioinformatics study of human adrenocortical tumors: microRNA, tissue-specific target prediction, and pathway analysis // *Endocr Relat Cancer*. 2009 Sep. Vol. 16(3). P. 895–906. PMID: 19546168. doi: 10.1677/ERC-09-0096.
24. Chabre O., Lib R., Assie G. et al. Serum miR-483-5p and miR-195 are predictive of recurrence risk in adrenocortical cancer patients // *Endocr Relat Cancer*. 2013 Jul 5. Vol. 20(4). P. 579–594. PMID: 23756429. doi: 10.1530/ERC-13-0051.
25. Olivier M., Goldgar D.E., Sodha N. et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype // *Cancer Res*. 2003 Oct 15. Vol. 63(20). P. 6643–6650. PMID:14583457.
26. Petitjean A., Ruptier C., Tribollet V. et al. Properties of the six isoforms of p63: p53-like regulation in response to genotoxic stress and cross talk with DeltaNp73 // *Carcinogenesis*. 2008 Feb. Vol. 29(2). P. 273–281. Epub 2007 Nov 28. PMID:18048390. doi: 10.1093/carcin/bgm258.
27. Lib R., Fratticci A., Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management // *Endocr Relat Cancer*. 2007 Mar. Vol. 14(1). P. 13–28. PMID:17395972. doi:10.1677/erc.1.01130.
28. Wasserman J.D., Zambetti G.P., Malkin D. Towards an understanding of the role of p53 in adrenocortical carcinogenesis // *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Mar 31. Vol. 351(1). P. 101–110. PMID:21930187. PMID: PMC3288384. doi:10.1016/j.mce.2011.09.010.
29. Barzon L., Zucchetta P., Boscaro M. et al. Scintigraphic patterns of adrenocortical carcinoma: morpho-functional correlates // *Eur J Endocrinol*. 2001 Dec. Vol. 145(6). P. 743–748. PMID: 11720899.
30. De Martino M.C., van Koetsveld P.M., Pivonello R. et al. Role of the mTOR pathway in normal and tumoral adrenal cells // *Neuroendocrinology*. 2010. Vol. 92. Suppl 1. P. 28–34. PMID: 20829615. doi:10.1159/000314280.
31. Sidhu S., Martin E., Gicquel C. et al. Mutation and methylation analysis of TP53 in adrenal carcinogenesis // *Eur J Surg Oncol*. 2005 Jun. Vol. 31(5). P. 549–554. PMID: 15922892. doi:10.1016/j.ejso.2005.01.013.

Использование селена в медицинской практике (обзор литературы)

К.м.н. Т.П. Шестакова

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

РЕЗЮМЕ

Селен – микроэлемент, входящий в состав ферментов, играющих важную роль в работе щитовидной железы, репродуктивной, иммунной систем и в канцерогенезе.

Источником селена для человека являются продукты питания, вода. На планете выявлены регионы с дефицитом селена, где распространены селенодефицитные заболевания. И недостаток селена, и его избыток неблагоприятны для здоровья человека. Основным органом, использующим селен, является щитовидная железа. В ней содержится наибольшее количество селенопротеинов, которые регулируют процессы образования активных и неактивных форм тиреоидных гормонов, а также защищают щитовидную железу от оксидативного стресса. Селен эффективно снижает уровень антител к тиреопероксидазе (ТПО) у больных с аутоиммунным тиреоидитом, улучшает качество жизни больных с эндокринной офтальмопатией. Исследуется его роль в формировании диффузного и узлового зоба, а также рака щитовидной железы. Проводятся исследования по эффективности включения селена в схемы лечения диффузного токсического зоба. В настоящее время не закончены еще крупномасштабные исследования по влиянию селена на заместительную дозу левотироксина натрия и качество жизни больных при гипотиреозе. Несмотря на многие нерешенные вопросы, селен уже используется в клинической практике эндокринологов. Основными показаниями для назначения селена являются аутоиммунный тиреоидит и эндокринная офтальмопатия.

Ключевые слова: селен, щитовидная железа, антитела к ТПО, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, эндокринная офтальмопатия.

Для цитирования: Шестакова Т.П. Использование селена в медицинской практике (обзор литературы) // PMJ. 2017. № 22. С. 1654–1659.

ABSTRACT

Use of selenium in medical practice (review)

Shestakova T.P.

Moscow regional research clinical institute named after M.F. Vladimirovskiy

Selenium is a microelement, which is part of the enzymes, that play an important role in the work of the thyroid gland, reproductive, immune systems and in carcinogenesis.

People receive selenium from food and water. There are selenium deficient regions on the planet, where selenium deficient diseases are common. Both lack of selenium, and its excess are unfavorable for human health. The main organ that uses selenium is the thyroid gland. It contains the largest amount of selenoproteins that regulate the formation of active and inactive forms of thyroid hormones, and also protect the thyroid gland from oxidative stress. Selenium effectively reduces the level of thyroperoxidase (TPO) antibodies in patients with autoimmune thyroiditis, improves the quality of life of patients with endocrine ophthalmopathy. Its role in the formation of diffuse and nodular goiter, as well as thyroid cancer, is studied. Researches on the effectiveness of including selenium in the treatment of Basedow's goiter are conducted. At present, large-scale studies on the effect of selenium on the replacement dose of levothyroxine sodium and the quality of life of patients with hypothyroidism have not yet been completed. Despite many unresolved issues, selenium is already used in the clinical practice of endocrinologists. The main indications for the appointment of selenium are autoimmune thyroiditis and endocrine ophthalmopathy.

Key words: selenium, thyroid, autoimmunity, TPO antibody, autoimmune thyroiditis, Graves' disease, endocrine orbitopathy.

For citation: Shestakova T.P. Use of selenium in medical practice (review) // RMJ. 2017. № 22. P. 1654–1659.

Введение

Селен – микроэлемент, который впервые был описан в 1817 г. шведским химиком Джоном Берзелиусом. Он относится к 16 подгруппе таблицы химических элементов Д.И. Менделеева, где стоит между мышьяком и бромом, а по своим химическим свойствам похож на серу. Благодаря своей способности отдавать электроны селен широко используется в промышленности. В 1957 г. исследователи Schwartz и Foltz обнаружили, что добавление в пищу селена предупреждало развитие мышечной дистрофии и цирроза печени у крыс [1]. В последующие годы было выявлено, что селен является важным элементом фермента глю-

татионпероксидазы [2], после чего началось изучение влияния дефицита селена на здоровье человека и возможности использования его в медицинской практике. Была раскрыта его роль в работе иммунной, эндокринной и репродуктивной систем, метаболизме, клеточном гомеостазе, канцерогенезе.

Источники селена

Основным источником селена для человека является пища, следовательно, содержание селена в организме определяется диетическими предпочтениями человека. В свою очередь содержание селена в продуктах питания за-

висит от места произрастания растений. В среднем содержание селена в почве составляет 0,4 мг/кг [3]. Но эта цифра не постоянна. Она зависит от состава почвы, в т. ч. доли органических веществ в ней, и количества осадков, выпадающих в данной местности [4]. В горных районах (Финляндия, Швеция, Шотландия) в почвах выявляется недостаток селена, тогда как глинистые почвы и почвы в регионах с низким уровнем осадков обычно содержат повышенное количество этого микроэлемента. В большинстве стран Европы, Египте, Бразилии, Индии, Китае, Саудовской Аравии, Непале, Бурундии, Новой Гвинее выявлены отдельные регионы с дефицитом селена. Избыток селена также обнаружен в отдельных регионах Индии, Китая, США, Канады, Бразилии, Венесуэлы, Японии. Для сравнения: в Европе потребление селена в среднем составляет 40 мкг/сут, а в США – 93 мкг/сут для женщин и 134 мкг/сут для мужчин [5].

Селен содержится не только в почве, но и в воде. В среднем концентрация селена в водопроводной воде составляет 10 мкг/л, что определено Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как минимальный допустимый уровень селена в питьевой воде. В подводных водах концентрация селена несколько выше, но наибольшего уровня она достигает в морской воде, где составляет от 4000 до 12 000 мкг селена на 1 л [6].

Содержание селена в растениях значительно варьирует. Это зависит не только от места произрастания, но и от способности растений захватывать селен из почвы и аккумулировать его. В целом содержание селена выше в овощах по сравнению с фруктами. Содержание селена в зерновых варьирует от 0,01 до 0,55 мкг/г, в молочных продуктах – от 0,001 до 0,17 мкг/г [7]. По данным бельгийского исследования, главным источником селена для человека являются мясные продукты (31%), затем рыба (19%), хлеб и крупы (11%) [8].

В природе селен существует в виде органических (селенометионин и селеноцистеин) и неорганических соединений (селенит и селенат). Учитывая, что органические формы лучше абсорбируются в ЖКТ, некоторые специалисты рассматривают их как основные для профилактики и лечения заболеваний, вызванных дефицитом селена. Селенометионин содержится в растениях, главным образом в зерновых культурах, а селеноцистеин – в основном в продуктах животного происхождения. В пищевых добавках чаще используют неорганические формы селена. Селен абсорбируется в основном в тонком кишечнике (50–80%) и выводится через почки (60%). Еще 35% выводится через толстый кишечник, 5% – через пот и слюну [9]. По непонятным пока причинам содержание селена ниже у курильщиков и уменьшается с возрастом. Кроме этого, содержание селена ниже у лиц, потребляющих большое количество кофе и алкоголя. Употребление в пищу большого количества риса и яиц также ассоциировано с пониженной концентрацией селена в организме [10]. ВОЗ рекомендует потреблять 50–55 мкг селена в сутки [11].

Влияние дефицита и избытка селена на здоровье человека

Как недостаток селена, так и его избыток опасны для человека. Проявления дефицита появляются при употреблении селена менее 40 мкг/сут, а избытка – при употреблении более 400 мкг/сут [12]. Тяжелый дефицит селена приводит к развитию болезни Кешана, проявляющейся сердечной

недостаточностью вследствие кардиомиопатии, атрофией, дегенерацией и некрозом суставных хрящей, лихорадкой. Но и менее выраженный недостаток этого микроэлемента неблагоприятно сказывается на состоянии здоровья человека. Селен действует как каталитический центр нескольких ферментов, таких как глутатионпероксидаза, тиоредоксинредуктаза, йодтирониндейодиназа, защищающих клетку от оксидативного стресса, действия свободных радикалов, укрепляющих иммунную систему, участвующих в метаболизме тиреоидных гормонов и т. д. [7].

В некоторых исследованиях недостаток селена был ассоциирован с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний, который снижался при восполнении дефицита. Селен оказывает антиканцерогенный эффект в отношении предстательной железы, печени, поджелудочной железы, толстого кишечника. Кроме этого, селен участвует в имплантации эмбриона, развитии плаценты, повышении фертильности посредством увеличения подвижности сперматозоидов, синтеза тестостерона и спермы [6].

При потреблении более 400 мкг селена в сутки развивается так называемый селенит. Эта редкая ситуация описана в популяционных исследованиях при хронической интоксикации селеном в регионах с высоким его природным содержанием [13]. Симптомами селенита являются тошнота, рвота, боли в животе, диарея, выпадение волос, хрупкость ногтей, периферическая нейропатия и характерный запах чеснока в выделяемом поте и выдыхаемом воздухе. Описаны случаи развития селенита при передозировке пищевых добавок с повышенным его содержанием [14].

Роль селена в работе щитовидной железы

Особую роль играет селен в работе щитовидной железы. Этот орган содержит наибольшее количество селена в пересчете на 1 г ткани в виде селенопротеинов. Участие селена в синтезе тиреоидных гормонов впервые было заподозрено после исследований, проведенных в Заире, где был выявлен не только тяжелый йодный дефицит, но и выраженный дефицит селена. При этом у населения присутствовали тяжелый микседематозный кретинизм и выраженный интеллектуальный дефицит. После этого было проведено множество исследований по изучению роли селена в работе щитовидной железы. В результате было показано, что селен влияет на синтез тиреоидных гормонов

Таблица 1. Основные селенопротеины щитовидной железы и их функция

	Название	Функция в щитовидной железе
Глутатионпероксидаза		Редуцирует H ₂ O ₂ и защищает от оксидативного стресса, регулирует апоптоз
Йодтирониндейодиназы	Дейодиназа типа 1	Конверсия T ₄ в T ₃
	Дейодиназа типа 2	Конверсия T ₄ в T ₃ в отдельных тканях (гипофиз, плацента, бурая жировая ткань)
	Дейодиназа типа 3	Конверсия T ₄ и T ₃ в pT ₃ и T ₂
Тиоредоксинредуктаза		Главный антиоксидант на клеточном уровне Контролирует пролиферацию клеток

опосредованно через селенопротеины [15] (табл. 1). Главным образом на тиреоидный статус действуют селенсодержащие дейодиназы, которые переводят неактивную форму тиреоидных гормонов (T_4) в активную (T_3) путем удаления одного атома йода из внешнего кольца. Кроме этого, они способны переводить T_4 в неактивную форму гормона – реверсивный T_3 , отщепляя один атом йода от внутреннего ядра.

Но этим не ограничивается роль селена в работе щитовидной железы. Так, селенопротеин – глутатионпероксидаза защищает щитовидную железу от оксидативного стресса. Дело в том, что в процессе синтеза тиреоидных гормонов в тиреоцитах накапливается перекись водорода (H_2O_2), являющаяся мощным оксидантом. Глутатионпероксидаза обладает способностью инактивировать перекись водорода и свободные радикалы и тем самым ограничивать их повреждающее воздействие на ткань щитовидной железы. Доказано, что при воздействии глутатионпероксидазой снижается концентрация простагландинов и лейкотриенов, что свидетельствует об уменьшении воспаления [16].

При дефиците селена формируется недостаток дейодиназ различных типов, снижается образование T_3 , приводящее к стимуляции гипоталамо-гипофизарной оси по системе отрицательной обратной связи и увеличению синтеза тиреотропного гормона (ТТГ). ТТГ стимулирует продукцию тиреоидных гормонов и повышает активность дейодиназ, восстанавливая уровень тиреоидных гормонов. Но при этом он стимулирует образование перекиси водорода, для инактивации которой опять же требуется селенопротеин – глутатионпероксидаза, активность которой в условиях дефицита селена снижена. Перекись водорода накапливается в щитовидной железе, что приводит к повреждению тиреоцитов и развитию фиброза [17, 18]. Повышенное образование перекиси водорода в тиреоците наблюдается во всех случаях избыточной стимуляции щитовидной железы со стороны ТТГ, например, у больных с аутоиммунным тиреоидитом и субклиническим гипотиреозом. В результате наблюдаются повреждение тиреоцитов, прогрессирование гипотиреоза и развитие фиброза. В такой ситуации селенопротеины, обладая антиоксидантной ак-

тивностью, могут предотвратить или хотя бы затормозить процесс разрушения тиреоцитов и снижения их функциональной активности [15].

Тиоредуксинредуктаза, так же как глутатионпероксидаза, обладает антиоксидантной активностью, но роль этого фермента в работе щитовидной железы менее изучена.

Селенопротеин Р – главный источник селена в плазме, выполняет транспортную функцию и функцию распределения микроэлемента в организме [19]. Он синтезируется в печени и отвечает за удержание селена в организме и распределение его между органами. Основными органами, в которые поступает из крови селен, являются печень, щитовидная железа, мозг. Однако щитовидная железа и мозг обладают способностью задерживать и накапливать селен даже в условиях дефицита селенопротеина Р [20].

Место селена в лечении и профилактике заболеваний щитовидной железы

Аутоиммунный тиреоидит

Как показали исследования, дефицит селена играет важную роль в повреждении тиреоцитов и снижении их функциональной активности при аутоиммунном тиреоидите. В популяционном исследовании, проведенном Q. Wu et al., было показано, что в регионе с достаточным потреблением селена гораздо реже встречался субклинический гипотиреоз (ОР 0,68; 95% ДИ 0,58–0,93), манифестный гипотиреоз (ОР 0,75; 95% ДИ 0,63–0,90), аутоиммунный тиреоидит (ОР 0,47; 95% ДИ 0,35–0,65). Суммарно распространенность этих заболеваний была почти в два раза меньше в регионе с достаточным обеспечением селеном по сравнению с селенодефицитным районом (18% по сравнению с 30,5%, $p < 0,001$) [21].

Но способны ли препараты селена предотвратить или хотя бы затормозить развитие аутоиммунного тиреоидита и, впоследствии, гипотиреоза? Однозначного ответа на этот вопрос в настоящее время нет.

В исследованиях больных с аутоиммунным тиреоидитом определялось влияние селена на уровень антитиреоидных антител (к тиреопероксидазе (ТПО) и тиреоглобулину (ТГ)), функцию щитовидной железы, экзогенность тка-

Таблица 2. Исследования влияния селена на щитовидную железу при аутоиммунном тиреоидите

Авторы, год	Длительность/п	Характеристика группы	Доза селена, мг	Форма селена	Ат к ТПО, ТГ	ТТГ	T_3 , T_4	Экзогенность ЩЖ	Качество жизни
Gartner et al., 2002	90 дней/70	АИТ, L-Th	200	Неорганич.	ТПО↓, ТГ↔	↔	↔	Улучшение	Улучшение
Duntas et al., 2003	6 мес./65	АИТ, L-Th	200	Органич.	ТПО↓, ТГ↔	↔	↔	–	–
Turker et al., 2006	9 мес./88	АИТ, L-Th	100 и 200	Органич.	На дозе 200 мкг↓ ч/з 6 мес., ↔ ч/ 9 мес.	–	–	–	–
Esposito D. et al., 2017	6 мес./76	АИТ	166	Органич.	↔	↔	↑ Св. T_3 , ↓ св. T_4	↔	–
Nacamulli D., 2010	12 мес./76	АИТ, СГ, L-Th	83	Неорганич.	↓	↔	↔	Улучшение	–
Nordio M., Basciani S., 2017	6 мес./78	АИТ	83	Органич.	↔	↔	–	–	Улучшение
Yu L. et al., 2017	3 мес./60	АИТ, L-Th	100	Органич.	ТПО, ТГ ↓	↔	–	–	–
Preda C., 2017	3 мес./100	АИТ	100	Органич.	ТПО↓	↔	↔	–	–

АИТ – аутоиммунный тиреоидит, СГ – субклинический гипотиреоз, L-Th – левотироксин натрия, ↓ – понижение уровня, ↑ – повышение уровня, ↔ – нейтральное воздействие.

