

2-5 МАРТА 2016



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ

ЭНЦ

Эндокринологический
научный центр

VII ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЭНДОКРИНОЛОГОВ

«ДОСТИЖЕНИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ
СЕГОДНЯ – РЕЗУЛЬТАТЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЗАВТРА»
с Форумом «Хирургия эндокринных органов:
междисциплинарное сотрудничество»



VII

ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЭНДОКРИНОЛОГОВ

Достижения персонализированной медицины
сегодня – результаты практического
здравоохранения завтра



ПРИОРИТЕТНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

1. Эпидемиология эндокринных заболеваний.
2. Государственные регистры больных с эндокринопатиями в науке и практике.
3. Эндокринология будущего – персонализированная медицина в XXI веке.
4. Геномный анализ – новая парадигма для решения медико-генетических задач. Технологии интеграции достижений молекулярной медицины в клиническую практику.
5. Орфанные заболевания в России.
6. Современная стратегия диагностики, лечения, профилактики сахарного диабета и его осложнений.
7. Ожирение и метаболический синдром – междисциплинарная проблема.
8. Инновационные достижения в диагностике, лечении и профилактике нейроэндокринных заболеваний.
9. Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы.
10. Остеопороз и остеопении: причины и механизмы развития, оценка эффективности лечения и профилактики, новые мишени терапии.
11. Высокотехнологическая медицинская помощь в детской эндокринологии.
12. Полиэндокринопатии: аутоиммунный полигландулярный синдром, сочетанная эндокринная патология.
13. Репродуктивная медицина: передовые технологии в гинекологии и андрологии.
14. Актуальные проблемы эндокринной хирургии.
15. Новая модель непрерывного медицинского образования, современные информационные технологии дистанционного обучения.

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ ФОРУМА:

1. Высокодифференцированный рак щитовидной железы.
2. Опухоли гипофиза. АКТГ-зависимый гиперкортицизм.
3. Опухоли надпочечников. Адренкортикальный рак. Феохромоцитомы. Макронодулярная гиперплазия.
4. Гиперпаратиреоз.
5. Нейроэндокринные опухоли.
6. Эндокринная гинекология. Хирургические методы в лечении эндокринного бесплодия, синдрома поликистозных яичников, нарушений развития пола.
7. Бариатрическая хирургия.

ОРГАНИЗАТОРЫ: Министерство здравоохранения Российской Федерации
Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: г. Москва, Ленинский пр-т, 32А
Здание Президиума Российской академии наук

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ: WWW.RUSENDO.COM

РМЖ

№ 1, 2016
105066, г. Москва,
Спартановская ул., д. 16, стр. 1
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

К.Н. Понкратова

директор по развитию

Е.В. Семенова

редакционная коллегия

главный редактор
Ж.Г. Оганезова
редактор-корректор
Т.В. Дека
медицинские редакторы
Е.В. Каннер
А.С. Симбирцева

научные обозреватели

Проф. А.С. Аметов
Проф. А.А. Баранов
Проф. Л.И. Дворецкий
Проф. Е.А. Егоров
Проф. В.Т. Ивашкин
Проф. А.Д. Каприн
Проф. Ю.А. Карпов
Проф. В.Н. Краснов
Проф. В.А. Куташов
Проф. А.Д. Макацария
Проф. Е.Л. Насонов
Проф. М.А. Пирадов
Проф. В.М. Свистушкин
Проф. В.Ю. Сельчук
Проф. В.Н. Серов
Проф. В.В. Цурко
Проф. А.Г. Чучалин
Проф. Н.Н. Яхно

коммерческий директор

А.М. Шутая

директор по рекламе

Е.Л. Соснина

отдел рекламы

С.А. Борткевича
Ю.В. Будильникова

дизайн

Ю.В. Перевиспа
В.П. Смирнов
Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков
П.А. Пучкова
Е.В. Федорова
Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Периодика»

Адрес: 105005, Москва, Гарднеровский пер., д. 3, стр. 4
Тираж 40 000 экз. Заказ № 20943

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

Бесплатно для медицинских учреждений с условием
обязательного ознакомления с размещенной рекламой

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования
(РИНЦ)

▲ – на правах рекламы

Содержание:

Главный редактор номера –
профессор А.В. Древаль

Зам. главного редактора –
профессор Е.Г. Старостина

ОБЩАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Синдром Иценко-Кушинга

Синдром Иценко – Кушинга (лекция)
А.В. Древаль

2

Заболевания щитовидной железы

Субклинический гипотиреоз – современный взгляд
на проблему
Т.П. Шестакова

6

Дифференцированный рак щитовидной железы:
современные подходы к диагностике, терапии
и динамическому наблюдению (обзор)
О.А. Нечаева, Л.Г. Бавыкина, А.В. Древаль

9

Акромегалия

Проявления, диагностика и лечение акромегалии.
Подавление роста соматотропиномы аналогами
соматостатина
А.В. Древаль, Ю.Г. Покрамович

13

Кардиореспираторные нарушения при акромегалии
Ю.А. Ковалева, И.А. Иловайская,
А.В. Древаль, Е.Г. Старостина

19

Клинический случай АКТГ-продуцирующей
нейроэндокринной карциномы тимуса
И.В. Комердус, А.В. Чеканова, А.В. Древаль

25

Патология репродуктивной системы

Возрастной гипогонадизм: основные принципы
диагностики и лечения
А.В. Древаль, Ю.А. Редькин

29

Влияние ожирения у женщин на фертильность
и вынашивание беременности
И.А. Иловайская

32

ДИАБЕТОЛОГИЯ

Роль самоконтроля в лечении сахарного диабета
А.В. Древаль, Ю.А. Редькин

38

Значение нарушений сна при сахарном диабете
И.В. Мисникова, Ю.А. Ковалева, В.А. Губкина

42

Диабетическая полинейропатия: вопросы патогенеза
и возможности лечения
А.В. Садырин, М.И. Карпова, М.В. Долганов

47

Влияние ингибиторов ДПП-4 на риск развития сердечно-
сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным
диабетом 2-го типа
И.В. Мисникова

51

Стероид-индуцированный сахарный диабет
И.В. Триголосова

54

Синдром Иценко – Кушинга (лекция)

Профессор **А.В. Древаль**

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

Для цитирования. Древаль А.В. Синдром Иценко – Кушинга (лекция) // РМЖ. 2016. № 1. С. 2–5.

Клинический синдром, который развивается вследствие повышенного содержания глюкокортикоидов в крови, называют синдромом Иценко – Кушинга.

Эндогенный синдром Иценко – Кушинга развивается при аденоме или карциноме коры надпочечников, а также на фоне гиперпродукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) опухолью гипофиза или АКТГ-секретирующей опухолью, локализованной вне гипофиза (эктопический АКТГ-синдром), и очень редко при эктопической секреции опухолью кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ).

Ятрогенный (экзогенный) синдром Иценко – Кушинга — частое осложнение терапии глюкокортикоидами, когда их используют как противовоспалительные или иммуносупрессивные средства.

Перечень патологических состояний, при которых продукция глюкокортикоидов повышена, представлен в таблице 1. Следует заметить, что кроме указанных в таблице болезней описан и ряд очень редких генетически детерминированных заболеваний, при которых развивается синдром Иценко – Кушинга.

В данной лекции рассмотрим внегипофизарные болезни, вызывающие гиперсекрецию глюкокортикоидов надпочечниками.

Доброкачественная адренокортикальная аденома

Доброкачественная адренокортикальная аденома обычно инкапсулирована, ее размер – менее 4 см в диаметре. Чаще всего она секретирует только глюкокортикоиды.