ни щитовидной железы и качество жизни больных (табл. 2). Ни в одной работе не оценивалась частота возникновения гипотиреоза, что, вероятно, обусловлено небольшой длительностью исследований (не более 12 мес.). Применялись в основном органические формы селена, видимо, вследствие их большей биодоступности.

Большинство авторов [22–26] выявили статистически значимое снижение уровня антител к ТПО после применения селена в дозах 83–200 мкг/сут. В исследовании O. Turker et al. было показано, что доза 100 мкг/сут недостаточна для снижения уровня антитиреоидных антител, тогда как доза в 200 мкг была определена как оптимальная. С другой стороны, D. Nacamulli продемонстрировал устойчивое снижение содержания антител к ТПО в результате употребления 83 мкг селена в сутки, причем эффект стойко сохранялся в течение 1 года. Только в одном исследовании было продемонстрировано снижение уровня антител к ТГ, тогда как в большинстве исследований уровень этих антител изменялся незначимо [26].

O. Turker D. et al. обнаружили «ускользание» эффекта, т. е. снижение уровня антител к ТПО продолжалось в течение 6 мес. терапии селеном, но к 9-му мес. уровень антител вновь повысился, хотя и не достиг исходного [27]. Однако в других исследованиях эффект лечения был устойчивым и сохранялся до 12 мес. применения препарата.

Но воздействие на уровень антител было подтверждено не во всех исследованиях на фоне приема тех же доз селена (83–200 мкг/сут) [28, 29].

Не было выявлено какого-либо влияния селена на уровень ТТГ и тиреоидных гормонов. Только в исследовании D. Esposito было обнаружено повышение св. Т₃ и снижение св. Т₄ в группе больных, принимавших селен, тогда как в контрольной группе отмечалось снижение уровня св. Т₃ через 3 и 6 мес. по сравнению с исходным. Такой результат может отражать повышение активности дейодиназ и усиление конверсии Т₄ в Т₃. Влияние на уровень Т₃ проявилось через 3 мес. приема препарата [28].

В исследовании L. Yu в группе больных с гипотиреозом выявлена слабая отрицательная корреляция концентрации селена в крови с ТТГ. Кроме этого, было продемонстрировано, что на фоне селена снижается концентрация интерлейкина-2, что свидетельствует об уменьшении воспаления [26].

В некоторых исследованиях оценивалась выраженность типичных для аутоиммунного тиреоидита изменений ткани щитовидной железы при УЗИ. В двух из трех исследований было выявлено улучшение эхоструктуры, что косвенно свидетельствует об уменьшении аутоиммунного воспаления. Такие позитивные изменения были выявлены в исследованиях, продемонстрировавших одновременно снижение уровня антител к тиреоидной ткани [22, 23]. D. Esposito отметил отсутствие изменений ультразвуковой картины при одновременном отсутствии воздействия на уровень антител [28].

Gartner и Nacamulli оценивали качество жизни больных с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) на фоне приема селена. В обоих исследованиях было выявлено повышение качества жизни, причем отмечалось и снижение уровня антител к ТПО [22, 23].

Некоторые исследователи изучали эффективность комбинации селена с другими препаратами, влияющими на функцию щитовидной железы. Так, у больных с АИТ и эутиреозом, принимавших комбинацию селена и миоино-

Новый подход к сохранению здоровья и молодости

5

антиоксидантов, действующих одновременно

Селен 50 мкг

Витамин С 300 мг

Витамин Е 36 мг

Бета-каротин 2 мг

Ликопин 2 мг



Рекомендации по применению:
взрослым и детям старше 14 лет по 1 капсуле 1 раз в день в течение 3-4 недель

СДЕЛАНО В ГЕРМАНИИ

www.oxilyc.ru

Представительство фирмы
«Вёрваг Фарма ГмБХ и Ко. КГ»
117587, Москва, Варшавское шоссе, д. 125 Ж, корп. 6.
Тел.: (495) 382-85-56



РЕКЛАМА

СоГП № RU.77.99.11.003.E.005136.03.15

зитола, также влияющего на функцию щитовидной железы, отмечалось значимое снижение уровня и ТТГ, и анти-тиреоидных антител, тогда как в группе сравнения, в которой пациенты принимали только селен в дозе 83 мкг/сут, таких изменений не было выявлено [29].

Таким образом, в настоящее время получены обнадеживающие данные о снижении уровня анти-тиреоидных антител при АИТ с помощью селена. Однако требуются дополнительные исследования для формирования рекомендаций по режиму приема препарата и длительности лечения.

Влияние селена на функцию щитовидной железы исследовалось у беременных с повышенным титром антител к ТПО. Известно, что при повышенном уровне антител к ТПО до беременности у женщин значительно увеличивается риск послеродового тиреоидита и развития гипотиреоза во время беременности. Результатами применения 200 мкг селенометионина во время беременности были снижение титра антител к ТПО, улучшение структуры щитовидной железы по данным УЗИ, снижение частоты послеродового тиреоидита и перманентного гипотиреоза в послеродовом периоде [30].

Таким образом, в настоящее время можно считать доказанной роль селена в снижении уровня анти-тиреоидных антител, особенно антител к ТПО, но не доказана клиническая значимость этого феномена. Кроме этого, только в одном исследовании определялась концентрация селена в крови до и во время приема препаратов селена, что не позволяет определить исходный дефицит микроэлемента и восполнение его во время приема препарата. В настоящее время проводится исследование эффективности селена у больных АИТ со сниженной функцией щитовидной железы. Конечной точкой исследования являются не только уровень антител к ткани щитовидной железы, но и доза заместительной терапии левотироксином натрия, и качество жизни больных. Планируется закончить исследование в 2018 г. [31].

Селен и диффузный токсический зоб (ДТЗ)

К группе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы относится ДТЗ. В связи с положительным влиянием селена на уровень анти-тиреоидных антител проводится изучение его влияния на течение этого заболевания. V. Vrcsa изучал течение тиреотоксикоза при добавлении селена к традиционной терапии ДТЗ. Применялась фиксированная комбинация 60 мкг селена с другими антиоксидантами: витамином Е, витамином С и бета-каротином. В исследовании было показано, что в группе, получавшей комбинированный селенсодержащий антиоксидантный препарат одновременно с метимазолом, эутиреоз достигался быстрее, чем в группе, принимавшей только метимазол [32]. Но в рандомизированном исследовании M. Leo et al. не было выявлено никаких преимуществ комбинации 166 мкг селена и метимазола перед монотерапией метимазолом [33]. В подобном исследовании J. Calissendorff с применением 200 мкг селенометионина в схеме лечения больных тиреотоксикозом были продемонстрированы более выраженное снижение уровня тиреоидных гормонов и повышение уровня ТТГ [34]. При сравнении этих исследований выявлено только одно различие, которое могло повлиять на результат, – в исследовании J. Calissendorff больные были с подтвержденным лабораторно дефицитом селена. Возможно, что положительное воздействие на лечение тиреотоксикоза селен оказывает только при его дефиците, а при

достаточном уровне добавлять его к лечению бессмысленно. Но эта гипотеза требует подтверждения. Кроме этого, возможно, именно комбинация селена с другими антиоксидантами (витамины Е и С) оказывает положительное воздействие.

В другом исследовании селен добавлялся к метимазолу при лечении больных с рецидивом ДТЗ. Были также показаны ускоренное достижение эутиреоза и выраженное снижение уровня антител к рецепторам ТТГ. На заключительном визите большая доля больных в группе, принимавших селен, не имела антител к рецепторам ТТГ, что улучшает прогноз на ближайшее время [35].

Еще одной сферой исследования является использование селена в терапии эндокринной офтальмопатии (болезни Грейвса). Она является одним из клинических проявлений ДТЗ. Это заболевание значительно влияет на качество жизни больных, а применяемые схемы лечения не всегда достаточно эффективны и безопасны. С. Marcocci провел рандомизированное двойное слепое исследование по изучению влияния селена и пентоксифиллина на течение эндокринной офтальмопатии. 152 пациента с эндокринной офтальмопатией были разделены на группы, получавшие селен, пентоксифиллин или плацебо. В исследовании использовали неорганическое соединение селенит натрия в дозе по 100 мкг 2 раза в день. Лечение продолжалось 6 мес. с последующим наблюдением в течение 6 мес. Были сделаны выводы, что использование селена улучшило качество жизни больных, замедлило прогрессирование эндокринной офтальмопатии через 6 мес. лечения. Эффект сохранялся в течение 6 мес. наблюдения. Пентоксифиллин не доказал своей эффективности [36]. Хотя данных явно недостаточно, международная организация EUGOGO, опираясь на это исследование, включила селен в свои рекомендации по лечению легкой степени эндокринной офтальмопатии [37]. Это важно, т. к. для тяжелых форм разработана схема лечения с применением глюкокортикоидов, а для легких форм, которые иногда значительно ухудшают качество жизни больного, ранее не предлагалось какого-либо лечения, а только наблюдение.

В настоящее время продолжается исследование GRASS, планируемое к завершению в 2018 г., которое должно ответить на вопросы, позволит ли добавление селена к терапии болезни Грейвса ускорить достижение эутиреоза, снизить риск рецидива заболевания, улучшить качество жизни больных [38].

Вызывает интерес пилотное исследование по лечению больных с субклиническим тиреотоксикозом комбинацией селена и L-карнитина. Субклинический тиреотоксикоз распространен гораздо больше, чем манифестный, и, по разным данным, составляет от 0,6 до 16% в зависимости от критериев диагностики, возраста больных, обеспеченности региона йодом. Причины субклинического тиреотоксикоза могут быть разными: дебют болезни Грейвса, узловой или многоузловой токсический зоб, тиреотоксическая фаза тиреоидитов и др. Но независимо от причин стойкий субклинический тиреотоксикоз влияет на качество жизни больных, а у пожилых больных значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний – главным образом фибрилляции предсердий и тромбозомболических осложнений. До настоящего времени не разработано эффективных и безопасных схем лечения этих больных. При уровне ТТГ 0,1–0,4 мЕд/л рекомендуется тактика наблюдения, тогда как при более низком уровне ТТГ применяет-

ся лечение небольшими дозами тиреостатиков и/или бета-блокаторов. Данное исследование было запланировано как пилотное, и количество больных было небольшим ($n=18$), что позволяет сделать только предварительные выводы. В результате применения 83 мкг селена и 500 мг L-карнитина в течение 1 мес. удалось значимо повысить уровень ТТГ почти до нормальных величин, снизить уровень антител к ТПО и ТГ, уменьшить клинические проявления тиреотоксикоза, такие как дрожь, сердцебиение, слабость. Лечение длилось в течение 1 мес., и через 1 мес. наблюдения после отмены терапии было зафиксировано возвращение гормональных показателей и клинических проявлений на исходный уровень, что продемонстрировало недостаточную продолжительность лечения. Побочных эффектов не было зафиксировано. Конечно, требуется более масштабное исследование, но данное пилотное исследование внушает надежду на разработку эффективной и безопасной схемы лечения больных с субклиническим тиреотоксикозом [39].

Селен, диффузный и узловой зоб и рак щитовидной железы

Некоторые исследователи изучали влияние селена на формирование зоба – как диффузного, так и узлового. В большинстве своем исследования малочисленные, но предполагается, что существует обратная связь между уровнем селена в крови и моче и объемом щитовидной железы и гипопаратиреозом. Так, L. Rasmussen et al. установили, что низкая концентрация селена в крови в сочетании с дефицитом йода ассоциирована с повышенным риском формирования как диффузного зоба, так и узлов в щитовидной железе [40].

Наиболее крупное исследование в этой области провели Q. Wu et al. В исследовании приняли участие более 6000 человек. Целью исследования было сравнение распространенности заболеваний щитовидной железы в регионах Китая с различной обеспеченностью селеном. Было обнаружено, что высокий уровень селена ассоциирован с более низкой частотой зоба (ОР 0,75, 95% ДИ 0,59–0,97) [21].

Таким образом, в настоящее время получены предварительные данные о большем распространении диффузного и узлового зоба в регионах с пониженным потреблением селена. Но требуются исследования, подтверждающие, что добавление селена способно предотвратить развитие АИТ и многоузлового зоба.

В нескольких исследованиях изучалась ассоциация рака и низкого уровня селена в крови и моче. Было выявлено, что частота рака при дефиците селена возрастает. Был проведен метаанализ 8 исследований с участием более чем 1200 пациентов, в которых изучалась связь уровня некоторых микроэлементов (селена, меди и магния) с раком щитовидной железы (РЩЖ). Было показано, что пациенты с РЩЖ имеют сниженный уровень селена и магния и повышенный уровень меди по сравнению со здоровыми людьми, составлявшими группу контроля [41]. J. Jonklaas в своем исследовании на 65 больных, подвергшихся тиреоидэктомии по поводу РЩЖ и узлового зоба, подтвердил, что недостаток селена ассоциируется с высокой степенью рака. Точные механизмы воздействия дефицита селена на развитие рака пока неизвестны, но предполагается, что недостаток селеноэнзимов приводит к увеличению свободных радикалов, способствующих канцерогенезу и прогрессированию заболевания [42].

Селен, общая заболеваемость и смертность

Некоторые исследования показали, что существует U-образная зависимость между концентрацией селена в крови и общей заболеваемостью, т. е. на заболеваемость влияет как недостаток, так и избыток селена [43]. Другими словами, дополнительное введение селена благоприятно при существующем его дефиците, но употребление дополнительно препаратов селена в отсутствие дефицита может приводить к различным побочным эффектам, например, гипергликемии и ускорению прогрессирования атеросклероза [44, 45].

Смертность от всех причин также возрастает при дефиците либо избытке селена. В исследовании с участием более 13 тыс. пациентов и длительностью 12 лет была показана слабая положительная ассоциация между уровнем селена, превышающим 150 нг/мл, и общей смертностью, а также смертностью от рака [46].

Применение селена на практике

Несмотря на то, что данные об эффективности селена довольно противоречивы, он уже применяется в реальной клинической практике. В Италии был проведен опрос эндокринологов об их опыте применения селена. В опросе приняло участие 778 врачей. 85,2% опрошенных указали, что они используют селен в лечении больных, причем около 30% назначают его часто, основной нозологией для назначения селена являлся АИТ. Две трети опрошенных назначали селен при субклиническом гипотиреозе у больных с АИТ. Одна пятая часть респондентов использовала этот микроэлемент в схеме лечения легкой эндокринной офтальмопатии. Большинство врачей использовали дозы от 100 до 200 мкг селена в сутки [47].

Примером селенсодержащего средства является биологически активная добавка Окселик, содержащая 50 мкг селена. Также в состав Окселика входят витамины С и Е, ликопин и β -каротин. Именно комбинация селена с другими витаминами с антиоксидантной активностью продемонстрировала свою эффективность при лечении аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [32]. Это, вероятно, объясняется синергизмом их действия.

Окселик обладает высокой синергидной комбинацией антиоксидантов в дозах, соответствующих физиологической потребности в них. Компоненты окружены комплексом фосфолипидов, что является высокотехнологичной фармацевтической методикой изготовления такого рода средств и значительно повышает всасываемость в желудочно-кишечном тракте.

Заключение

В настоящее время определены области эндокринологии, в которых применение селена может быть благоприятным. Это аутоиммунные заболевания щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса), узлы щитовидной железы и РЩЖ. Кроме того, показано неблагоприятное воздействие дефицита селена на общую смертность. Однако с учетом побочных эффектов селена при его передозировке необходима разработка эффективных и безопасных схем лечения, требующая дополнительных исследований в этой области.

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



VII МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

8 - 9 ДЕКАБРЯ 2017 ГОДА

Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36)

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе VII Межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний», которая состоится 8 - 9 декабря 2017 г. в здании Правительства Москвы (Новый Арбат, 36).

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

В работе VI Межрегиональной конференции в 2016 году участвовало около 1300 медицинских специалистов из разных регионов России и стран ближнего и дальнего зарубежья. Онлайн трансляцию просмотрели - 600 человек.

В выставочной экспозиции VI Межрегиональной конференции были представлены 19 компаний, информационную поддержку оказали 8 изданий и электронных средств информации. В 2017 году планируется расширение состава участников, которые уже сейчас проявляют большой интерес к Конференции и её тематике.

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

**ОРГАНИЗОВАНА ONLINE - ТРАНСЛЯЦИЯ ЗАСЕДАНИЙ КОНФЕРЕНЦИИ
подробная информация на сайте www.imfd.ru**

Адрес проведения:

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

Время работы:

8 декабря 2017 г. с 09:00 до 19:00

9 декабря 2017 г. с 09:00 до 19:00

(Регистрация участников Конференции с 09:00 до 16:00)

Посещение заседаний Конференции по приглашительным билетам.

Ждем Вас и желаем успешной работы!

Организационно-технические вопросы, дополнительная информация, пригласительные билеты:

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

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

Тел./факс: 8(495) 797-62-92, 8(499) 750-07-27, 8(499) 750-07-47

Сайт: www.imfd.ru



Изменение функционирования репродуктивной системы мужчин с возрастом (лекция)

Профессор А.В. Древаль

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

РЕЗЮМЕ

В лекции рассмотрены изменения, возникающие в репродуктивной системе мужчин с увеличением возраста. Показано, что синдром низкого уровня тестостерона у мужчин среднего и старшего возраста встречается в очень небольшом проценте случаев и, согласно данным современной репродуктивной эндокринологии, механизмы развития менопаузы у женщин и гипогонадизма у взрослых мужчин – несопоставимые явления. Освещены ключевые показатели состояния репродуктивной системы мужчин в различные возрастные периоды (уровень тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны, гонадотропинов и сперматогенез). Представлены последствия возрастного снижения секреции тестостерона и возможности их устранения/предотвращения препаратами тестостерона. Рассмотрено влияние препаратов тестостерона на половую функцию, минеральную плотность костной ткани, мышечную и жировую ткани, степень выраженности анемии и эритроцитоза, депрессию, когнитивную функцию и на метаболические и сердечно-сосудистые параметры. Приведены показания к лечению тестостероном у мужчин старшего возраста. Показано, что схемы лечения и препараты тестостерона используются те же, что и для гипогонадизма любой другой природы. При этом целевое значение тестостерона в сыворотке крови на фоне лечения должно быть меньше, чем у молодых больных, с целью минимизации побочных эффектов.

Ключевые слова: репродуктивная система мужчин, гипогонадизм, тестостерон, сперматогенез, препараты тестостерона.

Для цитирования: Древаль А.В. Изменение функционирования репродуктивной системы мужчин с возрастом (лекция) // РМЖ. 2017. № 22. С. 1661–1664.

ABSTRACT

Age changes in the functioning of the reproductive system of men (lecture)

Dreval A.V.

Moscow Scientific Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky

The lecture is devoted to the issues of changes occurring in the reproductive system of men with the age. It has been shown that low testosterone syndrome in middle-aged and older men occurs in a very small percentage of cases and according to the data of modern reproductive endocrinology, the mechanisms of menopause development in women and hypogonadism in adult men are incommensurable phenomena. Key indicators of the reproductive system of men in different age periods (level of testosterone, sex hormone binding globulin, gonadotropins and spermatogenesis) are highlighted. The consequences of an age-related decrease in testosterone secretion and the possibility of its elimination / prevention by testosterone drugs are presented. The author considers the influence of testosterone preparations on sexual function, bone mineral density, muscle and fat tissue, the severity of anemia and erythrocytosis, depression, cognitive function and on metabolic and cardiovascular parameters. Indications for the treatment with testosterone in older men are given. It is shown that the treatment regimens and testosterone preparations are the same as for hypogonadism of any other nature. In this case, on the background of treatment the target value of testosterone in the blood serum should be less than in young patients in order to minimize side effects.

Key words: male reproductive system, hypogonadism, testosterone, spermatogenesis, testosterone preparations.

For citation: Dreval A.V. Age changes in the functioning of the reproductive system of men (lecture) // RMJ. 2017. № 22. P. 1661–1664.

Введение

В случайной выборке 3369 мужчин в возрасте 40–80 лет, у которых не было ни патологии тестикул, ни поражения гипоталамо-гипофизарной системы, изучали распространенность гипогонадизма, связанного только с возрастом¹. У 2,1% обследованных наблюдался низкий уровень сывороточного тестостерона (<317 мг/л (11 нмоль/л), и он сочетался с тремя симптомами, характерными для нарушения половой функции. При этом у них были выявлены пониженный уровень гемоглобина, низкая минеральная плотность костной ткани (МПК), уменьшенный объем предплечья, снижена физиче-

ская сила. И чем более снижен был уровень тестостерона, тем более выраженными были клинические проявления гипогонадизма и его последствий. В результате был сделан вывод, что синдром низкого уровня тестостерона у мужчин среднего и старшего возраста как концепция имеет право на существование, но встречается в очень небольшом проценте случаев.

Несколько замечаний относительно терминологии, связанной со снижением с возрастом репродуктивной функции. Так как любая классификация – это, в определенной степени, упрощенное представление о наблюдаемом явлении, то всегда найдется то или иное из нее исключение, что часто является поводом для дискуссии о ее адекватности. Это особенно ярко проявилось в попытках унифицировать представление о снижении с

¹ Tajar A, Huhtaniemi I.T., O'Neill T.W. et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS) // J Clin Endocrinol Metab. 2012. Vol. 97(5). P. 1508–1516.

возрастом репродуктивной функции у человека таким образом, чтобы оно было одновременно пригодно как для женщин («менопауза»), так и для мужчин («мужская менопауза», «андопауза»).

Вместе с тем у женщин, в отличие от мужчин, не сохраняется репродуктивная функция до старости, и, более того, у них есть критический возраст – около 50 лет, после которого репродуктивная функция полностью прекращается (менопауза). С другой стороны, у достаточно большого числа мужчин в пожилом возрасте уровень тестостерона в сыворотке оказывается сопоставимым с уровнем у молодых мужчин, а продукция сперматозоидов вообще мало меняется с возрастом.

Также следует отметить, что прекращение секреции эстрадиола яичниками напрямую связано с исчезновением в них гамет (яйцеклеток). В то время как у мужчин можно наблюдать исчезновение продукции сперматозоидов (гамет) без нарушения секреции тестостерона.

Таким образом, исходя из данных современной репродуктивной эндокринологии, механизмы развития менопаузы у женщин и гипогонадизма у взрослых мужчин – абсолютно несопоставимые явления, даже если сравнивать менопаузу с гипогонадизмом, развивающимся у мужчин только после 50–60 лет. Следовательно, в определение гипогонадизма у взрослых мужчин, который развивается во второй половине жизни, не должны включаться какие бы то ни было элементы из определения менопаузы (например, «андропауза», «мужская менопауза» и т. п.), т. к. это, по сути, дезориентирующие «уточнения» причины гипогонадизма у мужчин старшего возраста.

Определенным компромиссом между сторонниками термина «андропауза» («мужская менопауза») и теми, кто считает недопустимым смешивать представления о менопаузе и гипогонадизме у взрослых мужчин, является термин «возрастной гипогонадизм». В такой комбинации «возраст + гипогонадизм» неявно присутствует утверждение, что менопаузу у женщин и гипогонадизм у мужчин второй половины жизни объединяет возрастная зависимость, при отсутствии каких-либо других причин гипогонадизма. Но, с моей точки зрения, и такое определение гипогонадизма у взрослых мужчин имеет существенный недостаток.

Что есть возраст? Некоторый временной интервал от дня рождения до какой-то даты календаря. Почему возраст связывается с определенными болезнями? Потому что статистически установлено, что чем больше возраст человека, тем в большей степени он склонен к заболеваниям и, более того, можно даже указать, к каким именно. Например, атеросклероз (ишемическая болезнь сердца), сахарный диабет, артериальная гипертензия, опухоли и др. Но очевидно, что не сама по себе длительность жизни, абсолютно нематериальный объект, вызывает болезни. В основе любых болезней, которые чаще появляются с возрастом, лежат определенные материальные причины (патогенетические механизмы), как правило, генетически детерминированные. Следовательно, добавление к названию болезни такой характеристики, как «возраст», с содержательной точки зрения (направление обследования, выбор лечения и других аспектов медицинской помощи) бессмысленно. Скорее всего, оно отражает архаические представления, когда объем знаний о болезни не позволял увидеть за ними ничего, кроме связи ее с возрастом. Отсюда наблюдается в современной медицине тенденция отказы-

ваться при многих нозологиях от ранее включенного в их определение параметра «возраст». Например, сахарный диабет долгое время разделялся на юношеский (молодых) и пожилых (взрослых), но теперь это сахарный диабет 1-го и 2-го типов. И более того, даже те заболевания, которые только и проявляются во второй половине жизни, теперь не доопределяют термином «возрастной». Сочетания «возрастной атеросклероз», «возрастная ишемическая болезнь сердца» или «возрастной рак желудка» выглядят на сегодня по крайней мере некорректно, хотя все это болезни второй половины жизни.

Полагаю, и название «возрастной гипогонадизм» тоже вскоре должно исчезнуть. Что взамен? Может быть, для начала целесообразно использовать менее однозначные, чем «возрастной гипогонадизм», определения, которые и сейчас можно встретить в научной литературе: «дефицит секреции тестостерона у мужчин старшего возраста» или «андрогенодефицит позднего возраста». Очевидно, что практически все такого рода болезни в недалеком будущем распадутся, скорее всего, на спектр генетических дефектов.

Ключевые показатели состояния репродуктивной системы мужчин в различные возрастные периоды

В различных исследованиях было показано, что с возрастом у мужчин в крови снижается концентрация тестостерона, в т. ч. и свободного, повышается уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Но следует заметить, что большинство промышленно производимых наборов для исследования общего и свободного тестостерона (или рассчитанного по формуле) имеют существенные технические и теоретические ограничения, которые не позволяют в клинических условиях на основании полученных с их помощью результатов надежно диагностировать гипогонадизм у конкретного пожилого мужчины.

Тестостерон в сыворотке

Снижение уровня общего тестостерона в сыворотке с возрастом установлено в целом ряде исследований, но оказалось относительно небольшим: на 100 нг% (3,5 нмоль/л) в возрасте от 20 до 80 лет. В возрасте от 40 до 80 лет уровень общего тестостерона в сыворотке снижается на 0,4% в год, а свободного – на 1,3% в год. Вариабельность уровня тестостерона в сыворотке у молодых мужчин выше, чем у пожилых. Процент лиц с концентрацией общего тестостерона в диапазоне, характерном для гипогонадизма, составил 20, 30 и 50% среди лиц на шестом, седьмом и восьмом десятке лет жизни соответственно.

Концентрация свободного тестостерона снижается с возрастом в большей степени, чем общего (2,8% в год). Процент лиц с концентрацией общего тестостерона в диапазоне, характерном для гипогонадизма, составил 40, 70 и 90% среди лиц на шестом, седьмом и восьмом десятке лет жизни соответственно.

Глобулин, связывающий половые гормоны в сыворотке

С возрастом концентрация в сыворотке ГСПГ постепенно повышается. Так как ГСПГ очень активно связывает тестостерон, то именно по этой причине все меньше в крови с возрастом циркулирует свободного тестостерона.

Сперматогенез

Продукция спермы с возрастом мало меняется. Средний объем тестикул у пожилых несколько меньше (20,6 мл), чем у

молодых (29,7мл). Если сопоставить показатели спермы у мужчин в возрасте 45–48 лет и 56–80 лет, то в среднем отличий не наблюдают. Плотность спермы у 20 мужчин в возрасте 24–37 лет была сопоставима с плотностью спермы их отцов в возрасте 60–88 лет.

Гонадотропины

С возрастом концентрации в крови гонадотропинов повышаются, в большей степени ФСГ (3,1% в год), чем ЛГ (0,9% в год), но не в такой степени, как следовало бы ожидать с учетом степени падения с возрастом концентрации тестостерона. Отсюда можно сделать вывод, что падение в сыворотке концентрации тестостерона с возрастом может быть следствием комбинации первичного и вторичного гипогонадизма.

Последствия возрастного снижения секреции тестостерона и возможности их устранения/предотвращения препаратами тестостерона

Следует отметить, что нет абсолютно точно установленных данных о связи между снижением уровня сывороточного тестостерона с возрастом и клиническими последствиями этого снижения. Есть лишь некоторые параллели между симптомами гипогонадизма и процессами старения, что позволяет предполагать участие в них снижения секреции тестостерона с возрастом.

Что касается заместительной терапии тестостероном у пожилых с низким уровнем сывороточного тестостерона, то на сегодня ее влияние на устранение симптомов гипогонадизма недостаточно ясно. В ряде специальных исследований не удалось получить какого-либо улучшения состояния на фоне заместительной терапии тестостероном. Эту точку зрения разделяет и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US Food and Drug Administration (FDA)), которое в 2015 г. рекомендовало производителям препаратов тестостерона указывать в инструкции, что он предназначен только для мужчин, у которых причина низкого уровня тестостерона известна (возраст к такой причине не относится!).

Международное общество эндокринологов дает в руководстве следующие рекомендации по заместительной терапии гипогонадизма у пожилых:

- В случае отсутствия болезней гипофиза или тестикул рекомендуется терапия тестостероном только в тех случаях, когда уровень сывороточного тестостерона был снижен более чем в одном исследовании крови, а также при этом имеются клинические признаки дефицита тестостерона.

- Целевое значение концентрации сывороточного тестостерона у пожилых мужчин должно быть ниже, чем у молодых, например 300–400 нг% (10,4–13,9 нмоль/л), а не 500–600 нг% (17,4–20,8 нмоль/л), для снижения риска развития потенциальных побочных эффектов.

В целом заместительная терапия тестостероном у мужчин старшего возраста положительно, но в умеренной степени влияет на сексуальную функцию, переносимость физической нагрузки, настроение, симптомы депрессии и МПК. Но при этом лечение тестостероном не влияет на качество жизни или когнитивные способности и увеличивает размер атеросклеротических бляшек коронарных сосудов. Лечение тестостероном не повышало риск сердечно-сосудистых событий, рака простаты и частоты ночного апноэ.

Но необходимы более обширные и длительные исследования для получения более надежных результатов.

Половая функция

Половая функция, которая измеряется по частоте оргазма или половых актов, или сексуальному удовлетворению, у пожилых ниже, чем у молодых. В исследовании мужчин в возрасте от 40 до 80 лет было установлено, что только при концентрации тестостерона в сыворотке ниже 320 нг% (11,1 нмоль/л) развиваются три симптома сексуальной дисфункции: слабая утренняя эрекция, сниженное половое влечение и эректильная дисфункция.

Заместительная терапия тестостероном у пожилых не влияла на качество жизни, оказывала умеренное влияние на сексуальную функцию. Только в случае очень низкого исходного уровня тестостерона наблюдалось повышение либидо, но без влияния на эректильную функцию и сексуальное удовлетворение.

Минеральная плотность костной ткани

С возрастом МПК снижается, и, соответственно, повышается риск переломов. В проспективном исследовании, проведенном среди мужчин старше 65 лет, было установлено, что риск невертебральных переломов повышается только у тех лиц, у которых была снижена концентрация свободного эстрадиола или повышен уровень ГСПГ, но не у тех, у кого был снижен только уровень свободного тестостерона. Риск переломов составил 3,4 у тех пожилых мужчин, у которых был низкий уровень свободного эстрадиола в комбинации с низким уровнем свободного тестостерона и ГСПГ.

Хотя на фоне заместительной терапии тестостероном у пожилых и наблюдается повышение МПК позвонков (на 9–10%) и бедра (на 2–3%), но в исследованиях не изучалась частота переломов и поэтому неизвестно, насколько такое лечение снижает риск переломов.

Мышечная и жировая ткани

У мужчин в возрасте 60–80 лет мышечная сила меньше, чем в возрасте 20–40 лет. У молодых мужчин с гипогонадизмом заместительная терапия трансдермальным тестостероном не приводит к повышению мышечной силы. Исходя из этих данных, нельзя ожидать положительного результата от такого лечения и в пожилом возрасте.

На фоне заместительной терапии тестостероном у пожилых увеличивалась масса мышечной ткани (на 3 кг) и снижалась масса жировой ткани (на 2 кг), но при этом масса тела существенно не изменялась. Также не изменялись параметры физической силы.

Анемия и эритроцитоз

Анемия часто наблюдается у пожилых мужчин. Анемия характерна также для лиц с гипогонадизмом, и она корректируется назначением заместительной терапии. Назначение тестостерона пожилым мужчинам повышало уровень гемоглобина по сравнению с плацебо, но не устраняло анемию.

Лечение длительно действующими эфирами тестостерона у пожилых вызывало эритроцитоз (с частотой до 24%), а также повышение гематокрита.

Депрессия

Если уровень тестостерона находится близко к нижней границе нормы, то риск развития депрессии повышается

по сравнению с таковым у мужчин, у которых уровень тестостерона ближе к верхней границе нормы. Заместительная терапия тестостероном у пожилых улучшает настроение и способствует ремиссии депрессии.

Когнитивная функция

Среди обследованных мужчин в возрасте 50–90 лет когнитивные функции (вербальная, визуальная память и др.) были существенно снижены у лиц с пониженным (характерным для гипогонадизма) уровнем сывороточного тестостерона. Заместительная терапия тестостероном не влияет на когнитивную функцию.

Метаболические сердечно-сосудистые параметры

В эпидемиологических исследованиях было установлено, что низкий уровень сывороточного тестостерона ассоциируется с развитием центрального ожирения, более высокой концентрацией инсулина, метаболическим синдромом, диабетом, повышенной активностью С-реактивного протеина и повышенной смертностью. Но что здесь первично, а что вторично – неизвестно, и нет данных, относящихся к пожилому возрасту.

Заместительная терапия тестостероном увеличивает размер атеросклеротических бляшек у больных с тяжелым коронарным атеросклерозом. Эти данные следует учитывать при обосновании необходимости лечения тестостероном у пожилых.

Показания к лечению тестостероном у мужчин старшего возраста

Пока нет согласия между экспертами относительно того, какие целевые значения сывороточного тестостерона должны быть у мужчин старшего возраста: одни предлагают не превышать уровень 300 нг% (10,4 нмоль/л), а другие – 200 нг% (6,9 нмоль/л). Но в любом случае результаты исследования утреннего содержания сывороточного тестостерона должны многократно перепроверяться и сопоставляться с признаками и симптомами гипогонадизма, прежде чем будет назначена заместительная терапия тестостероном.

Больной также должен быть проинформирован о возможных рисках такого лечения, включая эритроцитоз, рак простаты, гиперплазию простаты и сердечно-сосудистый риск.

Если у мужчины старшего возраста обнаруживают симптомы, которые встречаются при гипогонадизме, но при этом уровень тестостерона лишь субнормальный, в т. ч. и при повторных исследованиях, то лечение тестостероном не рекомендуется, т. к. его положительные эффекты при этом сомнительны, а риски осложнений вполне реальны. Кандидатами для лечения тестостероном могут быть мужчины старшего возраста, у которых выявлены ниже следующие клинические показатели:

- Если у больного имеются симптомы гипогонадизма, такие как снижение либидо, активности и настроения, а также остеопороз или анемия, то рекомендуется исследовать сы-

вороточный общий тестостерон в утренние часы (8:00–10:00. Если его уровень менее 300 нг% (10,4 нмоль/л), то это исследование необходимо дважды повторить, т. к. концентрация тестостерона в крови сильно колеблется.

- Свободный тестостерон целесообразно исследовать (специальным методом) или вычислять (по результатам исследования общего тестостерона и концентрации ГСПГ) только у мужчин с ожирением.

- Если уровень общего тестостерона оказался ниже 200 нг% (6,9 нмоль/л), то рекомендуется исключить болезни, сопровождаемые гипогонадизмом. Если не выявлено болезней гипоталамо-гипофизарной области или тестикул, приведших к гипогонадизму, то целесообразность заместительной терапии тестостероном обсуждается с больным только в том случае, если уровень сывороточного общего тестостерона ниже 200 нг% (6,9 нмоль/л). Больной должен быть предупрежден обо всех потенциальных рисках такого лечения.

Схемы лечения и препараты тестостерона те же, что и для гипогонадизма любой другой природы. При этом целевое значение тестостерона в сыворотке крови должно быть меньше, чем у молодых больных, и составлять 300–400 нг% (10,4–13,9 нмоль/л) для минимизации побочных эффектов.

Если на фоне назначенного лечения симптомы или патологические состояния, потенциально связанные с гипогонадизмом, не исчезают в ожидаемый период времени (нет повышения физической силы, либидо или гемоглобина в течение нескольких месяцев или повышения МПК в течение 2 лет, например), то нужно обсудить с больным целесообразность продолжения лечения.

На фоне лечения тестостероном рекомендуется регулярное исследование состояния простаты:

- Перед началом лечения тестостероном рекомендуются пальцевое исследование простаты через прямую кишку и определение уровня сывороточного простат-специфического антигена (ПСА). Рекомендуется обстоятельное урологическое обследование до назначения лечения тестостероном у мужчин, у которых выявлены:

- узел простаты;
- уровень ПСА более 4,0 нг/мл, но нет факторов риска рака простаты;
- уровень ПСА 3–4 нг/мл и есть факторы риска развития рака простаты (рак простаты у родственников, например).