Лечение хирургическое — односторонняя адреналэктомия, которую обычно выполняют лапароскопически. В послеоперационном периоде может развиваться надпочечниковая недостаточность. Это следствие атрофии удаленного надпочечника из-за подавленной секреции АКТГ на фоне гиперпродукции кортизола аденомой. Длительность заместительной терапии глюкокортикоидами может составлять 2 года.

Прогноз после операции благоприятный, вероятность рецидива низкая.

Адренокортикальная карцинома

Адренокортикальная карцинома обычно более 6 см в диаметре, хотя бывают опухоли и меньшего размера. Нередко на момент выявления обнаруживают локальную инвазию опухоли, возможны метастазы. Чаще всего злокачественная опухоль продуцирует несколько гормонов. Наиболее типичная комбинация — кортизол и андрогены (предшественники), реже – минералокортикоиды или эстрогены.

Лечение карциномы надпочечников необходимо проводить в специализированных центрах, где есть хирурги, онкологи и эндокринологи, имеющие достаточный опыт лечения такого рода больных.

Главным методом лечения служит хирургическое удаление опухоли. После операции может понадобиться заместительная терапия. В случае неполного удаления опухоли и/или метастазов назначают препараты, подавляющие секрецию глюкокортикоидов (метирапон, кетоконазол и др.).

Прогноз неблагоприятный. Несмотря на оперативное лечение, 5-летняя выживаемость составляет 22%, а медиана выживаемости — 14 мес. Если больной получает лечение в специализированных центрах, показатели выживаемости оказываются лучше вследствие комплексного лечения, назначаемого онкологами и эндокринологами.

Синдром Иценко – Кушинга, вызванный эктопическим синтезом АКТГ (эктопический АКТГ-синдром)

Эктопический АКТГ-синдром вызывается в 50% случаев злокачественной мелкоклеточной опухолью легкого. Этот синдром может быть и проявлением нейроэндокринных опухолей, которые локализованы в тимусе (15%), поджелудочной железе (10%) или бронхе

Таблица 1. Причины синдрома Иценко – Кушинга

Патологические состояния		Частота, %
Псевдо-Кушинг	алкоголизм	<<1
	тяжелая депрессия	1
АКТГ-независимый синдром Иценко – Кушинга	аденома надпочечников	10
	карцинома надпочечников	8
	микронодулярная гиперплазия	1
	макронодулярная гиперплазия	<<1
	субклинический синдром Иценко – Кушинга	5–10 среди инциденталом надпочечников
АКТГ-зависимый синдром Иценко – Кушинга	аденома гипофиза (болезнь Иценко – Кушинга)	68
	эктопический АКТГ-синдром	12
	эктопическая секреция КРГ	<<1
Экзогенный (ятрогенный) синдром Иценко – Кушинга	пероральные/инъекционные глюкокортикоиды	
	ингаляционные глюкокортикоиды	
	глюкокортикоидные мази, кремы	

(10%). Эктопическая продукция КРГ встречается крайне редко.

Отличительные особенности эктопического АКТГ-синдрома:

- Очень высокий уровень кортизола.
- Доминируют клинические проявления артериальной гипертензии, гипокалиемии и метаболического алкалоза, что обусловлено стимуляцией минералокортикоидных рецепторов высоким уровнем кортизола.
- Нет абдоминального ожирения, если злокачественная опухоль быстро прогрессирует, вызывая кахексию.

• Наблюдаются другие симптомы гиперкортизолизма, в частности нарушение толерантности к глюкозе, склонность к инфекциям, тонкая кожа, плохое заживление ран, психические нарушения и др.

• Возможна выраженная гиперпигментация вследствие совместной с АКТГ гиперпродукции проопиомеланокортина, обладающего биологической активностью меланоцит-стимулирующего гормона.

• Уровень АКТГ может быть очень высоким (обычно более 100 пг/мл).

• В 90% случаев в большом дексаметазоновом тесте (2 мг 4 р./сут) содержание кортизола не снижается более чем на 50% от базального уровня, т. к. в опухоли нарушен механизм саморегуляции секреции АКТГ.

• В случае нейроэндокринной опухоли клиническая картина и результаты диагностических тестов могут быть неотличимы от таковых при болезни Иценко – Кушинга (гиперпродукции АКТГ гипофизом), что требует для дифференциальной диагностики проведения селективного забора крови на АКТГ, оттекающей от гипофиза.

• У некоторых больных, несмотря на выраженную клиническую картину гиперкортизолизма, опухоль может быть очень небольших размеров (несколько миллиметров в диаметре), что делает невозможной ее локализацию. В этом случае назначают консервативное лечение гиперкортизолизма, а при очень выраженной клинической картине проводят двустороннюю адреналэктомию. После устранения симптомов гиперкортизолизма у больного регулярно исследуют потенциально наиболее вероятные зоны локализации опухоли до тех пор, пока она не станет очевидной — тогда ее удаляют.

Лечение заключается в удалении АКТГ-продуцирующей опухоли, где это возможно. В противном случае назначаются препараты, блокирующие продукцию глюкокортикоидов (кетоканазол, например). Если удалить опухоль по тем или иным причинам невозможно, а общее тяжелое состояние больного определяется только гиперкортизолизмом, который трудно контролируется, удаляют надпочечники.

АКТГ-независимая двусторонняя макронодулярная гиперплазия надпочечников

Это редкий эктопический синдром Иценко – Кушинга, который чаще бывает спорадическим, реже – семейным. Наиболее частая причина — эктопический синтез в надпочечниках рецепторов гастроинтестинального полипептида. Секреция этого полипептида клетками желудочно-кишечного тракта повышается после приема пищи, что стимулирует секрецию глюкокортикоидов в надпочечниках, т. е. развивается связанный с приемом пищи гиперкортизолизм. Могут эктопически синтезироваться в надпочечниках и другие рецепторы — к лютенизирующему гормону или β-адренергические.

Комплекс Карнея

Диагноз «комплекс Карнея» (генетически детерминированная болезнь, аутосомно-доминантная) устанавливают в том случае, когда обнаруживают не менее 2 из нижеперечисленных клинических признаков:

- участки пигментации кожи;
- миксомы сердца, кожи или мукозные;
- эндокринные опухоли;
- чаще всего первичная пигментная узловатая гиперплазия надпочечников (может быть как микро-, так и макроузловая), сопровождаемая гиперпродукцией глюкокортикоидов (синдром Иценко – Кушинга);
- СТГ/пролактин-секретирующая опухоль гипофиза, а также гиперплазия соматотрофов/пролактотрофов;
- аденома щитовидной железы;
- кисты яичника;
- псаммоматозная меланотическая шваннома.

Синдром Мак-Кьюна – Олбрайта

Редкая болезнь (частота от 1:100 000 до 1:1 000 000), генетически обусловленная, но не наследственная, т. к. возникает вследствие постзиготной соматической мутации, что проявляется мозаицизмом. Возможна генетическая диагностика мутации, выявляемой в пораженных тканях или клетках крови.

Диагноз устанавливают, если присутствуют 2 из 3 нижеперечисленных признаков.

- Фиброзная остеодисплазия:
 - появление кист в костях нижних и верхних конечностей, таза, грудной клетки, с чем связаны самопроизвольные переломы с вовлечением нервных стволов и появлением на месте перелома очагов гипертрофии костей;
 - чаще всего страдают бедренная кость и кости таза, и эту особенность можно использовать для скрининговой диагностики болезни;
 - кости искривляются;
 - остеосаркома возникает редко;
 - поражение костей проявляется обычно до 10-летнего возраста.
- Пигментация отдельных участков кожи:
 - появляются бурые пятна на задней поверхности шеи, спине, в области пояса и бедер величиной от маленькой родинки до больших пятен;
 - контуры пигментации неровные, не пересекают средней линии тела;
 - локализованы обычно на стороне поражения костей;
 - степень пигментации часто соответствует величине поражения скелета.
- Эндокринопатии:
 - синдром Иценко – Кушинга (гиперплазия надпочечников или аденома);
 - преждевременное половое созревание;
 - узлы в щитовидной железе;
 - СТГ-секретирующая опухоль гипофиза и пролактинома;
 - гипофосфатемические переломы.