- Через 3 мес. после начала заместительной терапии тестостероном проводятся пальцевое исследование простаты через прямую кишку и определение уровня ПСА. Если за это время развился узел простаты или уровень ПСА повысился более чем на 1,4 нг/мл от исходного, то необходимо специальное урологическое дообследование. В дальнейшем пальцевое исследование простаты и определение уровня ПСА проводятся ежегодно у всех мужчин. Повышение уровня ПСА более чем на 0,4 нг/мл в год, подтвержденное в повторном исследовании, требует консультации уролога.

Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы дифференциальной диагностики и системной терапии болевого синдрома (лекция для практического врача)

Профессор Е.Г. Старостина

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

РЕЗЮМЕ

Болевая диабетическая периферическая нейропатия (БДПН) – распространенное хроническое осложнение сахарного диабета (СД), значительно нарушающее самочувствие, качество жизни и функционирование пациентов. В данной лекции рассматриваются практические аспекты клинической диагностики БДПН и алгоритм дифференциальной диагностики болевого синдрома в нижних конечностях у больных СД. Исходя из основных аспектов патофизиологии боли при БДПН, дано обоснование применению симптоматических (обезболивающих) препаратов центрального действия – противосудорожных, антидепрессантов и опиоидов. Дана характеристика каждого класса препаратов, используемых для лечения БДПН, рассмотрены доказательные данные об эффективности, переносимости и противопоказаниях к их применению, а также возможности комбинированной терапии. Описаны режимы дозирования и возможные ошибки, возникающие при применении разных групп препаратов. Приводятся данные о препаратах первой, второй и третьей линии в соответствии с несколькими международными клиническими рекомендациями. Подчеркнута необходимость индивидуального подбора препарата с учетом доказательных данных, сопутствующей медикаментозной терапии, переносимости, стоимости препарата и предпочтений пациента, его возраста и сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: сахарный диабет, болевая диабетическая периферическая нейропатия, лечение.

Для цитирования: Старостина Е.Г. Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы дифференциальной диагностики и системной терапии болевого синдрома (лекция для практического врача) // РМЖ. 2017. № 22. С. 1665–1676.

ABSTRACT

Diabetic neuropathy: some issues in differential diagnosis and systemic treatment of the pain syndrome

Starostina E.G.

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

Painful diabetic peripheral neuropathy (PDPN) is a common chronic complication of diabetes mellitus that significantly affects patients' well-being, quality of life and functioning. This lecture deals with practical issues of clinical diagnosis of PDPN and the algorithm for differential diagnosis of the pain syndrome in the lower extremities in diabetic patients. Based on the major pathophysiological pathways in PDPN, the author presents the rationale for the use of symptomatic centrally-acting drugs to diminish pain, such as anticonvulsants, antidepressants and opioid analgesics, with description of each class of the drugs used for the treatment of PDPN, evidenced-based data on their efficacy, tolerability and contraindications, as well as the potential of combination therapy. Their dosage regimens and potential pitfalls with the use of various pharmaceutical groups are described. The agents are categorized into the 1st, 2nd and 3rd line treatments in accordance with several international clinical guidelines. The necessity is emphasized to tailor the choice of the drug supported by the evidence-based data, concomitant medications, tolerability, costs and patient's preferences, as well as patient's age and concomitant illnesses.

Key words: diabetes mellitus, painful diabetic peripheral neuropathy, treatment.

For citation: Starostina E.G. Diabetic neuropathy: some issues in differential diagnosis and systemic treatment of the pain syndrome // RMJ. 2017. № 22. P. 1665–1676.

Введение

Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) – комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате сахарного диабета (СД). ДПН, особенно ее болевая форма (БДПН), серьезно ухудшает самочувствие, трудоспособность и качество жизни пациентов, способствует усилению тревоги, депрессии и нарушений сна, нарушает физическое и психическое функционирование больных, снижая, в частности, их комплаентность. Наличие ДПН ассоциировано с ухудшением прогноза, повышением риска развития язв стопы и 15-кратным ростом риска ампутации

нижних конечностей и инвалидизации. Кроме того, она является предиктором развития ретинопатии, нефропатии и более высокой смертности пациентов.

По данным российского регистра СД, ДПН выявлена в среднем у 33,6% больных сахарным диабетом 1-го типа (СД1) и у 18,6% больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2), причем в разных регионах России эти показатели колеблются от 0,1 до 67,2% при СД1 и от 0,1 до 42,4% при СД2¹. Однако, судя по широкомасштабным эпидемиоло-

¹ Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. № 20(1). С. 13–41.

гическим исследованиям, истинная распространенность ДПН гораздо выше (50–70%), причем БДПН страдает от 16 до более чем 30% пациентов. Таким образом, хотя ДПН остается самым распространенным хроническим осложнением СД, ее диагностика и, соответственно, лечение оставляют желать лучшего. Эта лекция посвящена практическим аспектам диагностики, дифференциальной диагностики и симптоматической терапии БДПН и предназначена эндокринологам, диабетологам, неврологам, терапевтам, врачам общей практики и врачам любых специальностей, к которым могут обратиться больные СД с жалобами на боли в ногах.

Несмотря на некоторые различия в классификациях ДПН и существование индивидуально сложных диагностических ситуаций (что не является предметом данной статьи), в большинстве случаев диагностика ДПН, особенно БДПН, и ее лечение без труда могут осуществляться не только неврологами, но и эндокринологам и диабетологами (о чем прямо говорится в основополагающем отечественном документе по ведению больных СД «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации»²), но и, вне всякого сомнения, врачами общей практики или терапевтами (там, где нет эндокринолога). Это обусловлено тем, что, как мы подробно рассмотрим далее, диагноз данного состояния ставится на основании тщательно собранного анамнеза, внимательной оценки характера жалоб и физического обследования нижних конечностей и в большинстве случаев практически не требует специальных методов диагностики.

Клиническая диагностика

В повседневной практике чаще всего нейропатические боли в ногах у больных СД вызваны хронической сенсорной/сенсомоторной ДПН (около 80%). Существенно меньший процент приходится на острые сенсорные, или атипичные, нейропатии – нейропатию Элленберга и острую «инсулиновую» нейропатию. Все три перечисленные формы относятся к генерализованным симметричным полинейропатиям. Именно эти формы БДПН будут обсуждены в данной публикации как относительно просто диагностируемые и наиболее распространенные. Редкие формы болевых нейропатий при СД – проксимальная моторная нейропатия (син. – диабетическая пояснично-крестцовая радикулоплексопатия) и другие фокальные и мультифокальные несимметричные нейропатии, поражающие периферические, черепно-мозговые и другие нервы, требуют направления к неврологу для специального обследования, дифференциальной диагностики и лечения.

Хроническая сенсорная ДПН развивается, как правило, не ранее, чем через 5 лет от дебюта СД1, но к моменту постановки диагноза СД2 она уже может присутствовать, т. к. СД2 часто протекает латентно и диагностируется поздно. Хроническая сенсорная ДПН начинается постепенно, как правило, со снижения чувствительности, которое иногда может не ощущаться пациентом или выявляться лишь тогда, когда больной с удивлением обнаруживает отсутствие боли при травмах или ожогах кожи, или когда развивают-

ся язвы в местах наибольшего давления на стопе, или нейропатическая остеоартропатия. Гораздо чаще пациенты жалуются на онемение, парестезии (покалывание, «ползание мурашек») и боли в ногах, которые они описывают как жгучие, стреляющие («как током»), режущие. Боли усиливаются ночью и несколько уменьшаются при ходьбе. Их интенсивность сильно варьирует у разных пациентов, и, как в целом принято считать, она тем выше, чем больше в нейропатический процесс вовлечены мелкие нервные волокна. Поражение мелких нервных волокон также сопровождается гипералгезией – усиленным ощущением боли от раздражителей, которые у здорового человека вызывают небольшую болевую реакцию (например, укол тупой иглой). В тяжелых случаях может иметь место аллодиния – восприятие сильной боли от раздражителей, которые в норме боли не вызывают (например, прикосновение одежды, одежды, кусочка ваты). Симптомы манифестируют с пальцев стоп, симметричны и постепенно распространяются по направлению снизу вверх, на всю стопу, голень и более проксимальные отделы конечностей, а в редких случаях – на верхние конечности (где они также вначале проявляются в пальцах и кистях) и передние отделы туловища. Такая динамика локализации неспецифична для ДПН и наблюдается также, например, при алкогольной и амилоидной полинейропатиях.

При хронической сенсорной ДПН может отмечаться и синдром «беспокойных ног», который также неспецифичен для СД, но, как и болевой синдром, сильно нарушает сон и качество жизни больных. По мере прогрессирования ДПН появляются моторные симптомы, в основном в виде слабости и постепенной атрофии мышц. Хроническая сенсорная ДПН – необратимое прогрессирующее осложнение.

Острая сенсорная нейропатия начинается остро и подостро, с нестерпимых жгучих болей в области стоп, реже голеней. Характерно, что чувствительность при этом практически или совсем не снижена, сухожильные рефлексы не изменены, двигательные симптомы в виде слабости или атрофии мышц отсутствуют. Одна из разновидностей острой сенсорной нейропатии описана у больных СД1 на фоне резко выраженной декомпенсации и кетоацидоза (нейропатия Элленберга), вторая разновидность – напротив, возникает после начала инсулинотерапии и быстрой нормализации гликемии («острый инсулиновый неврит»). Таким образом, в генезе обеих форм острой сенсорной нейропатии участвуют резко выраженные колебания гликемии, в связи с чем их можно объединить в единое патогенетическое целое. Острая сенсорная нейропатия – обратимое состояние, которое в большинстве случаев заканчивается самопроизвольным купированием болевого синдрома примерно через 1 год. В таблице 1 сопоставлены основные диагностические характеристики хронической сенсорной/сенсомоторной и острой сенсорной ДПН.

Сочетания типичных болевых жалоб и нарушений чувствительности обычно достаточно для постановки диагноза нейропатической боли. Краеугольным камнем для выявления нарушений чувствительности при подозрении на ДПН в рутинной практике является определение вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона Рюделя – Зайферта (Rydel – Seiffert) на 128 Гц (рис. 1) в стандартных точках – на медиальной поверхности головки 1-й плюсневой кости обеих стоп (обувь и носки/чулки следует снять). Ошибки при измерении чувстви-

² Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова (8-й выпуск) // Сахарный диабет. 2017. Спецвыпуск 1. С. 2–111.

тельности связаны в основном с использованием неподходящего камертона, погрешностями проведения процедуры и непониманием пациентом того, что от него требуется. Для получения надежного результата измерения важно придерживаться несложных правил, в частности, при первом его выполнении у конкретного больного продемонстрировать и объяснить ему предстоящую процедуру следующим образом:

- поставить вибрирующий камертон на кисть руки и спросить, чувствует ли пациент вибрацию;
- оставить камертон на кисти до тех пор, пока вибрация не уменьшится и в итоге не исчезнет; пациента просят сказать, когда ощущение вибрации исчезнет полностью;
- сообщить пациенту, что ту же процедуру повторяют на каждой стопе;
- попросить пациента закрыть глаза и полностью сосредоточиться на ощущении вибрации и ее исчезновении;
- поставить вибрирующий камертон в контрольную точку на стопе;
- чтобы четко уловить момент исчезновения вибрации, пациент должен непрерывно повторять «да, да, да...» все

Таблица 1. Сравнительная характеристики хронической и острой сенсорной диабетической полинейропатии

Клиническая картина	Острая сенсорная ДПН	Хроническая сенсорная/сенсомоторная ДПН
Характер спонтанных болей	Очень сильные, жгучие	Интенсивность варьирует, но в целом менее выраженные, ломящие, простреливающие, режущие
Провоцированные боли	Аллодиния, гипералгезия	Гипералгезия нередко, аллодиния реже
Снижение чувствительности	Отсутствует или слабо выражено	Снижение или потеря вибрационной, температурной, тактильной чувствительности
Моторные симптомы	Отсутствуют	Могут иметься (шаткость походки, нарушение равновесия, слабость и атрофия мышц), но не обязательны
Сухожильные рефлексы	Сохранены	Могут снижаться или отсутствовать
Синдром «беспокойных ног»	Отсутствует	Может быть
Другие симптомы	Часто – выраженная потеря массы тела на фоне инсулиновой недостаточности	Не характерны
Начало	Относительно острое, быстрое	Постепенное
Течение	Полное купирование симптомов в пределах 12 мес. Не ведет к развитию язв стопы или остеоартропатии	Длительное персистирование или усиление симптомов; возможно развитие язв стопы или остеоартропатии
Преимущественное поражение ³	Мелкие нервные волокна	Длинные нервные волокна, возможно, мелкие волокна

³ Обсуждение подходов к верификации типа пораженных волокон с помощью электрофизиологических методов или биопсии кожи/нерва не входит в задачи данной статьи.

время, пока он ее ощущает, и быстро сказать «нет», когда вибрация полностью исчезла;

– повторить исследование на второй стопе.

Вся процедура, включая демонстрацию на кисти, занимает около 2–3 мин.

Как правило, вибрационная чувствительность нарушается раньше, чем тактильная, болевая, позиционная и температурная чувствительность, и гораздо раньше, чем появляются моторные симптомы в виде мышечной слабости. Снижение виброчувствительности ниже возрастной границы нормы служит надежным, простым и удобным скрининговым тестом для диагностики ДПН. В ряде случаев, особенно при СД2, нарушение вибрационной чувствительности идет параллельно с повышением порогов к термическим раздражителям; такие пациенты нередко получают ожоги при «распаривании» ног, т. к. они не чувствуют высокой температуры воды.

Для диагностики и/или оценки степени тяжести ДПН можно использовать достаточно простые диагностические шкалы – например, шкалу симптомов нейропатии (NSS) и Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (MNSI)⁴. В повседневной практике для оценки выраженности болевого синдрома и эффективности антиболевого терапии может использоваться так называемая визуальная аналоговая шкала (ВАШ) – начерченная на листке бумаги линия длиной 10 см, на которой пациент отмечает субъективную интенсивность боли, или простые числовые оценочные шкалы, например, 11-балльная шкала Ликерта (от 0 – «боли нет» до 10 – «самая сильная боль из всех возможных»). Эти шкалы удобны и для отслеживания эффективности обезболивающей терапии.

⁴ Указанные шкалы см. в: Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова (8-й выпуск) // Сахарный диабет. 2017. Спецвыпуск 1. С. 2–111. Доступно по адресу: <https://endojournals.ru/index.php/dia/issue/view/695>.



Рис. 1. Градуированный камертон Рюделя – Зайферта (Rydel – Seiffert) 128 Гц и правильная точка для исследования вибрационной чувствительности

Дифференциальная диагностика с другими нейропатиями и с болями в нижних конечностях другой этиологии

БДПН – диагноз исключения. У больных СД могут иметься и недиабетические болевые нейропатии, этиопатогенез которых не связан с СД. К возможным этиологическим факторам недиабетических болевых нейропатий относятся интоксикации (чаще всего злоупотребление алкоголем, реже – отравление свинцом, ртутью), онкологические заболевания (классический пример заболевания, часто сопровождающегося полинейропатией, – бронхогенный рак легкого), инфекции (ВИЧ, герпесвирусная и др.), дефицит витаминов В₁₂, В₆ и В₁, амилоидоз, применение некоторых лекарственных средств (изониазида, алкалоидов барвинка, противоопухолевых средств, антиретровирусных препаратов). Большинство этих причинных факторов несложно установить или предположить путем тщательного сбора анамнеза и диагностики сопутствующих заболеваний у конкретного пациента. По нашим наблюдениям, если симптомы болевой полинейропатии выявляются у молодых пациентов с длительностью СД1 до 5 лет и впервые выявленным, то в первую очередь следует думать

об алкогольной нейропатии, тем более, что распространенность злоупотребления алкоголем среди подростков и молодых взрослых довольно высока.

В рутинной клинической практике очень часто приходится дифференцировать болевой синдром, обусловленный ДПН, от болей в ногах, вызванных другой патологией. Как правило, больной СД на приеме предъявляет жалобы просто на «боли в ногах», не конкретизируя их. В таблице 2 представлены заболевания, сопровождающиеся болями в ногах и часто встречающиеся у больных СД. Опрашивая и осматривая пациента в соответствии с предложенными пунктами (см. колонку «Признак»), в большинстве случаев можно достаточно быстро и надежно установить причину болевого синдрома. Диагностическая задача усложняется тем, что у многих больных СД встречается сочетание указанных в таблице видов патологии, например, чаще всего – комбинация нейропатического и ишемического характера поражения нижних конечностей. Тем не менее детальный расспрос и внимательное физикальное обследование и здесь помогают идентифицировать нейропатический и ишемический компоненты болевого синдрома.