Кроме указанных выше диагностически значимых поражений, также возможны:

- кардиомиегалия, тахикардия, внезапная кардиальная смерть;
- гастроинтестинальные полипы;
- поражение гепатобилиарной системы;
- панкреатит;
- гиперплазия селезенки;
- микроцефалия, задержка психического развития.

Субклинический синдром Иценко – Кушинга

Дать определение субклинического синдрома Иценко – Кушинга несложно: патологическое состояние, при котором, несмотря на повышенную секрецию кортизола, нет характерного (специфического) симптомокомплекса (стрии, центрипетальное ожирение, лунообразное лицо, плетора и др.). Однако это определение не годится для реальной практической работы клинициста-эндокринолога, т. к. оно неконструктивно, т. е. нет явных указаний, в каких клинических ситуациях следует использовать это понятие как диагноз. В связи с этим уточним определение. Сначала ответим на вопрос, который возникает в первую очередь: какие диагностические тесты и алгоритмы следует использовать для диагностики субклинического гиперкортицизма? Ответ: те же, что и для диагностики манифестного гиперкортицизма! При этом эти тесты обычно разбиваются на 2 группы: скрининговые (предварительные) и верифицирующие (позволяющие с более высокой надежностью установить диагноз гиперкортицизма, чем скрининговые).

К скрининговым (стартовым) диагностическим тестам чаще всего относят следующие:

- исследование кортизола в суточной моче (проводится двукратно для верификации гиперкортицизма, если не сочетается с другим тестом);
- малый ночной (1 мг) дексаметазоновый тест (проводится однократно);
- кортизол слюны в полночь (проводится двукратно, если не сочетается с другим тестом);
- малая расширенная 48-часовая проба с дексаметазоном (0,5 мг/6 ч в течение 2 сут, проводится однократно).

Ключевым моментом в диагностике субклинического гиперкортицизма является существенное ограничение группы обследованных только больными, у которых выявлена инциденталом надпочечников. То есть поводом для обследования с целью выявления субклинического гиперкортицизма может быть только выявленная у больного опухоль надпочечника, причем абсолютно случайно, а не в связи с симптомами гиперкортицизма. Следовательно, в клинической практике диагноз «субклинический гиперкортицизм» может быть установлен только у больного с инциденталомом. В результате спектр больных с субклиническим синдромом Иценко – Кушинга сужается до АКТГ-независимых случаев, а фактически ограничивается только аденомой надпочечников. Этот подход позволяет существенно повысить выявляемость субклинического гиперкортицизма, что сохраняет финансовые ресурсы здравоохранения или больного. Однако вместе с тем из поля зрения клиницистов выпадают пациенты с субклиническим течением болезни Иценко – Кушинга, например.

Если у больного с инциденталомой в скрининговых тестах есть признаки эндогенного гиперкортицизма (например, в моче уровень кортизола повышен, и в ночном (1 мг) дексаметазоновом тесте нет подавления секреции кортизола), вероятность наличия гормонально активной опухоли надпочечника оказывается очень высокой. В связи с этим ряд исследователей считают достаточным сочетание инциденталомы со скрининговыми тестами, подтверждающими эндогенный гиперкортицизм, чтобы поставить больному диагноз «субклинический синдром Иценко – Кушинга». Более того, такое обследование они могут считать достаточным, чтобы направить больного на хирургическое удаление опухоли надпочечника. В других случаях больного могут наблюдать до тех пор, пока не разовьется манифестный ги-

перкортицизм, чтобы назначить хирургическое удаление опухоли надпочечника.

Другие исследователи указанный комплекс результатов обследования (инциденталомы + скрининговые тесты) полагают недостаточным, чтобы быть абсолютно уверенным в диагнозе «субклинический синдром Иценко – Кушинга», и тогда больному назначают более надежные с точки зрения клинициста-исследователя верифицирующие тесты диагностики гиперкортицизма.

В этом случае диагноз субклинического гиперкортицизма сохраняется до тех пор, пока не будут получены результаты верифицирующих тестов. Если и с их помощью диагноз эндогенного гиперкортицизма подтверждается, тогда диагноз субклинического синдрома Иценко – Кушинга считают доказанным.

В результате дополнительного обследования у части больных в этих тестах диагноз гиперкортицизма может не подтвердиться, тогда диагноз субклинического гиперкортицизма пересматривают, и скрининговые (стартовые) тесты интерпретируют с точки зрения неэндокринной патологии. К примеру, лабораторная ошибка, связанная с недостаточной надежностью скрининговых тестов, или наличие у больного депрессии, при которой секреция кортизола в дексаметазоновом тесте часто не подавляется, и т. п. Очевидно, что в этих случаях ранее поставленный предположительный диагноз субклинического гиперкортицизма снимают.

Выше был представлен алгоритм обследования больного на субклинический гиперкортицизм в клинической практике, где ключевым или стартовым поводом для обследования была выявленная инциденталом надпочечника.

Вместе с тем в научных исследованиях может быть поставлена задача выявления субклинического гиперкортицизма в других, кроме пациентов с инциденталомой, группах риска, например среди больных сахарным диабетом, который с высокой частотой сопровождается гиперкортицизмом. В этом случае именно сахарный диабет становится поводом для начала обследования на гиперкортицизм, и точно так же, как в случае инциденталом, стартовый набор тестов, в котором дифференцируется истинный гиперкортицизм от функционального, остается тем же. Следует заметить, что при таком подходе появляется возможность выявления не только АКТГ-независимого варианта субклинического синдрома Иценко – Кушинга, но и АКТГ-зависимого, т. е. спектр субклинических синдромов Иценко – Кушинга расширяется. Следовательно, в отличие от случая инциденталом, после подтверждения истинного гиперкортицизма далее следует уточнять локализацию процесса путем визуализации надпочечников (синдром Иценко – Кушинга) и исследования АКТГ в крови (дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого синдрома Иценко – Кушинга).

Дифференциальная диагностика синдрома Иценко – Кушинга

Первый этап диагностического поиска

Заключается в диагностировании эндогенного гиперкортицизма. Однако следует заметить, что до сих пор общепринятого набора тестов для диагностики гиперкортицизма нет, и в разных клинических центрах он может существенно различаться. В таблице 2 приведены перечень тестов, которые используют для скрининга при подозрении на синдром Иценко – Кушинга, и их диагностическая значимость.

Второй этап диагностического поиска

К нему приступают после того, как диагностирован эндогенный гиперкортизолизм (синдром Иценко – Кушинга). Этот этап заключается в поиске причины гиперпродукции кортизола надпочечниками, а фактически в определении локализации патологического процесса, с которым связана гиперсекреция кортизола. С одной стороны, очевидно, что только надпочечник может продуцировать кортизол. С другой стороны, синтез кортизола надпочечниками управляется АКТГ, который может вырабатываться как в гипофизе, так и вне его (эктопически). В итоге получаем три точки возможной локализации: надпочечник (опухоль и/или гиперплазия), гипофиз (аденома) или эктопическая секреция опухолью (обычно легкие), что и составляет предмет дифференциальной диагностики второго этапа. Тесты для определения АКТГ-зависимого гиперкортизолизма представлены в таблице 3.

- У больных с подтвержденным на первом этапе диагностики синдромом Иценко – Кушинга определяют базальный уровень АКТГ в сыворотке крови, чтобы с помощью этого исследования дифференцировать АКТГ-зависимый синдром Иценко – Кушинга (уровень АКТГ повышен) от АКТГ-независимого (содержание АКТГ снижено). Уровень АКТГ >4 пмоль/л — показатель АКТГ-зависимого синдрома Иценко – Кушинга.

- По уровню АКТГ дифференцировать гипофизарную гиперсекрецию АКТГ от эктопической практически невозможно, хотя при эктопической секреции содержание АКТГ несколько выше.

- Концентрация калия <3,2 ммоль/л характерна для эктопической гиперсекреции АКТГ — гипокалиемия развивается при этом синдроме практически у всех больных, хотя у 10% пациентов с гипофизарной гиперпродукцией АКТГ тоже развивается гипокалиемия.

- Большую дексаметазоновую пробу проводят по такой же схеме, как и малую, но доза гораздо выше.

- ◊ 2 мг дексаметазона принимаются каждые 6 ч (120 мкг/кг/сут) в течение 2 дней, начиная с 9:00.

- ◊ Уровень кортизола исследуют натощак в день начала пробы до приема дексаметазона и затем через 48 ч.

- ◊ При болезни Иценко – Кушинга уровень кортизола через 48 ч снижается более чем на 50% по сравнению с исходом, в меньшей степени — при эктопическом синдроме Иценко – Кушинга. Однако следует заметить, что

у 10% пациентов с болезнью Иценко – Кушинга уровень кортизола не снижается более чем на 50%.

- Тест с КРГ.

- ◊ Внутривенно вводят 100 мкг КРГ.

- ◊ Кровь на кортизол берут натощак за 15 мин и 0 мин до введения КРГ, а затем каждые 15 мин в течение 2 ч.

- ◊ У больных с гипофизарной секрецией АКТГ уровень кортизола уже повышается через 15 мин и достигает максимума на 30-й мин теста (повышение на 14–20%), снижаясь до исходного уровня через 60 мин. Аналогично повышается и концентрация АКТГ (на 35–50%).

- ◊ У больных с эктопической продукцией АКТГ уровень кортизола и АКТГ не реагируют на введение КРГ.

- Забор крови из нижнего каменистого (петрозного) синуса.

- ◊ Этот тест желательно проводить со стимуляторами секреции АКТГ (например, с кортикотропин-рилизинг-фактором (КРФ)).

- ◊ Уровень АКТГ в оттекающей от гипофиза крови по сравнению с периферическим в 2 раза выше, если именно в гипофизе продукция АКТГ повышена, и такой разницы нет в случае АКТГ-эктопического синдрома.

- МРТ/КТ.

- ◊ При МРТ в сочетании с контрастированием гипофиза (гадолиний) аденома выявляется в 80% случаев.

- ◊ Однако следует иметь в виду, что аденома гипофиза выявляется у 10% лиц без нарушения функции гипофиза, поэтому биохимические исследования гормонов имеют решающее значение.

- ◊ В случае подозрения на АКТГ-независимый синдром Иценко – Кушинга при МРТ/КТ в надпочечниках можно выявить характерные морфологические изменения.

Третий этап диагностического поиска

После того как локализован первичный патологический процесс, вызвавший гиперпродукцию кортизола, исследуют его природу, что и представляет собой третий, завершающий этап диагностического поиска. Обычно окончательно диагноз уточняют при морфологическом изучении операционного материала, а в некоторых случаях необходимо также и генетическое обследование больного и его родственников.

Таблица 2. Тесты, которые используют для скрининга синдрома Иценко – Кушинга

Тест	Ложноположительные результаты	Ложноотрицательные результаты, %	Чувствительность, %
Содержание свободного кортизола в суточной моче	1%	5–10	95
Ночной (1 мг) дексаметазоновый тест	2% норм. веса 13% тучных 23% госпитализированных	2	
Уровень кортизола в полночь	?	0	100
Малый дексаметазоновый тест	<2%	2	98

Таблица 3. Диагностирование АКТГ-зависимого синдрома Иценко – Кушинга

Тесты	Показатели	Гипофизарный генез (частота признака, %)	Эктопический генез (частота признака, %)
Калий в сыворотке крови, ммоль/л	<3	10	100
Большая дексаметазоновая проба	Снижение уровня кортизола более чем на 50%	90	10
Тест с КРФ	Резкое повышение секреции кортизола	95	<1

Субклинический гипотиреоз – современный взгляд на проблему

К.м.н. Т.П. Шестакова

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

Для цитирования. Шестакова Т.П. Субклинический гипотиреоз – современный взгляд на проблему // РМЖ. 2016. № 1. С. 6–8.

Повышенный интерес к субклиническому гипотиреозу (СКГТ) обусловлен тем, что распространенность этого заболевания гораздо выше, чем распространенность манифестного гипотиреоза [1–3]. СКГТ – это состояние, при котором выявляются повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и нормальный уровень тиреоидных гормонов (T_3 и T_4). Какие-либо специфические для гипотиреоза симптомы обычно отсутствуют [4].

Хорошо известно, что между тиреоидными гормонами и ТТГ существует обратная отрицательная связь. Тогда возникает вопрос, каким образом при нормальном уровне тиреоидных гормонов происходит растормаживание ТТГ и повышается его уровень в крови.

По данным S. Andersen et al., индивидуальный уровень T_4 изменяется в более узком диапазоне, чем нормальные значения для общей популяции. Поэтому отклонение от индивидуальной нормы, даже если оно происходит в пределах референсных значений, проявляется заметным повышением уровня ТТГ [5, 6].

Эпидемиология и этиология СКГТ

Распространенность СКГТ изучалась в нескольких крупных исследованиях и, по разным данным, составляет 4–15%. В Викгемском исследовании (Великобритания), в котором принимало участие 2779 человек, распространенность СКГТ, как и манифестного гипотиреоза, была выше у женщин – 8%, но и у мужчин она была довольно высокой и составляла 3,5% [3]. При обследовании 25 686 человек в Колорадском исследовании (США) распространенность СКГТ без разделения по полу составила 9,5%, а в другом американском исследовании (NHANES III) при обследовании более 16 тыс. человек у 4,5% был выявлен СКГТ [1, 2].

Причиной СКГТ в подавляющем большинстве случаев является аутоиммунный тиреоидит. Однако могут быть и другие причины повышения уровня ТТГ, причем в некоторых случаях изменения носят обратимый характер, и происходит полное восстановление функции щитовидной железы. К таким причинам относятся подострый и бессимптомный тиреоидиты, период выздоровления после тяжелых заболеваний. Кроме того, некоторые лекарственные препараты могут изменять функцию щитовидной железы, вызывая развитие субклинического или манифестного гипотиреоза. К ним относятся препараты лития, которые нарушают секрецию тиреоидных гормонов, и амиодарон, воздействие которого на щитовидную железу разнопланово, но СКГТ развивается вследствие лекарственного тиреоидита [7].

Кроме этого, в исследованиях было показано, что на уровень ТТГ влияют старческий возраст (старше 80 лет), ожирение и некоторые состояния, нарушающие циркадный ритм, такие как ночная работа, депрессия и тревожное расстройство [7]. В исследовании NHANES III медиана ТТГ (2,5 и 97,5 перцентили) для возраста 20–29 лет составила 1,26 (0,4–3,56) мЕд/л, что соответствует в основном принятым нормальным значениям, тогда как для возраста ≥ 80 лет – 1,9 (0,33–7,5) мЕд/л [1]. Таким образом, частота СКГТ может оказаться завышенной у лиц старческого возраста.