Таблица 2. Клинический дифференциальный диагноз болей в нижних конечностях

Признак	Диабетическая нейропатия	Облитерирующий атеросклероз магистральных артерий ног (ишемия)	Хроническая венозная или лимфатическая недостаточность	Суставы	Депрессия
Локализация боли	Стопы болят больше, чем икры; икры болят больше, чем бедра	Икры, бедра болят больше, чем стопы	Преимущественно икры	Боли в области суставов	Четкой локализации нет; помимо болей в ногах могут иметься боли в самых разных отделах тела (голова, живот, плечевой пояс, спина)
Характер боли	Острые, жгучие, стреляющие, режущие, поверхностные, реже глубокие	Глубокие, ломящие	Распирающие	Острые или ноющие	Непостоянные, мигрирующие
Боли в покое	Присутствуют	Редко (только при крайней степени ишемии)	Отсутствуют или быстро проходят в положении лежа или с приподнятыми ногами	Уменьшаются, не изменяются или отсутствуют	Обычно воспринимаются сильнее
Боли при ходьбе	Уменьшаются	Усиливаются («синдром перемежающейся хромоты»)	Возникают не сразу, усиливаются к вечеру	Практически постоянно	Обычно менее заметны
Боли ночью	Усиливаются	Отсутствуют (кроме крайних степеней ишемии)	Отсутствуют	Не зависят от времени суток	Не зависят от времени суток
Кожа	Теплая, влажная, реже сухая с гиперкератозами	Холодная, бледная, сухая	Теплая, обычной влажности	Теплая, над суставами может быть горячей	Без изменений
Сосуды	Капиллярная сеть расширена; подкожные вены полнокровны; пульсация артерий стопы хорошая	Пульсация артерий стопы ослаблена или отсутствует; возможно снижение или отсутствие пульсации вышележащих артерий	Расширенные, варикозно измененные вены; возможны явления тромбофлебита	Без патологических изменений	Без патологических изменений
Отеки ног	Нет	Нет	Есть	Локальные в области сустава и прилежащих тканей	Нет
Локализация язв	Места наибольшего давления на стопе: подошва (пятка, плюсна)	Кончики пальцев	Голень	Отсутствуют	Отсутствуют
Объем движений	Сохранен	Сохранен	Сохранен	Уменьшен или ограничен	Сохранен
Вибрационная чувствительность	При хронической форме снижена, при острой сенсорной нейропатии может быть не изменена	Как правило, сохранена	Сохранена	Сохранена	Сохранена

Особенно необходима высокая настороженность практических врачей в отношении депрессивных расстройств как возможной причины болевого синдрома. Распространенность депрессии у больных СД достигает 20–30%, при этом главными жалобами 45–95% больных СД и депрессией являются именно соматические: постоянная слабость, усталость, отсутствие энергии, упадок сил, преднамеренное повышение или снижение аппетита и массы тела, бессонница или сонливость, тошнота, запоры, поносы, синдром раздраженной толстой кишки, снижение либидо и эректильная дисфункция, нарушение менструального цикла. Но самым типичным соматическим симптомом депрессивных расстройств являются жалобы на боли без явной соматической причины – мигрирующие, меняющие свой характер, наиболее часто – боли в конечностях, особенно в ногах, головные боли, боли в пояснице, хронические тазовые боли и т. д. Необходимо быть внимательным к типичным для депрессивного пациента формулировкам болевых жалоб («все болит», «все тело болит», «болят руки и ноги», «каждый день что-нибудь где-нибудь болит»). Более подробно клиническая картина депрессии и методы ее диагностики у больных СД были описаны нами ранее⁵.

Депрессия не только сама способна вызвать болевой синдром, но и усиливает боли, связанные с собственно БДПН. Тесная ассоциация депрессии с болями объясняется тем, что и в восприятии боли, и в патогенезе депрессии участвует ряд общих механизмов, главным из которых является дисбаланс нейромедиаторов серотонина и норадреналина в ЦНС. При наличии депрессии у больного СД врач может столкнуться с тремя клиническими ситуациями: 1) боли в ногах обусловлены только БДПН; 2) боли в ногах обусловлены только депрессией, а БДПН отсутствует; 3) боли в ногах обусловлены и БДПН, и депрессией. Конкретная клиническая ситуация будет влиять на выбор медикаментозной обезболивающей терапии БДПН (см. далее).

Патогенез боли при диабетической полинейропатии

Поражение периферических нервов при СД обусловлено метаболическими нарушениями и микроангиопатией, вызванными хронической гипергликемией и сердечно-сосудистыми факторами риска. Здесь мы лишь кратко рассмотрим основные механизмы, предположительно ведущие к развитию болевого синдрома при ДПН, поскольку они во многом обосновывают выбор медикаментозной терапии.

Нейропатическая боль может присутствовать на любой стадии развития ДПН – от субклинической до тяжелых, далеко зашедших стадий в сочетании с остеоартропатией Шарко и нейропатически-инфицированными язвами стопы. До сих пор невозможно окончательно ответить на вопрос: почему у одних больных с ДПН присутствует специфический болевой синдром разной степени выраженности, а у других ДПН протекает без него. В целом так называемые «положительные сенсорные симптомы», т. е. боли и парестезии считаются признаком активной дегенерации и нарушения регенерации нервных волокон, в то время как

⁵ 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.

по мере гибели сенсорных волокон нарастают «негативные симптомы» – снижение и утрата различных видов чувствительности. Если исходить из этой гипотезы, то болевой синдром при БДПН рано или поздно должен самостоятельно проходить, уступая место потере чувствительности.

Изучение естественной динамики БДПН дало противоречивые результаты: в одном исследовании с динамическим наблюдением от 3 до 4 лет болевой синдром уменьшился у 88% больных параллельно нарастанию снижения чувствительности, в другой работе значимых изменений выраженности боли за 4 года не произошло, в третьем у трех четвертей пациентов боли усилились, а у остальных – почти поровну уменьшились или не изменились.

Считается, что при БДПН поражены так называемые мелкие нервные волокна, причем изолированная или преимущественная сенсорная нейропатия мелких волокон может существовать при СД отдельно или до поражения длинных волокон. Однако объяснить болевой синдром исключительно поражением мелких волокон не удастся – у определенного процента больных есть поражение мелких волокон, но нет боли, и наоборот. Парадоксальным остается и существование так называемой «болевого нечувствительной нейропатии» (англ. – *‘painful painless leg’*, или «болевая безболевого нога»), при которой сильный болевой синдром сочетается с полной утратой всех видов чувствительности в нижних конечностях.

В патогенезе всех форм ДПН как таковой участвуют взаимосвязанные и синергидно действующие механизмы, пусковым фактором которых является гипергликемия. К ним относятся активация полиольного пути окисления глюкозы с внутриклеточным накоплением сорбитола и инозитола, гипоксия и ишемия нервов, усиление окислительного стресса, избыточная продукция конечных продуктов гликирования, липидные нарушения, включая дефицит гамма-линоленовой кислоты, повышение активности протеинкиназы С и других протеинкиназ, эндотелиальная дисфункция, дефицит инсулина и С-пептида, являющихся нейротрофическими факторами, активация поли-АДФ-рибозополимеразы (PARP) и т. д.

Четких морфологических или функциональных различий периферических нервов у больных с БДПН и безболевого ДПН не выявлено, кроме изменения плотности мелких волокон (внутрикожных и роговичных) при БДПН. Однако какие именно механизмы отвечают за развитие БДПН, до конца неясно. Предположительно генез любой нейропатической боли неспецифичен, сходен при разных заболеваниях, но даже разные механизмы могут вызвать одинаковые симптомы, и у одного и того же пациента таких механизмов может быть множество.

Не исключено, что гипергликемия как таковая может вызывать гипералгезию независимо от структурного поражения нервов. Одним из возможных посредников в развитии повышенной болевой чувствительности служит метилглиоксаль – продукт неполного расщепления глюкозы, образующийся в цепочке реакций гликирования. Его уровень при БДПН выше, чем при безболевого ДПН, он модифицирует активность натриевого канала, участвующего в восприятии болевых стимулов, вызывая гипералгезию к тепловым и механическим раздражителям.

За последние годы важную роль в генезе БДПН стали отводить иммунным клеткам, микроглии и нейронам ЦНС. Так, клетки микроглии спинного мозга в условиях гипергликемии активируются, вырабатывают большое количе-

ство провоспалительных цитокинов, которые могут индуцировать и поддерживать нейропатическую боль; повышение концентрации провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли- α при БДПН (но не при безболевого ДПН) обнаружено в макрофагах. Определенную роль играют и поражению микроциркуляторного русла, снабжающего кровью нервные стволы (*vasa nervorum*): так, при острой инсулиновой нейропатии отмечаются изменения этих микрососудов, близкие к таковым при пролиферативной ретинопатии, с резким повышением проницаемости и нарушением микроархитектоники.

При БДПН задействованы две группы механизмов повышения чувствительности к боли: периферическая сенситизация и центральная сенситизация. Периферическая сенситизация – снижение порога чувствительности периферических окончаний нервов, отвечающих за рецепцию боли, в ответ на воздействие медиаторов воспаления и других перечисленных веществ, продукция которых усиливается при гипергликемии. Отсюда воздействие слабых болевых раздражителей может восприниматься гораздо сильнее (гипералгезия), а неболевых раздражителей – как болевое (аллодиния). Центральная сенситизация обусловлена повышением нейрональной активности и расширением рецепторных полей в спинном мозге, таламусе и сенсорной коре, что также ведет к усилению центральной перцепции боли и ее генерализации, следовательно, к усилению ощущения спонтанных болей, гипералгезии и аллодинии. Некоторые биохимические, клеточные и нейрофизиологические механизмы периферической и центральной сенситизации перечислены в таблице 3.

В последние годы с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) и спектроскопии удалось установить, что ДПН сопровождается патологическими изменениями в спинном мозге в виде его субатрофии, изменения кровотока в таламусе (гиперперфузия при БДПН и гипоперфузия при безболевого ДПН), нейрохимическими изменениями, указывающими на нарушение функции таламических нейронов, дисбалансом возбуждающих и ингибирующих нейротрансмиттеров. Особый интерес исследователей привлекают данные об изменении объема и плотности не-

которых участков первичной сенсорной коры (задняя центральная борозда больших полушарий), вплоть до фокальной атрофии ее паренхимы, наиболее выраженной именно при болевой нечувствительной нейропатии.

Таким образом, накопленные данные указывают на большую роль ЦНС в генезе болевого синдрома при БДПН, что и делает препараты центрального действия ведущими в симптоматической антиболевой терапии этого состояния.

Лечение болевой диабетической полинейропатии

Главной целью лечения болевого синдрома является его полное купирование. В реальной жизни это не всегда достижимо, и удовлетворительным результатом лечения считается уменьшение его выраженности на 50% (по шкале Ликерта или ВАШ). Вслед за уменьшением болевого синдрома обычно следует восстановление или улучшение функционирования больного и его качества жизни. В данной статье будут представлены лишь доказательные рекомендации по лечению БДПН, выработанные Американской ассоциацией диабета (ADA), Американской ассоциацией неврологов (AAN), Европейской федерацией неврологических обществ (EFNS), Международной консенсусной группой по ДПН, Специальной группой по изучению нейропатической боли (NeuroPSIG) и принятые к использованию в отечественных «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом».

Коррекция факторов риска

В исследовании осложнений при СД1 (EURODIAB) было показано, что вероятность развития ДПН статистически значимо повышается при артериальной гипертензии (относительный риск (ОР) 1,5), большой длительности СД (ОР 1,4), гипергликемии и ее колебаниях (ОР 1,4 и 1,3 соответственно), курении (ОР 1,3), ожирении (ОР 1,2) и гипертриглицеридемии (ОР 1,2). Можно ли повлиять на ДПН путем воздействия на эти факторы риска? При СД1 достижение близкого к нормальному уровня гликемии снижает риск развития микроангиопатии и нейропатии, но не может полностью исключить ее возникновение или значительно уменьшить симптомы. При СД2 достижение нормогликемии практически не влияет на профилактику или торможение ДПН и БДПН.

Хотя качественные клинические исследования по оценке роли нормализации АД, дислипидемии, отказа от курения в профилактике и лечении ДПН не проводились, большинство экспертов сходятся во мнении, что достижение целевого АД, контроль уровня липидов (особенно триглицеридов), отказ от курения и употребления алкоголя могут оказать определенный положительный эффект в отношении ДПН.

«Патогенетическая» терапия

Комплекс витаминов В. В Кохрановском систематическом обзоре было проанализировано 13 исследований, включавших 741 пациента с алкогольной или диабетической нейропатией, был сделан следующий вывод: ограниченное количество данных рандомизированных исследований не позволяет сказать, приносит ли комплекс витаминов группы В пользу или вред при ДПН.

Альфа-липоевая кислота. В рекомендациях ADA 2017 г. говорится о том, что несмотря на существенный прогресс в изучении патогенеза ДПН, препаратов, которые

Таблица 3. Центральные и периферические механизмы нейропатической боли при СД (в модификации по Tesfaye et al.⁶)

Периферические механизмы	Центральные механизмы
<ul style="list-style-type: none"> Изменение распределения натриевых и кальциевых каналов в мембранах клеток Изменение экспрессии нейропептидов Симпатический спраунтинг (разрастание аксонов) Потеря ингибирующих импульсов от спинного мозга Изменение периферической микроциркуляции Атрофия, дегенерация и регенерация аксонов Поражение мелких волокон Усиленное поступление глюкозы в аксоны 	<ul style="list-style-type: none"> Центральная сенситизация: гипервозбудимость и спонтанная активность нейронов Дисбаланс возбуждающих и ингибирующих нейротрансмиттеров, особенно в нисходящих проводящих путях и первичной сенсорной коре (субстанция Р, глутамат, гамма-аминомасляная кислота, серотонин, норадреналин и др.) Усиление васкуляризации таламуса Ремоделирование (пластичность) сенсорной коры

⁶ Tesfaye S., Selvarajah D., Gandhi R. et al. Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests: evidence from magnetic resonance imaging // Pain. 2016. Vol. 157. P. 72–80.

могли бы эффективно воздействовать на течение ДПН или способствовать ее обратному развитию, не существует. Аналогичной точки зрения придерживается ААН, считающая, что данных, которые бы доказали или исключили клиническую пользу альфа-липоевой кислоты в лечении БДПН, нет. Это означает, что те исследования, в которых отмечалась ее некоторая эффективность, имеют ряд методологических недостатков, которые не позволяют считать результаты достаточно надежными. В клинических рекомендациях NeuroPSIG 2015 г. и Международной ассоциации по изучению боли (IASP) нет упоминания об этом препарате при обсуждении методов купирования болевого синдрома. Все сказанное можно отнести и к препаратам депротеинизированного гемодеривата.

Исчерпывающее заключение по этим и другим предположительно патогенетическим лекарственным средствам дано в последнем отечественном многотомном руководстве по СД: «Патогенетическая терапия диабетической нейропатии (ингибиторы альдозоредуктазы, гамма-линолевая кислота, антиоксиданты (тиоктовая и альфа-липоевая кислота), фактор роста нерва, аминоксидин, ингибиторы протеинкиназы С) по результатам рандомизированных клинических исследований не показали способности замедления или предотвращения прогрессирования повреждений периферической нервной системы на долгосрочной основе. Не было отмечено также существенного влияния так называемой патогенетической лекарственной терапии на течение клинической симптоматики, в частности, облегчение тяжести нейропатических болей»⁷.

Это положение нашло свое отражение в российских «Алгоритмах специализированной помощи больным сахарным диабетом», которые не содержат рекомендаций назначать препараты с предположительным патогенетическим механизмом действия при ДПН/БДПН. Изложенное не означает, что такие препараты не появятся никогда.

Симптоматическая терапия болевой ДПН препаратами центрального действия

Из сказанного выше следует, что в настоящее время единственным способом облегчить состояние больных БДПН является ранняя симптоматическая терапия нейропатической боли. С этой целью применяются препараты центрального действия (некоторые антидепрессанты, противосудорожные средства и опиоиды), а также препараты местного действия (капсаицин, лидокаиновые пластыри, ботулотоксин, изосорбида динитрат в аэрозоле). В связи с ограниченным объемом публикации и незначительным применением препараты местного действия здесь рассматриваться не будут.

Антидепрессанты, влияющие на серотонин и адреналин

Трициклические антидепрессанты (ТЦА), как и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (о них речь пойдет дальше), повышают концентрацию серотонина и норадреналина в синаптической щели, уменьшая центральную перцепцию боли. Обезболивающее действие ТЦА не зависит от антидепрессивного эффекта. В течение многих десятилетий препараты этой группы используются для лечения хронических болевых

синдромов различного генеза, в т. ч. БДПН. Именно большим практическим опытом применения объясняется то, что ТЦА входят в большинство клинических рекомендаций по БДПН, несмотря на то, что качественных рандомизированных клинических исследований по этому показанию проведено немного.

Наиболее известный ТЦА – амитриптилин; кроме него в эту группу входят имипрамин, дезипрамин, кломипрамин и нортриптилин. Преимуществами ТЦА являются относительно низкая стоимость и высокая эффективность. В Кохрановском систематическом обзоре 2005 г. указано, что число больных БДПН, которых необходимо лечить для уменьшения болевого синдрома не менее чем на 50% (NNT⁸), для амитриптилина составляет 1,3 (95% ДИ, 1,2–1,5), т. е. хороший обезболивающий эффект достигается примерно у каждых трех из четырех пациентов. По другим данным, хотя бы удовлетворительный эффект достигается как минимум у каждого четвертого больного, а хороший эффект – у каждого второго пациента. Амитриптилин уменьшает тревогу и депрессию, если таковые у пациента имеются, и улучшает сон.

Для лучшей переносимости дозу амитриптилина следует титровать медленно. С нашей точки зрения, при лечении БДПН его целесообразно назначать в меньшей начальной дозе, чем указано в инструкции к применению, – не более 5–10 мг/сут в 2 приема. Темпы увеличения дозы зависят от переносимости (см. далее). При хорошей переносимости через 3–4 дня дозу увеличивают до 10–25 мг в 2 приема, дальнейшее увеличение проводится 1 раз в 10–14 дней до достижения терапевтической дозы 50–150 мг/сут, которую делят на 2–3 приема. Решение об отмене препарата из-за неэффективности можно принимать не ранее, чем через 6–8 нед. приема, причем не менее 2 нед. препарат должен приниматься в максимальной переносимой дозе.

Основными ошибками при назначении амитриптилина являются: 1) назначение более высоких начальных доз или более быстрого увеличения дозы, в связи с чем многие больные отказываются от дальнейшего приема из-за побочных эффектов; 2) назначение слишком малых доз амитриптилина – от 2,5 до 25 мг/сут, которые, как правило, не купируют болевой синдром, в связи с чем пациенты перестают принимать препарат из-за мнимой неэффективности.

Главными проблемами ТЦА являются их недостаточно хорошая переносимость и тесно связанный с ней большой перечень абсолютных и относительных противопоказаний к применению (табл. 4). Побочные эффекты возникают у 25–55% пациентов и являются причиной прекращения приема амитриптилина у 3–4 из каждых 100 человек.

Следует особенно подчеркнуть крайнюю нежелательность назначения амитриптилина любым пациентам старческого возраста и больным СД с клинически значимой кардиологической патологией, у которых он будет провоцировать аритмии и ишемию миокарда.

Амитриптилин, имипрамин и кломипрамин по химическому строению представляют собой третичные амины. Есть ряд данных, что ТЦА, которые относятся к вторичным аминам (нортриптилин и дезипрамин), переносятся несколько лучше, чем третичные амины, однако рандомизи-

⁷ Галстян Г.Р. Диабетическая нейропатия. В кн.: Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. академика РАН И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2017. С. 608–628.

⁸ NNT – number needed to treat, число больных, которых необходимо лечить, чтобы получить эффект у одного человека. Здесь и далее под «эффектом» подразумевается уменьшение выраженности боли на 30–50%.

рованных контролируемых исследований по лечению болевых синдромов с ними проведено меньше и на очень небольших выборках.