Данные о взаимосвязи уровня ТТГ и индекса массы тела (ИМТ) противоречивы [8, 9]. Не доказана четкая за-

висимость массы тела от уровня ТТГ. В настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования по влиянию заместительной терапии левотироксином натрия на ИМТ. Но обратная зависимость уровня ТТГ от ИМТ показана во многих исследованиях. Janssen I. продемонстрировал снижение уровня ТТГ до нормальных показателей у 87% больных СКГТ и ожирением 3-й степени после бариатрической операции [10]. Похожий результат был получен Abu-Ghanem Y. et al., но только у больных с ожирением и нормальной тиреоидной функцией. При снижении ИМТ после продольной резекции желудка с 42,4 до 32,5 кг/м² отмечалось снижение уровня ТТГ в пределах референсного интервала без изменения уровня св. T_4 [11].

Прогрессирование СКГТ в манифестный гипотиреоз

Так как СКГТ можно рассматривать как начальную фазу манифестного гипотиреоза, интересен вопрос о скорости снижения функции щитовидной железы и прогрессирования СКГТ в манифестный. В Викгемском исследовании было показано, что скорость прогрессирования в манифестный гипотиреоз зависит от наличия антитиреоидных антител. У больных с повышенным уровнем ТТГ, но нормальным титром антител к тиреопероксидазе (ТПО) манифестный гипотиреоз развился у 33% больных за 20 лет наблюдения. В случае сочетания повышенного уровня ТТГ и высокого титра антител к ТПО скорость прогрессирования составила 4,5% в год, и через 20 лет наблюдения манифестный гипотиреоз был диагностирован у 55% больных [3]. Кроме антител скорость прогрессирования СКГТ в манифестный зависит от исходного уровня ТТГ, который был выявлен при первичном обследовании. Так, Huber G. показал, что если уровень ТТГ исходно был >12 мЕд/л, то более 75% женщин в течение 10 лет перешли в группу манифестного гипотиреоза, тогда как при исходном повышении уровня ТТГ до 6 мЕд/л уровень тиреоидных гормонов сохранялся в пределах нормальных величин [12]. Таким образом, повышенный титр антитиреоидных антител и исходный уровень ТТГ >10 мЕд/л являются факторами риска ускоренного прогрессирования СКГТ в манифестный гипотиреоз.

Клинические проявления СКГТ

С учетом названия – «субклинический гипотиреоз» не предполагается наличие клинических проявлений у больного. Однако учитывая неспецифичность и многочисленность проявлений гипотиреоза, следует отметить, что те или иные симптомы можно обнаружить и у больного с СКГТ, и у лиц, не страдающих какими-либо заболеваниями щитовидной железы. С другой стороны, если принять гипотезу, что уровень ТТГ повышается вследствие снижения уровня тиреоидных гормонов до показателя ниже «индивидуальной нормы», то у больных могут появляться симптомы гипотиреоза. Но в таком случае это уже не субклинический, а явный гипотиреоз, критерии которого пока не вписываются в принятые стандарты. В частности, в Колорадском исследовании было выявлено, что такие симптомы, как сухость кожных покровов, утомляемость, прибавка массы тела, отеки лица, плохая переносимость холода, ухудшение памяти встречались чаще у больных с СКГТ. То есть с вышеуказанной точки зрения не вполне обоснован-

но использование в названии заболевания термина «субклинический» [2]. В связи с этим W.M. Wiersinga предложил выделять 1-ю степень гипотиреоза вместо субклинического [13]. При СКГТ у лиц молодого возраста выявляемые характерные симптомы легче отнести к проявлениям гипотиреоза, чем у пожилых, у которых даже признаки возраста «симулируют» клинику гипотиреоза (слабость, вялость, сухость кожи и др.).

СКГТ и сердечно-сосудистая система

Особый интерес вызывает влияние СКГТ на развитие и течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Данные отдельных исследований по влиянию СКГТ на липидный профиль противоречивы. Однако метаанализ подтвердил связь между уровнями ТТГ и холестерина, причем повышение уровня ТТГ сопровождается повышением атерогенных фракций липидов, что способствует развитию и прогрессированию атеросклероза [14]. Было показано, что назначение заместительной терапии при СКГТ приводит к снижению уровня липидов на 5–7%, что, в свою очередь, сопровождается снижением риска сердечно-сосудистых событий на 15% [15].

В течение последних 10 лет были опубликованы результаты нескольких исследований, которые продемонстрировали ассоциацию СКГТ и сердечно-сосудистых событий, включая сердечно-сосудистую смертность. В метаанализе N. Rodondi, объединившем данные более 55 тыс. больных, выявлено, что риск ССЗ и смертности коррелировал с уровнем ТТГ. Риск повышался у больных с ТТГ >7 мЕд/л, а при ТТГ 10,0–19,9 мЕд/л риск развития ССЗ был повышен в 1,89 раза (95% CL 1,28–2,8), а риск сердечно-сосудистой смертности – в 1,58 раза (95% CL 1,1–2,27) [16]. С. McQuade выявил зависимость риска сердечно-сосудистых событий не только от степени повышения ТТГ, но и от возраста больного. По данным его исследования, в группе больных с СКГТ и манифестным гипотиреозом сердечно-сосудистые события встречались статистически чаще, причем различия с группой контроля были выявлены только у больных моложе 65 лет [17]. Таким образом, к настоящему моменту накоплено довольно много данных о негативном влиянии СКГТ на сердечно-сосудистую систему и увеличение смертности от сердечно-сосудистых событий у больных с повышенным уровнем ТТГ. С другой стороны, данных о положительном влиянии заместительной терапии на смертность явно недостаточно. S. Razvi в проспективном исследовании показал снижение риска сердечно-сосудистых событий в группе относительно молодых больных с СКГТ после назначения заместительной терапии (HR 0,61, 95% CI, 0,39–0,95) [18].

С помощью инструментальных методов обследования больных СКГТ выявлена ассоциация повышенного уровня ТТГ и диастолической дисфункции, уменьшенного напряжения левого желудочка в систолу, увеличения периферического сопротивления сосудов, эндотелиальной дисфункции [19]. В интервенционных исследованиях было показано, что эти показатели улучшались после проведенного лечения СКГТ [20]. Но в настоящее время недостаточно данных, подтверждающих обратное развитие выявленных изменений на фоне заместительной терапии.

Так как при гипофункции щитовидной железы наблюдаются задержка жидкости, нарушение систолической и диастолической функций левого желудочка, то закономерно изучение взаимосвязи СКГТ и сердечной недостаточности, хотя точные механизмы развития и прогрессирования сердечной недостаточности на фоне СКГТ до конца не изучены. В крупном когортном исследовании было показано, что персистенция повышенного уровня ТТГ ассоциирована с высоким риском развития сердечной недостаточности в

ПРОСТО ДОЗИРОВАТЬ ЛЕГКО КОМПЕНСИРОВАТЬ



УНИКАЛЬНАЯ ЛИНЕЙКА
9 ДОЗИРОВОК
ЛЕВОТИРОКСИНА*

2018-ESE-A4-YEVM
ПТС/МС/ЕУП/АДР-10-10-Nov-2015

На правах рекламы

Информация для специалистов здравоохранения. **Сокращенная инструкция по медицинскому применению.** Эутирокс® (Левотироксин натрия). **Регистрационное удостоверение:** ПН015039/01 для дозировок 25, 50, 75, 100, 125 и 150 мкг; ЛП-000910 для дозировок 88, 112 и 137 мкг. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** тиреоидное средство. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки 25 мкг, 50 мкг, 75 мкг, 88 мкг, 100 мкг, 112 мкг, 125 мкг, 137 мкг или 150 мкг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** гипотиреоз; эутиреоидный зоб; заместительная терапия и профилактика рецидива зоба после оперативных вмешательств на щитовидной железе; рак щитовидной железы (после оперативного лечения); диффузный токсический зоб: после достижения эутиреоидного состояния антитиреоидными средствами (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства для проведения теста тиреоидной супрессии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная индивидуальная чувствительность к препарату; нелеченый тиреотоксикоз; нелеченая гипопаратиреозная недостаточность; нелеченая недостаточность надпочечников; применение в период беременности в комбинации с антитиреоидными средствами; не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита и острого панкреатита. Препарат содержит лактозу, поэтому его применение не рекомендовано пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** суточная доза определяется индивидуально, в зависимости от показаний. Эутирокс® в суточной дозе принимают утром натощак. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у пациентов моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний Эутирокс® назначают в суточной дозе 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела; у пациентов старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0,9 мкг на 1 кг массы тела. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*:** при правильном применении препарата Эутирокс® под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются. Были зарегистрированы случаи аллергических реакций в виде ангионевротического отека. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*:** до начала заместительной терапии гормонами щитовидной железы или до выполнения теста тиреоидной супрессии необходимо исключить или провести лечение следующих заболеваний или патологических состояний: острой коронарной недостаточности, стенокардии, атеросклероза, артериальной гипертензии, недостаточности гипофиза или надпочечниковой недостаточности. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года.

Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу: ООО «Мерк», 115054, Москва, ул. Валуева, д. 35; тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. *Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

течение 3 лет в группе больных с факторами риска ССЗ. Особенно высокий риск прогрессирования сердечной недостаточности и смертности от нее был выявлен у больных СКГТ в старческом возрасте (старше 80 лет) с наличием госпитализации по поводу сердечной недостаточности в анамнезе [21]. С. Rhee показал увеличение сердечно-сосудистой смертности у больных с СКГТ и сердечной недостаточностью (OR 1,44 (95% CI 1,01–2,06), $p=0,03$), тогда как при ее отсутствии отличий от группы с нормальной функцией щитовидной железы не было [22].

СКГТ и когнитивная функция

Данные о влиянии СКГТ на когнитивную функцию во многом противоречивы. В отношении депрессии, снижения памяти отрицательное воздействие выявлено только при манифестном гипотиреозе. Но в опубликованном в 2015 г. G. Pasqualetti систематическом обзоре и метаанализе показано увеличение риска деменции у больных с СКГТ моложе 75 лет (OR 1,81 (95% CI 1,43–2,28), $p<0,01$). При анализе 13 исследований без исключения больных старческого возраста статистически значимых различий не было получено. Это подтверждает тот факт, что влияние СКГТ на состояние здоровья и продолжительность жизни зависит от возраста больного, поэтому возраст должен учитываться при разработке тактики врача [23].

СКГТ и беременность

Дисфункция щитовидной железы влияет на фертильность женщины и течение беременности. Гипотиреоз вызывает нарушение процесса овуляции, снижает синтез прогестерона, что снижает вероятность наступления беременности [4]. В связи с этим исследование уровня ТТГ входит в план обследования женщин с бесплодием. Если беременность все же наступила, то некомпенсированный гипотиреоз оказывает влияние на ее течение и развитие плода. Несмотря на то, что при СКГТ нет выраженного снижения тиреоидной функции, в исследованиях доказано патологическое влияние СКГТ на течение беременности. У женщин с СКГТ повышен риск внутриутробной гибели плода – OR 1,26 (95% CL 1,1; 1,44), преждевременных родов – OR 1,96 (95% CL 1,4; 2,73), других осложнений (эклампсии, гестационного сахарного диабета) – OR 1,69 (95% CL 1,27; 2,43) [24]. Отдаленные психоневрологические последствия для ребенка, развивавшегося в условиях повышенного уровня ТТГ, были продемонстрированы J.E. Haddow в 1999 г. Он выявил у детей снижение IQ на 7 баллов по сравнению с группой контроля, а IQ <85 баллов встречался значительно чаще, чем в группе контроля [25]. Исследования J.H. Lazarus в 2012 г. не выявили положительного влияния компенсации субклинического гипотиреоза, диагностированного с использованием новых нормативов ТТГ для беременных, на психоневрологическое развитие рожденных детей в возрасте 3 лет. В группе с компенсацией субклинического гипотиреоза IQ детей не отличался от IQ в группе, не получавшей лечение (99,2 и 100 баллов, $p=0,04$). Также не было выявлено различий по количеству детей с IQ менее 85 баллов в исследуемой и контрольной группах (12,1% vs 14,1%, $p=0,39$) [26]. С учетом негативного влияния СКГТ на течение беременности и формирование центральной нервной системы плода показано безотлагательное назначение заместительной терапии всем беременным с повышенным уровнем ТТГ выше триместр-специфичной нормы.

Выбор тактики ведения больных с СКГТ

Так как в некоторых случаях СКГТ является обратимым состоянием, необходимо удостовериться в стойкости выявленных лабораторных изменений. В связи с этим диагноз и дальнейшая тактика устанавливаются после повторного исследования тиреоидных гормонов.

После подтверждения диагноза СКГТ врач в каждом индивидуальном случае должен принять решение о наблюдении либо лечении больного. Абсолютным показанием к лечению является беременность или ее планирование. При этом в случае планирования беременности целевым уровнем ТТГ будет служить нормальный диапазон уровня ТТГ для I триместра беременности. Необходимо помнить, что во время беременности верхняя граница нормального уровня ТТГ ниже, чем в общей популяции [27]. Поэтому лечению подлежат и те женщины, у которых вне беременности уровень ТТГ соответствовал нормальным значениям. Например, уровень ТТГ, равный 3,5 мЕд/л, является нормальным для женщины вне беременности, но расценивается как СКГТ в I и II триместрах беременности. В случае СКГТ (с учетом особых норм ТТГ для беременных) заместительная доза левотироксина натрия (Эутирокс[®], фирма «Мерк») может быть меньше, чем при манифестном гипотиреозе, и составляет 1,2 мкг на 1 кг массы тела. Однако если выявляется уровень ТТГ >10 мЕд/л, то состояние расценивается как манифестный гипотиреоз даже при нормальном уровне св. Т₄, и назначается полная заместительная доза левотироксина натрия (Эутирокс[®], фирма «Мерк») исходя из 2,3 мкг на 1 кг массы тела [27, 28].

В отсутствие беременности вопрос о лечении СКГТ решается индивидуально. Прежде всего необходимо учитывать возраст больного. У больных пожилого и старческого возраста тактика выжидательная, т. к. нет данных, доказывающих положительное влияние заместительной терапии на продолжительность жизни у этой категории больных. Только у больных с уровнем ТТГ >10 мЕд/л в сочетании с сердечной недостаточностью может быть рассмотрен вопрос о назначении терапии с целью снижения риска повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и снижения смертности от нее.

У больных среднего и молодого возраста врач должен оценить наличие типичных для гипотиреоза жалоб, повышенного титра антитиреоидных антител, факторов риска ССЗ и исходный уровень ТТГ. В случае наличия жалоб, учитывая их неспецифичность, можно провести пробное лечение левотироксина натрием (Эутирокс[®]) в течение 3 мес. для оценки связи их с повышенным уровнем ТТГ. Если после нормализации уровня ТТГ симптомы сохраняются, то необходимо искать другие причины их возникновения. Но у части больных (около 30%) симптомы исчезают на фоне заместительной терапии. В случае выявления факторов риска ССЗ, высокого титра антитиреоидных антител и повышения уровня ТТГ >10–12 мЕд/л лечение носит постоянный характер с возможным изменением дозы по мере прогрессивного снижения собственной функции щитовидной железы. Доза заместительной терапии левотироксина натрия (Эутирокс[®]) рассчитывается исходя из 1,6 мкг на 1 кг массы тела [28]. Оценка эффективности лечения основана на определении уровня ТТГ, который должен быть в пределах нормальных величин. В большинстве случаев лечение начинается с назначения полной рассчитанной дозы левотироксина натрия, за исключением больных с ишемической болезнью сердца, для которых безопасным будет постепенное увеличение дозы с 25 мкг/сут.