При назначении любых ТЦА следует также учитывать довольно большое количество лекарственных взаимодействий.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Из СИОЗН для лечения БДПН могут использоваться дулоксетин и венлафаксин. Дулоксетин имеет лучшую доказательную базу по этому показанию, чем венлафаксин.

Начальная доза дулоксетина – 60 мг 1 р./сут, эффективные обезболивающие дозы – 60 и 90 мг 1 р./сут и 60 мг 2 р./сут (суммарно 120 мг/сут). В связи с тем, что в первые 1–2 нед. приема дозы 60 мг у некоторых пациентов может нарушаться сон, появиться тахикардия или легкая тошнота, можно начинать прием с 30 мг/сут с увеличением дозы до 60 мг через 1 нед. Альтернативой является комбинация дулоксетина в дозе 60 мг с небольшими дозами какого-либо препарата с противотревожным эффектом (валерианы, или тофизопама в дозе 50 мг 2 р./сут, или гидроксизина в дозе 12,5–25 мг/сут в 1 или 2 приема, или тиаприда по 50 мг 2 р./сут, или феназепам по 0,025 мг 1–2 р./сут и т. д.). Через 2–3 нед. противотревожный препарат отменяют, а прием дулоксетина продолжают. Если при дальнейшем повышении дозы дулоксетина нарушения сна и тахикардия появляются вновь (хотя это бывает крайне ред-

ко), то противотревожный препарат можно вновь назначить на 1–2 нед. Уменьшение болевого синдрома отмечается уже в первые дни приема препарата. Если этого не происходит, то для того, чтобы в полной мере оценить терапевтический эффект дулоксетина у конкретного больного БДПН, необходимо принимать его в дозе 120 мг/сут (или в максимально переносимой дозе) не менее 4 нед. NNT («number-needed-to-treat» – число больных, которых необходимо пролечить для получения заданного отличия) дулоксетина равняется 1,7–7, т. е. ослабление болей на 30–50% и более отмечается примерно у одного из 2–7 пациентов. При необходимости отмены препарата ее следует проводить постепенно, уменьшая дозу теми же темпами, которыми ее изначально увеличивали.

К преимуществам дулоксетина относятся прием 1 р./сут, доказанное положительное влияние на качество жизни, нарушенное в связи с БДПН, и сопутствующую депрессию, хотя обезболивающее действие СИОЗСН, как и ТЦА, также не зависит от антидепрессивного. Все дозы дулоксетина довольно хорошо переносятся, практически не влияют на гликемию и показатели липидного спектра.

К побочным эффектам дулоксетина в дозе 60 мг относятся нарушения сна (трудности засыпания или, напротив, сонливость), склонность к запорам. На более высоких дозах могут появляться сухость во рту, потливость, усиление или, чаще, снижение аппетита, однако все эти побочные эффекты выражены слабо или умеренно и приводят к отказу от приема препарата не более чем 4–10% больных (60 мг/сут) и 12–19% больных (120 мг/сут). Пациенты пожилого и старческого возраста вполне удовлетворительно переносят дулоксетин при тщательном соблюдении правил его назначения.

Дулоксетин противопоказан больным с декомпенсированной закрытоугольной глаукомой и печеночной недостаточностью, а также при хронической болезни почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин. Сердечно-сосудистые заболевания не являются противопоказанием к его применению (кроме рефрактерной к терапии артериальной гипертензии), что выгодно отличает дулоксетин от ТЦА, так же, как и меньшее количество лекарственных взаимодействий.

Другой СИОЗСН – венлафаксин мало используется для лечения БДПН, хотя, по имеющимся данным, в дозах 150–225 мг/сут он позволяет добиться уменьшения болевого синдрома на 50% и более у 56% больных. Лечение начинают с дозы 37,5 мг 2 р./сут, увеличивают ее на 75 мг еженедельно до достижения терапевтической или максимально переносимой. Продолжительность приема венлафаксина, после которого можно в полной мере оценить его эффективность, – не менее 4–6 нед. по 225 мг/сут. NNT венлафаксина находится в диапазоне от 5 до 8, т. е. эффект на указанных дозах удается получить у 1 из 5–8 пациентов. Основными побочными эффектами венлафаксина являются бессонница, тахикардия, тошнота и усиление тревоги в первые недели приема и в дальнейшем при увеличении дозы, а также повышение судорожной готовности. Прием препарата из-за непереносимости прекращает 1 пациент из каждых 9–16 человек. По нашему опыту, пациенты хуже переносят полные терапевтические дозы венлафаксина, чем полные терапевтические дозы дулоксетина; менее удобен и режим его дозирования – 3 р./сут. Во избежание синдрома отмены венлафаксин следует отменять постепенно.

Таблица 4. Переносимость и противопоказания к применению трициклических антидепрессантов (на примере amitриптилина)

Побочные эффекты	Противопоказания или меры предосторожности
1. Центральные гистаминные. Выраженная седация, сонливость, заторможенность, вплоть до спутанности сознания. Повышение аппетита и массы тела	Старческий возраст, цереброваскулярная болезнь, хроническая ишемия головного мозга иного генеза. Нарушение способности к работе, требующей повышенного внимания. Нарастание гипергликемии, может потребоваться увеличение дозы сахароснижающих препаратов
2. Холинолитические. Спутанность сознания; когнитивная дисфункция у пожилых при длительном приеме. Затруднение мочеиспускания, запоры, сухость во рту, нечеткость зрения. Синусовая тахикардия	Старческий возраст, цереброваскулярная болезнь, хроническая ишемия головного мозга иного генеза. Гипертрофия предстательной железы, глаукома. Тахиаритмии
3. Адреналитические: артериальная гипотония, рефлекторная тахикардия, сонливость, головокружение	Склонность к ортостатической гипотонии; кардиоваскулярная форма диабетической автономной полинейропатии
4. Адренергические (отмечаются только в первые 2 нед. применения): беспокойство, ощущение «внутренней дрожи», тремор	
5. Хинидиноподобные. Удлинение интервалов PR, QRS и QT на электрокардиограмме	Нарушение сердечной проводимости, АВ-блокада, удлинение интервала QT на электрокардиограмме. Одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT на электрокардиограмме
6. Повышение судорожной готовности	Эпилепсия

Противосудорожные препараты (антиконвульсанты)

История применения антиконвульсантов для лечения нейропатической боли насчитывает около 70 лет. Первым в 1942 г. при невралгии тройничного нерва стал применяться фенитоин, с 1962 г. – карбамазепин. В 1970–1980-х гг. пробовали применять клоназепам (неэффективен при БДПН) и препараты вальпроевой кислоты. С 1990-х гг. арсенал врача для лечения БДПН пополнился габапентином, а в 2004 г. – прегабалином.

Модуляторы натриевых каналов. Карбамазепин по-прежнему остается препаратом первой линии для лечения тригеминальной невралгии, однако данных в пользу его применения при БДПН мало. Небольшие исследования с неоптимальным дизайном позволяли предполагать эффективность карбамазепина при БДПН, в то время как крупные плацебо-контролируемые исследования ее не подтвердили. В связи с этим в большинстве международных клинических рекомендаций по БДПН карбамазепин либо не упоминается, либо прямо не рекомендуется, либо с оговорками отнесен ко 2-й линии терапии. Основная проблема при лечении карбамазепином заключается в том, что для обезболивающего эффекта при БДПН необходимы средние и высокие дозы (600–1200 мг/сут), которые с трудом переносятся многими пациентами (выраженная сонливость, седация, головокружение, нарушение равновесия и походки, гемато- и гепатотоксичность). Тем не менее в связи с невысокой стоимостью этот препарат должен оставаться в качестве варианта лечения БДПН. Начальная доза карбамазепина составляет 100 мг 2–3 р./сут (ретардных форм – 1 р./сут). Следует подчеркнуть, что выраженная сонливость обычно наблюдается при изменении (постепенном увеличении) концентраций карбамазепина в крови, а после стабилизации концентраций сонливость уменьшается. По этой причине увеличивать дозу рекомендуется после того, как сонливость, возникшая на фоне приема предшествующей дозы, уменьшится или пройдет. Этого принципа следует придерживаться на всем протяжении титрования дозы с шагом 200 мг, поэтому в конечном итоге темпы титрования могут быть разными у разных пациентов. Столь же постепенно проводится и отмена карбамазепина.

До последнего времени окскарбазепин, входящий в эту же группу, считался крайне малоэффективным при БДПН. Однако недавно было показано, что его эффективность зависит от фенотипа нейропатической боли: при наличии гипералгезии/аллодинии и сохранной чувствительности (что ближе к острой сенсорной нейропатии) препарат оказался эффективным (NNT равно 3, т. е. обезболивание не менее чем на 50% достигается у каждого третьего пациента), а при БДПН с потерей чувствительности препарат практически не работал. Следовательно, перед назначением этого препарата необходимо определять фенотип БДПН, что требует тщательной оценки всех видов чувствительности. Начальная доза окскарбазепина составляет 300 мг 2 р./сут, терапевтическая для обезболивания – 1800–2400 мг/сут; принципы титрования дозы такие же, как у карбамазепина.

Модуляторы кальциевых каналов (габапентиноиды). В эту группу входят два препарата с близким строением молекулы – производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК, англ. аббревиатура GABA, откуда и образовалось название группы – «габапентиноиды»). Препараты этой группы связываются не с рецепторами ГАМК, а с α -2- δ субъединицей потенциал-зависимых кальциевых каналов

нейронов, что вызывает уменьшение поступления ионов в Ca^{2+} пресинаптические окончания нейронов, находящихся в состоянии гипервозбуждения. Это ведет к торможению выхода возбуждающих нейромедиаторов в синаптическую щель и замедлению передачи нервного импульса на следующую нейрон. Важно, что габапентиноиды действуют только на «перевозбужденные» нейроны в заднем роге спинного мозга и центральной нервной системе (ЦНС) и не влияют на нормально функционирующие нейроны.

Первым из этих препаратов был внедрен в клиническую практику габапентин. Его назначают в начальной дозе 300 мг 1 р./сут, на 2-й день – 300 мг 2 р./сут, на 3-й день – 300 мг 3 р./сут; в дальнейшем дозу постепенно увеличивают до терапевтической (1800–3600 мг/сут). В настоящее время существует габапентин пролонгированного действия с более удобным однократным приемом. Минимальная продолжительность терапии, необходимая для оценки эффективности габапентина у конкретного больного, составляет от 3 до 8 нед. титрования дозы плюс не менее 2 нед. приема в высшей дозе 3600 мг/сут. NNT габапентина равняется 3–7, т. е. хотя бы удовлетворительный обезболивающий эффект достигается у 1 из 3–7 пациентов.

Позднее созданный прегабалин (модифицированная молекула габапентина) является в настоящее время самым изученным при БДПН препаратом, с обезболивающим эффектом, доказанным в большинстве исследований. Сродство молекулы прегабалина к α -2- δ субъединице Ca^{2+} -канала в 6 раз выше, чем у габапентина, а всасывание является линейным и зависит от дозы, что также в положительную сторону отличает прегабалин от габапентина. В связи с этими особенностями фармакокинетики обезболивающий эффект наступает раньше, чем у габапентина, длительный период подбора дозы не требуется. Кроме того, прегабалин эффективнее габапентина: его средняя доза (450 мг/сут) по обезболивающему действию сопоставима с высшей суточной дозой габапентина (3600 мг).

Дозу прегабалина можно подобрать быстрее, чем габапентина. В 1–2-й день препарат принимают по 75 мг 2 р./сут, с 3-го по 7-й день – по 150 мг 2 р./сут, далее при необходимости – по 300 мг 2 р./сут. Делать вывод о неэффективности прегабалина можно только после приема дозы 600 мг/сут в течение 2 нед. Около 50% больных с БДПН отмечают уменьшение боли на 50% и более на суточной дозе прегабалина 300 мг, а на дозе 600 мг/сут почти у 30% пациентов отмечается уменьшение болевого синдрома на 70% и более. Как правило, улучшение появляется уже в 1-ю нед. лечения. NNT прегабалина равняется 4–5, т. е. хороший обезболивающий эффект наблюдается у 1 из 4–5 пациентов с БДПН.

Важно, что прегабалин имеет смысл назначать даже тем пациентам, которые не ответили или недостаточно ответили на терапию габапентином или ТЦА – у таких больных через 6 мес. лечения прегабалином отмечается дополнительное уменьшение болевого синдрома примерно на 25%.

Одновременно с купированием болевого синдрома улучшаются показатели функционирования и качество жизни. В клинических исследованиях неоднократно были показаны стойкое улучшение сна и уменьшение тревоги, часто сопутствующей болевому синдрому. Еще одно их преимущество – отсутствие лекарственных взаимодействий. Антидепрессивным действием габапентиноиды не обладают.

Побочные эффекты габапентиноидов заключаются в головокружении, сонливости, периферических отеках,

прибавке массы тела, слабости, головной боли и сухости во рту. Самыми частыми побочными эффектами прегабалина являются головокружение (21–46% больных) и сонливость (14–46% больных). Обычно они возникают в 1-й или 2-й день приема препарата и проходят через 6–17 дней (головокружение) или 26–31 день (сонливость), о чем следует предупредить больного заранее. Несмотря на достаточно высокую частоту головокружения и сонливости, частота отказа пациентов от приема прегабалина в дозах 150–300 мг/сут из-за непереносимости составляет 2,6% и 2,1% больных соответственно, в дозе 600 мг/сут – до 28%. Как и при приеме любых психотропных средств, к побочным эффектам более склонны пациенты старческого возраста, которым в связи с этим требуется начинать с меньшей дозы и титровать дозы медленнее.

Быстрая отмена прегабалина может у некоторых пациентов сопровождаться синдромом отмены в виде бессонницы, головной боли, тошноты, тревоги, усиления болей, головокружения, потливости и судорог. Больных следует предупредить о необходимости медленной и постепенной отмены препарата даже в случае плохой переносимости.

Наркотические анальгетики

В эту группу входят опиоиды, из которых для лечения БДПН применяют трамадол (смешанный агонист-антагонист мю-опиатных рецепторов, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина), оксикодон и реже морфин (оба – агонисты каппа-, мю- и дельта-опиатных рецепторов). Будучи наиболее сильными анальгетиками, они подтвердили свой эффект в тяжелых случаях БДПН и относятся к препаратам глубокого резерва в связи с высоким риском развития зависимости, злоупотребления, выраженной седации, угнетения дыхания и моторики кишечника, тошнотой и рвотой и другими побочными действиями.

Когда все возможности обезболивания с помощью антидепрессантов и противосудорожных средств исчерпаны, то прибегают к назначению трамадола в начальной дозе 50 мг 1–2 р./сут, постепенно увеличивая ее при необходимости до 100 мг 2–4 р./сут. NNT трамадола равняется 3–6 (уменьшение боли на 30–50% и более у каждого третье-

го – шестого пациента). Окончательно судить о его эффективности можно не менее чем через 4 нед. приема в дозе 400 мг/сут. У пациентов старше 75 лет высшая суточная доза не должна превышать 300 мг в связи с риском нарушения сознания (спутанности). Трамадол не следует принимать одновременно с антидепрессантами, действующими на серотонин (группы СИОЗС, СИОЗСН, ТЦА), из-за опасности развития серотонинового синдрома. Высшие суточные дозы оксикодона и морфина сульфата – 120 мг.

Наиболее частой ошибкой является необоснованное назначение трамадола пациентам, которым не проводилась обезболивающая терапия ТЦА, дулоксетином или габапентиноидами в полной дозе и в течение достаточного периода времени.

Выбор препарата, смена препарата и комбинированная медикаментозная терапия болевой ДПН

Таким образом, в настоящее время врач имеет достаточно большой ассортимент препаратов для обезболивания у пациентов с БДПН. Какой из них выбрать и с чего начать терапию? В таблице 5 обобщены рекомендации различных медицинских ассоциаций и обществ, которые помогают ориентироваться в этом вопросе. Если против какого-либо препарата в таблице 5 указано «1-я или 2-я линия», это означает, что все такие препараты могут использоваться на 1-й линии терапии, а при неэффективности или непереносимости можно перейти на любой другой препарат, также отнесенный к 1-й или 2-й линии.

В отечественных «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинических рекомендациях» противосудорожные, антидепрессанты и опиоиды даны без их разделения на препараты 1-й, 2-й и 3-й линии. Это отражает точку зрения отечественных экспертов, что выбор того или иного препарата для лечения БДПН в каждом конкретном случае основывается на совокупности факторов, в которую, кроме имеющихся доказательных данных, входят сопутствующая медикаментозная терапия, переносимость препаратов, а также стоимость и предпочтения пациента, его возраст и сопутствующие заболевания. Последние могут быть противопоказаниями к тому или иному препарату или, напротив, продиктовать выбор препарата, действующего как на

Таблица 5. Препараты 1-й, 2-й и 3-й линии для симптоматической терапии болевой ДПН

Препараты		Линия терапии по рекомендации медицинской ассоциации, общества или экспертной группы					
		ADA	AAN	EFNS	ICPDN	NeuroPSIG	NICE
Противосудорожные	Прегабалин*	1-я	1-я	1-я	1-я или 2-я	1-я	1-я или 2-я
	Габапентин	2-я	2-я	1-я	2-я	1-я	1-я или 2-я
	Карбамазепин	–	–	–	2-я	Не рекомендовано применять	–
	Вальпроаты	–	2-я	–	–	–	–
Антидепрессанты	Трициклические	1-я или 2-я**	2-я	1-я	1-я или 2-я	1-я	1-я или 2-я
	СИОЗСН						
	Дулоксетин*	1-я	2-я	1-я	1-я или 2-я	1-я	1-я или 2-я
	Венлафаксин	–	2-я	1-я	–	1-я	–
Опиоиды	Трамадол	3-я	2-я	2-я или 3-я	3-я	2-я	3-я
	Оксикодон, морфин	3-я	2-я	2-я или 3-я	3-я	3-я	3-я

*Зарегистрирован к применению для лечения БДПН Управлением по продуктам питания и лекарственным средствам (FDA) США и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA).

**К 1-й линии ADA относят ТЦА-вторичные амины, ко 2-й – ТЦА-третичные амины (примеры в тексте).

«–» означает, что препарат в данных клинических рекомендациях не упоминается.

болевого синдром, так и на сопутствующую патологию. Так, антидепрессанты группы СИОЗСН и ТЦА могут быть оптимальным вариантом для пациента с БДПН и депрессией, при этом ТЦА будут хорошо переносить преимущественно молодые больные с БДПН, не имеющие серьезных соматических сопутствующих заболеваний. Прегабалин целесообразно назначать, например, больному с БДПН и генерализованным тревожным расстройством (хронической патологической тревогой), частота которого у больных СД находится в диапазоне 15–60%. Прегабалин и габапентин также принесут двойную клиническую пользу пациентам с БДПН и бессонницей.