Таким образом, в настоящее время СКГТ, безусловно, можно считать болезнью, а не лабораторным феноменом. Накопленные научные данные расширяют показания к назначению заместительной терапии больным с СКГТ. Однако абсолютным показанием к лечению по-прежнему является беременность (и ее планирование), а в остальных случаях решение принимается индивидуально.

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

Дифференцированный рак щитовидной железы: современные подходы к диагностике, терапии и динамическому наблюдению (обзор)

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» **К.м.н. О.А. Нечаева, Л.Г. Бавыкина, профессор А.В. Древаль**

Для цитирования. Нечаева О.А., Бавыкина Л.Г., Древаль А.В. Дифференцированный рак щитовидной железы: современные подходы к диагностике, терапии и динамическому наблюдению (обзор) // РМЖ. 2016. № 1. С. 9–12.

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее распространенным злокачественным заболеванием эндокринных органов с неуклонно растущим числом впервые выявленных форм как в России, так и в США и странах Европы. Это обусловлено прежде всего увеличением выявляемости данной патологии благодаря появлению высокотехнологичных методов диагностики и визуализации щитовидной железы (ЩЖ) и общей высокой онконастороженностью населения.

РЩЖ обычно развивается в узловых образованиях, которые могут встречаться в любом возрасте, хотя заболеваемость узловым зобом достоверно увеличивается с возрастом. Тем не менее большинство таких образований носит доброкачественный характер, и только около 2–5% являются злокачественными. Их основная масса представлена высокодифференцированным РЩЖ [1, 2, 16].

Высокодифференцированный РЩЖ представлен эпителиальными опухолями из фолликулярных клеток и подразделяется на папиллярную и фолликулярную карциному.

Анапластический, или низкодифференцированный, РЩЖ характерен для старшей возрастной группы и часто возникает в результате накопления мутаций при длительном течении дифференцированных форм [6, 7].

Для описания анатомического распространения опухоли и прогноза возможной смертности используется классификация опухолей TNM [5, 15]. Для прогнозирования риска рецидивирования опухоли Американская тиреологическая ассоциация (АТА) предложила использовать дополнительную классификацию, учитывающую клинико-патологическую характеристику опухоли [9].

Несмотря на последние успехи в изучении патогенеза дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) с точки зрения молекулярно-генетических механизмов, хирургическое удаление остается самым частым методом лечения. При наличии очага >1 см в диаметре без прорастания капсулы и отсутствии метастазов целесообразной является экстрафасциальная тиреоидэктомия без удаления лимфатических узлов шеи. Вместе с тем после анализа клинических, ультразвуковых признаков и цитологического исследования в некоторых случаях может быть рекомендовано проведение молекулярно-генетического анализа в дополнение к принятым оценкам риска злокачественности [2, 4, 5–7].

Диагностика ДРЩЖ базируется на проведении тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) с последующим цитологическим исследованием, что не всегда приводит к однозначным результатам. Примерно в 25% случаев клиницист получает неопределенный ци-

тологический диагноз. Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) рекомендует использовать оценку цитологического исследования в соответствии с международной классификацией Bethesda System. К неопределенным цитологическим диагнозам в соответствии с этой системой относятся: недиагностический или неудовлетворительный пунктат (Bethesda I); атипия неопределенного значения или фолликулярные изменения неопределенного значения (Bethesda III); фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию (Bethesda IV) и подозрение на рак (Bethesda V). Тактика врача при цитологическом диагнозе из категорий Bethesda I и Bethesda III предполагает проведение повторной ТАБ с переклассификацией в другую группу по системе Bethesda. При отнесении цитологического результата к диагностическим категориям Bethesda IV и Bethesda V рекомендуется проведение гемитиреоидэктомии с последующим гистологическим анализом интраоперационного материала [3].

Диагностическое хирургическое вмешательство является стандартом лечения при подозрении на злокачественное новообразование. Однако, согласно рекомендациям АТА, опубликованным в 2016 г., молекулярный анализ образца, полученного методом ТАБ, может являться целесообразной альтернативой хирургическому методу диагностики. Например, наиболее часто встречающимися мутациями при папиллярном РЩЖ являются точечные мутации генов BRAF и RAS [7, 8, 11–14], а также перестановки генов RET / PTC [7, 8, 11, 14]. Из них два наиболее распространенных типа RET / PTC перестановок – это RET / PTC1 (RET / CCDC6) и RET / PTC3 (RET / ELE1) [7, 8, 11]. Фолликулярный РЩЖ обычно связан с точечными мутациями в гене RAS или перестановкой генов PAX8 / PPAR γ [6–8, 14]. Наличие дополнительных мутаций в генах TP53 и CTNNB1 свидетельствует о более агрессивном течении хорошо дифференцированного РЩЖ, а также встречается у малодифференцированных карцином и при анапластическом РЩЖ [8, 11, 14]. Медулярные карциномы ЩЖ часто ассоциированы с точечными мутациями генов RET и RAS. Соматические мутации генов TSHR и GNAS часто встречаются при автономно функционирующих доброкачественных узлах ЩЖ, хотя определенные точечные мутации гена TSHR связаны с фолликулярной карциномой ЩЖ [7, 8, 11, 14]. Таким образом, для диагностики фолликулярных неоплазий (цитологическое заключение соответствует категории Bethesda IV) на сегодняшний день предложена диагностическая панель из 7 генов: BRAF, KRAS, HRAS, NRAS, RET/PTC1, RET/PTC3, PAX8/PPAR γ с чувствительностью 57–75% и специфичностью 97–100% [7, 9, 11, 14].

В случае категории, соответствующей критериям Bethesda III, может быть использована молекулярно-генетическая панель с определением BRAF, NRAS, HRAS, KRAS, RET/PTC1, RET/PTC3, PAX8/PPAR γ мутаций, которая имеет значительно более высокую чувствительность в определении злокачественного потенциала (63–80%) по сравнению с простым цитологическим исследованием (5–15%). Узлы из диагностической категории Bethesda III с точечной мутацией BRAF V600E и перестановкой генов RET/PTC или PAX8/PPAR γ имеют более 95% риска злокачественности. При подозрении на папиллярный РЩЖ (Bethesda V) может быть исследован ген BRAF (чувствительность – 36%, специфичность – 100%) или панель генов BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8/PPAR γ (чувствительность – 50–68%, специфичность – 86–96%) [3, 4, 7, 9, 11].

Однако несмотря на прорыв в области молекулярной диагностики, в настоящее время не существует единого оптимального молекулярно-генетического анализа, который может окончательно исключить злокачественность новообразования во всех случаях неопределенного цитологического заключения [7–14].

Вместе с тем рекомендации по лечению ДРЩЖ четко определяют возможности использования хирургии, радиоактивного йода, применения супрессивной терапии левотироксином и ингибиторов протеинкиназы [2, 9]. Медиана выживаемости при ДРЩЖ составляет >10 лет для 85% всех пациентов, получавших лечение [17, 18].

В настоящее время обязательным методом лечения пациентов с диагнозом ДРЩЖ, как сказано выше, является хирургическое удаление органа с последующей супрессивной терапией левотироксином. В случае умеренного или высокого риска рецидивирования (табл. 1) в дальнейшем проводится терапия радиоактивным йодом (радиойодтерапия) (РЙТ). Лучевая и химиотерапия не играют ведущей роли в лечении ДРЩЖ вследствие своей низкой эффективности. Исключениями могут быть устойчивость к радиоактивному йоду, наличие метастазов, невозможность полной хирургической резекции опухоли [2, 9, 17–19, 28, 29, 39]. Для злокачественных образований >4 см с метастазированием в регио-

нарные лимфатические узлы или отдаленными метастазами рекомендована тотальная тиреоидэктомия с последующей РЙТ. Методом выбора может быть и гемитиреоидэктомия при наличии очага в одной из долей не более 2 см по мнению РАЭ и 4 см по мнению АТА [2, 9].