Хотя препаратов, которые могут использоваться у пациентов с БДПН, довольно много, купировать болевой синдром с помощью монотерапии удастся далеко не у всех. Кроме того, больной может не переносить полную терапевтическую дозу препарата. Все это диктует необходимость использования комбинированной терапии. Комбинации препаратов следует составлять из препаратов с разным механизмом действия (из разных фармакологических групп), разным спектром побочных эффектов во избежание их усиления и не вступающих в лекарственные взаимодействия между собой. Возможные варианты сочетанного применения симптоматических обезболивающих препаратов при БДПН отражены в таблице 6.

Подчеркнем, что приведенные в таблице 6 рекомендации по рациональным и нерациональным комбинациям составлены в основном на основании фармакологических характеристик препаратов. Клинических исследований, в которых сравнивались бы различные комбинации между собой, крайне мало, поэтому судить о том, какая из них является наиболее эффективной и безопасной, не представляется возможным. То, что комбинации действительно эффективнее купируют болевой синдром, чем монотерапия, не вызывает сомнения. Однако при использовании практически любой комбинации не удастся избежать той или иной степени усиления угнетающего действия на ЦНС (седация).

Представляет интерес исследование COMBO-DN, в котором сравнивали больных БДПН, не ответивших на средние дозы обезболивающих препаратов и переведенных либо на высокие дозы дулоксетина (120 мг/сут), либо на комбинацию дулоксетина в дозе 60 мг с прегабалином 300 мг/сут, либо на высокие дозы прегабалина (600 мг/сут). Значимой статистической разницы в эффек-

тивности комбинированной терапии и высокодозной монотерапии прегабалином или дулоксетином в целом не было: уменьшение боли не менее чем на 50% было достигнуто у 52,1% пациентов на комбинации и у 39,3% на монотерапии высокими дозами (объединенная группа на монотерапии обоими препаратами) ($p=0,068$). Однако после добавления 60 мг дулоксетина к 300 мг прегабалина у пациентов, ранее не ответивших на монотерапию прегабалином, отмечалась существенно более выраженная положительная динамика по многочисленным вторичным конечным точкам, характеризующим БДПН, чем на высшей дозе прегабалина. Комбинированная терапия переносилась хорошо.

С практической точки зрения пример алгоритма лечения больного БДПН с учетом возможности комбинированной терапии и замены препаратов может выглядеть следующим образом. Вначале следует определить исходную выраженность болевого синдрома (по ВАШ от 0 до 10). Затем пациенту назначают начальную терапию прегабалином, постепенно увеличивая его дозу, при необходимости – до высшей (600 мг/сут) или до максимальной переносимой дозы. Через 1 мес. вновь оценивают выраженность боли в баллах по ВАШ. Если интенсивность боли составляет до 3 баллов, то терапию целесообразно продолжать без изменений. Если интенсивность боли уменьшилась только до 4–5 баллов, то к лечению следует добавить антидепрессант (например, дулоксетин в соответствии с его режимом дозирования). Если же при контрольной оценке через 1 мес. интенсивность боли на монотерапии прегабалином уменьшается только до 7 баллов или если пациент не переносит прегабалин, то необходимо постепенно отменить его (высшую дозу отменяют в течение 2–3 нед., меньшие дозы – за пропорционально более короткий период) и назначить другой препарат (дулоксетин или amitриптилин).

Немедикаментозные методы лечения болевой ДПН

Нейростимуляция с помощью электроакупунктуры (но не традиционной акупунктуры), чрескожной электростимуляции нервов и курсовой транскраниальной магнитной стимуляции по антиболевого эффективности превосходят плацебо-процедуры.

Кроме того, у пациентов с наиболее тяжелыми случаями БДПН и неэффективностью медикаментозной терапии дополнительный эффект могут оказать психотерапия (в частности, когнитивно-поведенческая), биообратная связь, кинезитерапия.

Методы лечения болевой ДПН, не рекомендуемые к применению

Проводилось множество попыток лечения болевого синдрома при БДПН другими лекарственными препаратами. В отношении перечисленных далее препаратов доказана неэффективность или получены противоречивые результаты по эффективности, не позволяющие их рекомендовать при БДПН:

- из противосудорожных: ламотриджин, лакозамид, вальпроаты, топирамат, цонизамид, окскарбазепин (о новых данных по последнему говорилось выше);
- из антидепрессантов: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), миансерин;
- из прочих фармакологических групп: клонидин, пентоксифиллин, мексилетин, мемантин, каннабиноиды, тапентадол.

Таблица 6. Комбинированная терапия болевой ДПН

Препарат, назначенный первым	Препараты, которые целесообразно добавлять в комбинацию	Препараты комбинированного назначения, которых следует избегать
Прегабалин, габапентин*	ТЦА, СИОЗСН, трамадол и другие опиоиды	Другой препарат из группы габапентиноидов
СИОЗСН	Прегабалин, габапентин*, опиоиды	Другие СИОЗСН, ТЦА, трамадол
ТЦА	Прегабалин, габапентин*, опиоиды	СИОЗСН, трамадол
Трамадол	Прегабалин, габапентин*, опиаты	СИОЗСН, ТЦА
Другие опиоиды	СИОЗСН, ТЦА, прегабалин, габапентин*	Другие опиоиды

* В последнее время появляются данные о нежелательности комбинации габапентина с опиатами

В связи с побочными действиями для лечения БДПН не рекомендуются следующие лекарственные средства: нестероидные противовоспалительные средства (повышенный риск кровотечений, обострения язвенной болезни, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, нефротоксичности при длительном применении), ацетаминофен (гепатотоксичность больших доз и при длительном приеме), витамин В₆ (нейротоксичность больших доз), пентидин, тримеперидин (промедол) и пропоксифен (нейротоксичность метаболитов), пентазоцин (нейротоксичность и исчезновение обезболивающего эффекта с течением времени).

Попытки хирургической и химической симпатэктомии для лечения БДПН не подтверждаются доказательными исследованиями и могут сопровождаться существенной частотой осложнений и усилением болевого синдрома. Более того, они не обоснованы даже теоретически, ведь у больных хроническими формами ДПН симпатическая денервация уже присутствует в связи с поражением автономной нервной системы. Об уже имеющейся симпатической денервации говорят, например, видимое расширение и полнокровие вен и капиллярной сети нижних конечностей.

Также нет доказательной базы для лечения БДПН и у традиционной акупунктуры, магнитотерапии, инфракрасной лазеротерапии.

В заключение следует отметить, что терапия болевого синдрома при ДПН у российских больных пока далека от оптимальной. Препараты, имеющие доказательную базу при БДПН, используются у небольшого числа пациентов и нередко в недостаточных дозах. Вместе с тем почти все пациенты регулярно получают «патогенетическую терапию», практически не влияющую на болевой синдром. Хочется надеяться, что данная публикация послужит для врачей основанием для попыток изменить сложившуюся практику.

Благодарность

Автор выражает благодарность Г.В. Кукушкину, профессору кафедры фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, за консультативную помощь.

Литература

1. Галстян Г.Р. Диабетическая нейропатия. В кн.: Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. академика РАН И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2017. С. 608–628 [Galstjan G.R. Diabetic neuropathy. In: Oslozhenija saharnogo diabeta: lechenie i profilaktika / pod red. akademika RAN I.I. Dedova, M.V. Shestakovo. M.: Medicinskoje informacionnoje agentstvo, 2017. S. 608–628 (in Russian)].
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. № 20(1). С. 13–41 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Jepidemiologija saharnogo diabeta v Rossijskoj Federacii: kliniko-statisticheskij analiz po dannym Federal'nogo registra saharnogo diabeta // Saharnyj diabet. 2017. № 20(1). S. 13–41 (in Russian)].
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова (8-й выпуск) // Сахарный диабет. 2017. Спецвыпуск 1. С. 2–111 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstjan G.R. i dr. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'nym saharnym diabetom. Klinicheskie rekomendacii // Pod. red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovo, A.Ju. Majorova (8-j vypusk) // Saharnyj diabet. 2017. Specvypusk 1. S. 2–111 (in Russian)].
4. Старостина Е.Г. Сахарный диабет и психические расстройства // 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 psichicheskie rasstrojstva// Oslozhenija saharnogo diabeta: lechenie i profilaktika / pod red. akademika RAN I.I. Dedova, M.V. Shestakovo. M. Medicinskoje informacionnoje agentstvo, 2017. S. 705–743 (in Russian)].
5. Bril V., England J.D., Franklin G.M. et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation // Neurology. 2011. Vol. 76. P. 1758–1765.

6. Boussageon R., Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M. et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all-cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials // BMJ. 2011. Vol. 343. P. d4169.
7. Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R. et al. Lachin JM for the DCCT/EDIC Research Group. 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. P. 1090–1096.
8. Albers J.W., Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes // Curr Neurol Neurosci Rep. 2014. Vol. 14. P. 473.
9. Ang C.D., Alviar M.J.M., Dans A.L. et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy (Review) // Cochrane Library. 2008. Vol. 4. CD004573
10. Argoff C.E., Backonja M.M., Belgrade J.M. et al. Consensus Guidelines: Assessment, diagnosis and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. Treatment Planning and Options // Mayo Clin Proc. 2006. Vol. 81(4, suppl). P. 12–25.
11. Attal N., Cruccia G., Barona R. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision // European Journal of Neurology. 2010. Vol. 17. P. 1113–1123.
12. Callaghan B.C., Kerber K.A., Lisabeth L.L. et al. Role of neurologists and diagnostic tests on the management of distal symmetric polyneuropathy // JAMA Neurol. 2014. Vol. 71. P. 1143–1149.
13. Chaparro L.E., Wiffen P.J., Moore R.A., Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2012. Vol. (7). P. CD008943.
14. Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H. et al. Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity // Diabetes Metab Res Rev. 2011. Vol. 27. P. 620–628.
15. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis // Lancet Neurol. 2015. Vol. 14(2). P. 162–173.
16. Freynhagen R., Bennett M. Diagnosis and management of neuropathic pain // BMJ. 2009. Vol. 339. P. 3002.
17. Gallagher H.C., Gallagher R.M., Butler M. et al. Venlafaxine for neuropathic pain in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2015. Vol. 8. CD011091.
18. Lunn M.P., Hughes R.A., Wiffen P.J. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia // Cochrane Database Syst Rev. 2014. Vol. 1. CD007115.
19. Malik R.A., Veves A., Tesfaye S. et al. Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy // Diabetes Metab Res Rev. 2011. Vol. 27. P. 678–684.
20. Moore R.A., Derry S., Aldington D. et al. Amitriptyline for neuropathic pain in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2012. Vol. 7. CD008242.
21. Moore R.A., Straube S., Wiffen P.J. et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2009. Vol. 3. CD007076.
22. NICE Clinical Guideline 96: Neuropathic Pain. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. 2010 // Available from www.nice.org.uk
23. NICE clinical guideline 173. Neuropathic pain – pharmacological management. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. 2013. Available at: www.guidance.nice.org.uk/cg173.
24. 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. P. 136–154.
25. Saarto T., Wiffen P.J. Antidepressants for neuropathic pain // Cochrane Database Syst Rev. 2007. Vol. 4. CD005454.
26. Spallone V., Greco C. Painful and Painless Diabetic Neuropathy: One Disease or Two? // Curr Diab Rep. 2013. Vol. 13. P. 533–549.
27. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J. et al. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity and treatments // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. P. 2285–2293.
28. Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G. et al. Boulton AJM on behalf of The Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management // Diabetes Metab Res Rev. 2011. Vol. 27. P. 629–638.
29. Tesfaye S., Wilhelm S., Lledo A. et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"--a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain // Pain. 2013. Vol. 154(12). P. 2616–2625.
30. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dickenson A.H.D. et al. Mechanisms and Management of Diabetic Painful Distal Symmetrical Polyneuropathy // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. P. 2456–2465.
31. Tesfaye S., Selvarajah D., Gandhi R. et al. Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests: evidence from magnetic resonance imaging // Pain. 2016. Vol. 157. P. 72–80.
32. Toth C. Substitution of Gabapentin therapy with pregabalin therapy in neuropathic pain due to peripheral neuropathy // Pain Med. 2010. Vol. 11(3). P. 456–465.
33. Wesche D. et al. The pharmacokinetic properties of Pregabalin and Gabapentin: differences and similarities // J Pain. 2005. Vol. 6. P. 29.
34. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // Diabet Med. 2004. Vol. 21. P. 114–121.

Клинический случай эндогенного гиперкортицизма при беременности

А.В. Чеканова¹, к.м.н. И.В. Комердус¹, к.м.н. Т.П. Шестакова¹, д.м.н. Ф.Ф. Бурумкулова², профессор А.В. Древал¹, профессор Т.А. Бритвин¹

¹ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

²ГБУЗ МО «МОНИИАГ», Москва

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай синдрома Иценко – Кушинга, выявленного и пролеченного во время беременности, закончившейся рождением ребенка в срок. Синдром Иценко – Кушинга – состояние, возникающее вследствие длительного воздействия на организм избыточной секреции кортизола корой надпочечников и крайне редко встречающееся у беременных. В самом начале заболевания клиническая картина гиперкортицизма не всегда яркая, и установление диагноза часто затягивается, а во время беременности заподозрить синдром Иценко – Кушинга сложнее, поскольку выявляемые изменения могут быть связаны с течением беременности. В описанном случае изменения, характерные для гиперкортицизма, отмечались еще до наступления беременности, что позволило заподозрить гиперкортицизм, несмотря на направительный диагноз «сахарный диабет 2-го типа», и провести соответствующее дообследование. Пациентке было выполнено хирургическое лечение на 19 нед. гестации, что позволило сохранить и пролонгировать беременность, стабилизировать состояние матери. После родоразрешения была отменена инсулинотерапия, подтверждено отсутствие нарушений углеводного обмена, отменена гипотензивная терапия, отмечено снижение веса. Раннее выявление эндогенного гиперкортицизма позволяет относительно безопасно провести хирургическое лечение и улучшить прогноз для матери и плода.

Ключевые слова: синдром Иценко – Кушинга, беременность, адrenaлэктомия, гиперкортицизм, сахарный диабет.

Для цитирования: Чеканова А.В., Комердус И.В., Шестакова Т.П. и др. Клинический случай эндогенного гиперкортицизма при беременности // РМЖ. 2017. № 22. С. 1677–1679.

ABSTRACT

Clinical case of endogenous hypercorticism during pregnancy

Chekanova A.V.¹, Comerdus I.V.¹, Shestakova T.P.¹, Burumkulova F.F.², Dreval A.V.¹, Britvin T.A.¹

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovskiy

²Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

A clinical case of the Cushing's syndrome, diagnosed and treated during pregnancy, resulted in the child's birth on time. Cushing's syndrome is a condition that arises from prolonged exposure to the body of excessive secretion of cortisol by the adrenal cortex, and is extremely rare in pregnant women. At the very beginning of the disease, the clinical picture of hypercorticism is not always clear and the diagnosis is often delayed, and during pregnancy it is more difficult to suspect the Cushing's syndrome, because the detected changes may be related to the course of pregnancy. In the described case, the characteristic changes were noticed even before the onset of pregnancy, which allowed to suspect hypercorticism, despite the referral diagnosis of type 2 diabetes mellitus, and to conduct appropriate follow-up examination. The woman received surgical treatment at the 19th week of gestation, which allowed to preserve and prolong the pregnancy, and to stabilize the mother's condition. Subsequently, after delivery, insulin therapy was discontinued, the absence of carbohydrate metabolism abnormalities was confirmed, antihypertensive therapy was abolished, weight loss was noted.

Early detection of endogenous hypercorticism allows to provide relatively safe surgical treatment and improves prognosis for the mother and child.

Key words: cushing's syndrome, pregnancy, adrenalectomy, hypercorticism, diabetes mellitus.

For citation: Chekanova A.V., Comerdus I.V., Shestakova T.P. et al. Clinical case of endogenous hypercorticism during pregnancy // RMJ. 2017. № 22. P. 1677–1679.

Введение

Синдром Иценко – Кушинга – состояние, возникающее вследствие длительного воздействия на организм избыточной секреции кортизола корой надпочечников. Данное состояние крайне редко встречается у беременных, поскольку гиперкортицизм вызывает овуляторные нарушения и приводит к относительному бесплодию [1, 2]. Кроме того, гиперкортицизм увеличивает частоту спонтанных аборт, перинатальной смертности, преждевременных родов и внутриутробной задержки роста плода. Имеются объективные сложности, затрудняющие диагностику этого заболевания во время беременности. В настоящее время в мире описано около 150 случаев эндогенного гиперкортицизма при беременности [3].

Представляем случай синдрома Иценко – Кушинга, выявленного и пролеченного во время беременности, закончившейся рождением ребенка в срок.

Клинический случай

Пациентка Ю., 30 лет, госпитализирована в отделение терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» в апреле 2016 г. на сроке 15 нед. беременности для лечения сахарного диабета 2-го типа.

Пациентка предъявляла жалобы на сухость во рту, учащенное обильное мочеиспускание, жажду, жгучие боли в области сердца, возникающие при эмоциональном стрессе или повышении артериального давления (АД), слабость, легкое образование гематом, избыточный рост волос на лице, отечность и округление лица, отеки голеней и стоп.

Из анамнеза известно, что с 2004 г. (с 18 лет) пациентка отмечала нарушения менструального цикла. Гинекологом в поликлинике проведено обследование, со слов пациентки, патологии не выявлено, лечение не назначалось. Нарушения менструального цикла сохранялись.

В 2010 г. пациентка отметила повышение массы тела на 20 кг за 6 мес., легкое образование гематом, повышение АД до 170/120 мм рт. ст., появление избыточного роста пигментированных жестких волос на лице, в области ареол молочных желез, внутренней поверхности бедер и белой линии живота. По месту жительства проведено обследование: уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), эстрадиола, дегидроэпиандростерона-сульфата (ДЭА-С), прогестерона, тестостерона, пролактина были в пределах нормы. Неоднократно до 2014 г. определялся уровень кортизола в крови утром, который был в пределах нормальных значений, а также однократно был определен уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ), который оказался сниженным (<5 пг/мл, норма – 5–46 пг/мл).

В 2014 г. выявлен сахарный диабет (СД) 2-го типа, для лечения которого был назначен метформин 2000 мг/сут, на фоне которого гликированный гемоглобин (HbA1c) был в пределах 6–7%. С декабря 2015 г. у больной отсутствовали менструации, но в связи с нерегулярным менструальным циклом она обратилась к гинекологу только в марте 2016 г., когда была диагностирована незапланированная беременность. В период с декабря 2015 г. по март 2016 г. пациентка продолжала принимать метформин и валсартан в сочетании с гидрохлортиазидом. Была госпитализирована в отделение терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» для коррекции сахароснижающей и гипотензивной терапии.

При осмотре в отделении: рост – 156 см, масса тела – 78,2 кг (до беременности – 76 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 31,2 кг/м²). Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена неравномерно, с преимущественным отложением в области живота, а также с отложением над VII шейным позвонком; стрии бледные, короткие и узкие. Отмечены округление и гиперемия лица, гирсутизм (12 баллов по шкале Феримана – Голвея). Голени и стопы отечны. Онихомикоз. АД – 130/90 мм рт. ст. В остальных органах и системам без особенностей.

При лабораторном обследовании не выявлено клинически значимых изменений в общих анализах крови и мочи, в биохимическом анализе крови обращал на себя внимание высокий уровень общего холестерина (8,6 ммоль/л), уровни калия и натрия были в пределах референсной нормы, гликированный гемоглобин составлял 6,4%. Клиническая картина и данные анамнеза позволили заподозрить гиперкортицизм, в связи с чем было проведено дополнительное обследование. Дважды выявлено повышение уровня свободного кортизола в суточной моче (1475 и 1511 нмоль/сут при норме 138,0–524,4 нмоль/сут), повышение уровня кортизола в крови с нарушением суточного ритма секреции (утром – 868 нмоль/л (норма – 190–650 нмоль/л), вечером – 995 нмоль/л (норма – 50–350 нмоль/л)). Также выявлен сниженный уровень АКТГ плазмы (<1,11 пмоль/л как в 08:00, так и в 23:00 (норма – 1,5–11)). По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) в области левого надпочечника выявлено объемное образование округлой формы с ровными, четкими контурами, однородной структуры, размерами 32 x 30 мм.

Таким образом, по данным лабораторно-инструментального обследования был подтвержден АКТГ-независимый синдром Иценко – Кушинга (кортикостерома левого надпочечника).

Проводилась инсулинотерапия, для коррекции артериальной гипертензии был назначен препарат метилдопа.

После компенсации углеводного обмена и артериальной гипертензии в мае 2016 г. в отделении хирургической эндокринологии ГБУЗ «МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» выполнена эндоскопическая левосторонняя адреналэктомия. При гистологическом исследовании: смешанно-клеточная (хромофобная и

эозинофильная) аденома коры надпочечника (Weiss 1 балл). В раннем послеоперационном периоде в связи с нестабильностью АД и высокой вероятностью развития надпочечниковой недостаточности была начата заместительная терапия глюкокортикоидами. После операции уменьшена доза инсулина продленного действия и гипотензивных препаратов. Выписана в стабильном состоянии под наблюдение специалистов ГБУЗ «МО МОНИИАГ». Состояние оставалось стабильным до родов: доза инсулина не увеличивалась, однако потребовалась коррекция гипотензивной терапии, и после 25-й нед. беременности больная принимала амлодипин и ателолол, доза гидрокортизона была снижена с 20 мг/сут до 15 мг/сут. С учетом тяжелой первичной хронической фетоплацентарной недостаточности, синдрома задержки развития плода 3-й степени, выраженного маловодия и высокого перинатального риска у беременной в доношенном сроке гестации 38 нед. 15.09.2016 г. было проведено оперативное родоразрешение. Извлечен доношенный мальчик весом 1900 г, ростом 44 см, оценка состояния по шкале Апгар – 7/8 баллов, имелись задержка внутриутробного роста 3-й степени и гипотрофия 2-й степени. Лабораторных и клинических симптомов гипогликемии и надпочечниковой недостаточности у новорожденного не было. В послеоперационном периоде пациентке была отменена инсулинотерапия, гликемия оставалась в пределах нормы, доза гидрокортизона была снижена до 10 мг/сут.

При контрольном визите в нашу клинику (через 3 мес. после родоразрешения) данных за нарушение углеводного обмена по результатам орального глюкозо-толерантного теста не получено, вес снизился на 9 кг (до 69 кг), уменьшилась выраженность гирсутизма (до 6 баллов). Гидрокортизон и гипотензивные препараты отменены. Состояние пациентки стабильное, ребенок растет и развивается соответственно возрасту.

Обсуждение

В самом начале заболевания клиническая картина гиперкортицизма не всегда яркая, и установление диагноза часто затягивается на несколько лет [4]. Во время беременности заподозрить синдром Иценко – Кушинга сложнее, поскольку выявляемые изменения (центрипитальное перераспределение подкожной жировой клетчатки, появление стрий в области живота, повышение АД и нарушение толерантности к глюкозе) могут быть связаны с течением беременности. В нашем случае изменения, характерные для гиперкортицизма, отмечались еще до наступления беременности: перераспределение подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу, плетора, гирсутизм, длительный анамнез нарушения менструального цикла, повышение АД, нарушение углеводного обмена. Эти изменения позволили заподозрить гиперкортицизм, несмотря на направительный диагноз «СД 2-го типа», и провести дообследование.

Вне беременности диагностика эндогенного гиперкортицизма основана на определении уровня суточной экскреции свободного кортизола с мочой, уровня кортизола в крови в ходе ночной дексаметазоновой пробы и уровня ночного кортизола в слюне [5]. В нашем случае пациентке до беременности неоднократно определялся кортизол крови утром, без пробы с дексаметазоном, он был нормальным, что, вероятно, не позволило заподозрить эндогенный гиперкортицизм. Согласно клиническим рекомендациям, исследование кортизола крови вне пробы с дексаметазоном нецелесообразно [5, 6]. Беременность приводит к значительным эндокринным изменениям, которые необходимо учитывать при диагностике гиперкортицизма. Так,

уровень кортизола в плазме беременной женщины физиологически увеличивается. Это происходит из-за роста продукции эстрогенов, которые резко увеличивают уровень кортикостероид-связывающего глобулина. Клиренс кортизола уменьшается, однако его синтез не увеличивается. Несмотря на все изменения, в большинстве случаев у здоровых беременных сохраняется нормальный суточный ритм, хотя и с более высокими значениями [7, 8].

У беременных с синдромом Иценко – Кушинга суточный ритм секреции кортизола нарушается [9–11], но диагностические критерии для ночного уровня кортизола не установлены [12].

По данным литературы, во время беременности не рекомендуется проводить ночную дексаметазоновую пробу с 1 мг, т. к. физиологические изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси приводят к большому количеству ложноположительных ответов, и нормы подавления для беременных не разработаны [5, 13–15].

При нормальном течении беременности уровень суточной экскреции кортизола с мочой в I триместре не выходит за границы референсных значений, а во II и III триместрах увеличивается до 3-кратного значения [8]. Таким образом, диагностическим маркером эндогенного гиперкортицизма во время беременности может быть превышение уровня суточного кортизола мочи в 3 раза и выше верхней границы нормы [5].

У нашей пациентки эндогенный гиперкортицизм был подтвержден на основании клинической картины, которая развилась еще до беременности, а также по результатам лабораторной диагностики (3-кратное повышение уровня суточной экскреции свободного кортизола с мочой в самом начале II триместра и нарушение суточного ритма секреции кортизола плазмы с превышением значений кортизола).

Исследование АКТГ применяется для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых и АКТГ-независимых форм гиперкортицизма. Физиологически во время нормальной беременности уровень АКТГ подавлен, при этом самые низкие уровни АКТГ определяются в начале беременности, затем повышаются, достигая максимума между 26-й нед. и окончанием беременности [16]. В то же время при всех формах синдрома Иценко – Кушинга при беременности уровень АКТГ может быть нормальным или повышенным вторично из-за плацентарной кортикотропин-рилизинг-гормон-стимулированной продукции АКТГ гипофизом. Применение у беременных общепопуляционных диагностических значений АКТГ для верификации этиологии эндогенного гиперкортицизма может привести к неверной диагностике [17]. Только при явном повышении уровня АКТГ можно рассмотреть вопрос о наличии АКТГ-зависимого гиперкортицизма. В нашем случае АКТГ у больной был значительно подавлен, но с учетом срока беременности это могло быть физиологическим. При диагностике мы учитывали значения АКТГ, полученные до беременности, которые подтверждали надпочечниковый генез гиперкортицизма.

Следующий этап диагностики – визуализирующие исследования, которые при беременности играют большую роль в связи с объективными ограничениями лабораторных методов. Чувствительность УЗИ для выявления образований надпочечников составляет 89–97% и не имеет ограничений применения при беременности [18]. МРТ и мультиспиральная компьютерная томография имеют примерно одинаковую чувствительность (90–100%) и специ-

фичность (70–80%). Для снижения радиационного воздействия на плод предпочтительно использовать УЗИ или МРТ, которая позволяет получить изображение более высокого качества для лучшей предоперационной подготовки. МРТ абсолютно безопасно проводить в III триместре (после 32-й нед. гестации) и во II триместре после оценки соотношения пользы и риска. Контрастное усиление у беременных не проводится [18].

В нашем случае у пациентки была выявлена аденома надпочечника. По данным литературы, кортикостерома преобладает в структуре причин эндогенного гиперкортицизма при беременности: 40–50% против 15% у небеременных женщин [19, 20].

Риск материнской заболеваемости и нежелательных исходов для плода при кортикостеромах существенный и включает СД, артериальную гипертензию, сердечную недостаточность и преэклампсию [21–24]. Плацентарная деградация кортизола защищает плод от избытка глюкокортикоидов [25]. Высокая частота нежелательных исходов плода, вероятно, отражает состояние плаценты и патологические изменения в материнском организме. Хирургическое лечение во время беременности безопасно и значительно снижает частоту потери плода, преждевременных родов и материнскую заболеваемость [9–11, 26]. Имеются сообщения о медикаментозной терапии гиперкортицизма (метирапоном и кетоконазолом) в III триместре беременности с последующей адреналэктомией после родов, однако данные об исходах и состоянии компенсации противоречивы [9–11, 27].

Наиболее безопасное время для адреналэктомии – начало II триместра беременности. После операции рекомендуют назначение заместительной терапии глюкокортикоидами, которая должна быть продолжена до восстановления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Этот процесс может занять несколько месяцев.

В нашем случае хирургическое лечение на 19-й нед. гестации позволило сохранить и пролонгировать беременность, избежать негативных исходов для плода и стабилизировать состояние матери (улучшение контроля углеводного обмена, компенсация артериальной гипертензии, стабилизация веса). Впоследствии после родоразрешения была отменена инсулинотерапия, подтверждено отсутствие нарушений углеводного обмена, отменена гипотензивная терапия с достижением целевых значений АД в динамике, отмечено снижение веса. Это позволило сделать вывод о вторичном генезе нарушений на фоне существовавшего недиагностированного эндогенного гиперкортицизма.

Таким образом, раннее выявление эндогенного гиперкортицизма позволяет относительно безопасно провести хирургическое лечение и улучшить прогноз для матери и плода. Необходимо мультидисциплинарное ведение таких пациенток с тщательным контролем в течение всей беременности и после родоразрешения.

Благодарность

*Благодарим анестезиологов-реаниматологов
ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»,
а также акушеров-гинекологов
ГБУЗ МО «МОНИИАГ»
за совместную работу.*

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

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям клинической 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 редколлекгией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

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

Титульный лист должен содержать:

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

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

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

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

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

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщения 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.

Во *введении* следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы и обосновать необходимость проведения исследования или наблюдения.

При описании *материала и методов* исследования следует изложить, каким образом был осуществлен набор пациентов (в т. ч. в контрольные группы), указать их возраст, пол и другие характеристики, влияющие на результат, описать методы, аппаратуру (в скобках указать ее производителя и страну или город), а также все процедуры в деталях. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках после его международного непатентованного наименования.

Необходимо изложить *результаты* исследования в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности, не повторять в тексте данные из таблиц или рисунков. На все приводимые рисунки и таблицы должна быть ссылка в тексте статьи. Следует указывать статистическую достоверность различных полученных результатов.

При *обсуждении* результатов выделяют новые и важные аспекты данного исследования, возможность применения полученных результатов, в т. ч. в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Результаты исследования критически сравнивают с другими исследованиями в данной области.

Заключение и/или выводы работы нужно связать с целями исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений, не подтвержденных фактами.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке

оригинала (русском), но и быть транслитерированы. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Статью из журнала следует оформлять по образцу:

Фамилия, инициалы автора. Название статьи // Название журнала. 2001. Т. 5, № 7. С. 11–23.

Authors Name. Article Title // Journal Title. 2007. Vol. 5(7). P. 21–54.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), ее следует помещать в списке литературы по фамилии первого автора, при этом указывают еще двух авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов всего 4, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на *книгу* следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания, количество страниц.

Для коллективных монографий и сборников добавляется имя редактора (имена редакторов). Монографию, написанную коллективом авторов (более 4 человек), помещают в списке по заглавию книги. Через косую черту после заглавия указывают фамилии трех авторов, а дальше ставят «и др.»

Если описывается фрагмент более крупного документа и имеется указание на конкретный выпуск, том, часть и т. п., то они следуют после года издания. В конце описания – диапазон страниц.

Вид документа (дис., материалы конф., энцикл., сб. ст., избр. тр. и т. п.) помещается после названия, отделяясь двоеточием. Пробела перед двоеточием нет. Одно слово не сокращается («справочник», но «справ. пособие»; «учебник», но «учеб. для вузов»).

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или doi), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием doi без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку doi позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Например:

D'Addato A.V. Secular trends in twinning rates // J Biosocial Sci. 2007. Vol. 39 (1). P. 147–151. doi:10.1017/s0021932006001337.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов [Электронный ресурс].

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Например:

Белосу Н.А. Прагматическая реализация коммуникативных стратегий в кон- фликтном дискурсе [Электронный ресурс] // Мир лингвистики и коммуникации: электрон. научн. журн. 2006. № 4. URL: http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5_3_1.htm (дата обращения: 15.12.2007).

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней – короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариабельности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточными для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение – не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка – от 70 до 140 мм, высота – не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т. п.), в графиках – использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписочной подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи



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!

10 ЛЕТ

ЛИРИКА

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕГАБАЛИН

КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РОССИИ

1^{ой} линии
Препарат

терапии нейропатической боли¹



10 лет применения в РФ²



25 тысяч пациентов в клинических исследованиях³



Мировой опыт применения – 28 миллионов пациенто-лет⁴



Производство: Германия⁵



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Лирика® (прегабалин)

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство. Код АТХ: N03AX16. Лирика (прегабалин) – аналог гамма-аминомасляной кислоты. Установлено, что прегабалин связывается с дополнительной субъединицей (α -2- дельта-протеин) потенциалзависимых кальциевых каналов в ЦНС, что способствует проявлению его анальгетического и противосудорожного эффектов. **Показания к применению:** Нейропатическая боль. Лечение нейропатической боли у взрослых. Эпилепсия. В качестве дополнительной терапии у взрослых с парциальными судорожными приступами, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией. Генерализованное тревожное расстройство. Лечение генерализованного тревожного расстройства у взрослых. Фибромиалгия. Лечение фибромиалгии у взрослых. **Способ применения и дозы:** Внутрь независимо от приема пищи. Препарат применяют в дозе от 150 до 600 мг/сут в два или три приема. Нейропатическая боль. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3 – 7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут. Эпилепсия. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. С учетом достигнутого эффекта и переносимости через 1 неделю дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а еще через неделю – до максимальной дозы 600 мг/сут. Фибромиалгия. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3 – 7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. При отсутствии положительного эффекта увеличивают дозу до 450 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут. Генерализованное тревожное расстройство. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. При отсутствии положительного эффекта увеличивают дозу до 450 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут. Отмена прегабалина. Если лечение прегабалином необходимо прекратить, рекомендуется делать это постепенно в течение минимум 1 недели. Побочное действие: По имеющемуся опыту клинического применения прегабалина у более чем 12 000 пациентов, наиболее распространенными нежелательными явлениями были головокружение и сонливость. Наблюдаемые явления были обычно легкими или умеренными. Другие частые явления включали: повышение аппетита, эйфорию, спутанность сознания, снижение либидо, раздражительность, бессонницу, дезориентацию, атаксию, нарушение внимания, нарушение координации, ухудшение памяти, тремор, дизартрию, парестезию, нарушение равновесия, амнезию, седацию, летаргию, нечеткость зрения, диплопию, сухость во рту, запор, рвоту, метеоризм, вздутие живота, утомляемость, периферические отеки, нарушение походки, увеличение массы тела. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата. Редкие наследственные заболевания, в том числе непереносимость галактозы, лактазная недостаточность, и нарушение всасывания глюкозы/галактозы. Детский и подростковый возраст до 17 лет включительно (нет данных по применению). С осторожностью: В связи с зарегистрированными единичными случаями бесконтрольного применения прегабалина, его необходимо назначать с осторожностью у пациентов с лекарственной зависимостью в анамнезе. Такие пациенты нуждаются в пристальном медицинском наблюдении во время лечения препаратом. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.** Не обнаружено признаков клинически значимого фармакокинетического взаимодействия прегабалина с фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном и этанолом. Установлено, что пероральные сахароснижающие средства, диуретики, инсулин, фенобарбитал, тиагабин и топирамат не оказывают клинически значимого влияния на клиренс прегабалина. Прегабалин может усилить эффекты этанола и лоразепама. Эффекты на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой. Препарат Лирика может вызвать головокружение и сонливость и, соответственно, повлиять на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой. Больные не должны управлять автомобилем, пользоваться сложной техникой или выполнять другие потенциально опасные виды деятельности, пока не станет ясно, влияет ли этот препарат на выполнение ими таких задач. Форма выпуска: капсулы по 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг или 300 мг. Срок годности: 3 года. Не применять по истечению срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска из аптек: по рецепту. **Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Лирика № 001752 с изменениями от 24.05.2017.**

1. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли. Под ред. Н.Н. Яхно. М.: Издательство РАМН, 2008. С. 15–19. 2. www.grls.rosmindzdrav.ru. 3. Lyrica®. Data on File. 090177e1841d6e98f Approved On: 08-Apr-2013 09:14. 4. Perez C. et al. Does duration of neuropathic pain impact the effectiveness of pregabalin? Pain Practice 2016. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Лирика® № 001752-24052017.