Показания к проведению РЙТ целесообразно оценивать с точки зрения наличия риска возможного рецидива. Обязательным использование данного метода является при злокачественных образованиях >4 см с наличием отдаленных метастазов, экстраорганным ростом, агрессивным гистологическим строением опухоли и высоким индивидуальным риском. Относительными показаниями к РЙТ являются небольшой размер очага (1–4 см), мультифокусная микрокарцинома с экстра-тиреоидным распространением и обнаруженной точечной мутацией гена BRAF V600E. При низком риске прогрессии ограничиваются только хирургическим лечением с повторной оценкой возникновения рецидива при каждом визите пациента в течение первых 2-х лет наблюдения [40–43].

После тиреоидэктомии, независимо от необходимости применения радиоактивного йода, должна быть назначена терапия левотироксином для компенсации гипотиреоза и минимизации стимулирующего действия тиреотропного гормона (ТТГ) на рост опухоли. Целевые значения такой супрессии определяются в соответствии с индивидуальным риском возможности возникновения рецидива. По мнению экспертов АТА, супрессивная терапия должна проводиться с достижением уровня ТТГ <0,1 мЕд/л крови в группах индивидуального высокого риска, при допустимом значении 0,1–0,5 мЕд/л в группах низкого промежуточного риска и 0,5–2 мЕд/л – для лиц после гемитиреоидэктомии. Для пожилых пациентов с высокими кардиологическими рисками и пациентов после 3–5 лет ремиссии Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) рекомендует поддерживать ТТГ в пределах 0,5–1 мЕд/л, а Американская ассоциация эндокринологов допускает чуть более высокие значения – 0,3–2 мЕд/л [2, 9].

При неэффективности или недоступности препаратов из класса ингибиторов протеинкиназы возможна хи-

Таблица 1. Стратификация риска прогрессирования/рецидива высокодифференцированного РЩЖ [39]

Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
<p>Папиллярный рак и обязательно:</p> <ul style="list-style-type: none"> – отсутствие регионарных и дистальных метастазов; – тотальное удаление опухоли; – отсутствие инвазии в окружающие ткани; – опухоль не имеет агрессивного гистологического строения (из высоких и столбчатых клеток, с фокальным инсулярным компонентом, из клеток Гюртле, фолликулярный вариант папиллярного рака, веретенноклеточный рак); – отсутствие инвазии в сосуды; – отсутствие захвата I-131 в ложе железы после тиреоидэктомии (если проведено исследование); – клинически N0 или 5 микрометастазов (<0,2 см в наибольшем диаметре) – инкапсулированный фолликулярный вариант папиллярного рака, не выходящий за пределы железы; – высоко-дифференцированный фолликулярный рак, не выходящий за пределы железы с инвазией капсулы, но отсутствием или минимальной сосудистой инвазией (<4 фокусов); – папиллярная микрокарцинома, не выходящая за пределы железы, включая наличие мутации BRAF V600E 	<p>Любой из признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> – микроскопическая инвазия за пределы железы; – метастазы в шейные лимфоузлы или очаги патологического захвата I-131 при сканировании после радиоабляции; – опухоль агрессивного гистологического строения или сосудистая инвазия (из высоких и столбчатых клеток, с фокальным инсулярным компонентом, из клеток Гюртле, фолликулярный вариант папиллярного рака, веретенноклеточный рак); – клинически N1 или >5 патологических лимфоузлов <3 см в наибольшем диаметре; – многофокусная папиллярная микрокарцинома с экстраорганным ростом и наличием мутации BRAF V600E 	<p>Любой из признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> – макроскопическая инвазия; – неполная резекция; – отдаленные метастазы; – п/о уровень тиреоглобулина, характерный для метастазирования; – N1 с наличием лимфоузлов >3 см в наибольшем диаметре; – фолликулярный рак с сосудистой инвазией (>4 фокусов сосудистой инвазии)

миотерапия препаратами из класса цитостатиков. Известны данные о применении монотерапии доксорубицином или в комбинации с цисплатином, хотя данная терапия не дала высоких клинических результатов [28, 29].

Терапия препаратами, влияющими на структуру кости, например, бисфосфонатами (золедроновая кислота) должна быть использована с целью коррекции минеральной плотности костной ткани, пораженной метастазами, снижения интенсивности болей в рамках паллиативной помощи при ДРЦЖ [31]. Использование моноклональных антител (деносумаб) рекомендуется при наличии костных метастазов, но мало изучено при метастатическом ДРЦЖ [33].

Также появились данные о положительном эффекте и безопасности терапии путем чрескожного введения этанола в пораженные лимфатические узлы шеи [34].

Динамическое ведение пациентов с ДРЦЖ в анамнезе подразумевает стратификацию риска рецидива и должно включать физикальный осмотр, ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи и лимфатических узлов, проведение биохимических тестов (определение уровня тиреоглобулина (ТГ) и ТТГ), а также (при необходимости) диагностическую сцинтиграфию тела, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ).

Очень низкий риск прогрессии характерен для монофокального рака, расположенного в пределах ЩЖ со стадией T1aN0M0. Низкий риск отмечен для опухолей T1bN0M0, T2N0M0 или мультифокального рака в стадии T1N0M0, высокий риск – при любой стадии T3, T4, N1 или M1 [44, 45].

Сывороточный уровень ТГ является маркером остаточной ЩЖ, рецидива заболевания или наличия мета-

стазов. Концентрация ТГ в крови должна максимально снизиться в течение 3–4 нед. после оперативного лечения ДРЦЖ. РАЭ считает целесообразным проводить исследование уровня ТГ не ранее чем через 3 мес. после хирургического лечения на фоне стимуляции ТТГ с регулярностью не реже 1 раза в 6–12 мес. для пациентов из группы высокого риска и 12–24 мес. для групп низкого и промежуточного риска. Ремиссией заболевания считается неопределяемый уровень ТГ в крови на протяжении 3–5 лет после радикального лечения. Уровень антител к ТГ целесообразно исследовать совместно с уровнем ТТГ только в послеоперационном периоде, но не для пациентов после РИТ. Анализ уровня ТТГ в крови должен проводиться 1 раз в 12 мес. [46, 47].

УЗИ высокочастотным датчиком (≥ 10 МГц) в послеоперационном периоде должно использоваться при подозрении на метастазы в лимфатические узлы шеи и является дешевым и высокоспецифичным методом динамического наблюдения за пациентами [2, 9].

Радиоидиозотопное сканирование (сцинтиграфия) всего тела рекомендовано через 6–12 мес. после радикального лечения для пациентов с высоким или промежуточным индивидуальным риском после адьювантной РИТ препаратами, содержащими I-123 или низкоактивный I-131 (рекомендации АТА). РАЭ рекомендует проведение сцинтиграфии всего тела всем пациентам, получившим РИТ, на 2–5-й день после лечения. В качестве альтернативного метода диагностики может быть использована однофотонная эмиссионная КТ (ОФЭКТ).

ПЭТ с применением ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (ФДГ-ПЭТ) показана пациентам при уровне ТГ >10 мЕд/л и отрицательном результате при радиоидиозотопном исследовании. КТ целесообразно использовать при подозрении на метастазы в легкие и средостение [2, 9].



Объем медицинских знаний в области клинической эндокринологии стремительно растет в последнее время, что связано с быстрым совершенствованием технических средств диагностики, с одной стороны, и разработкой целого спектра принципиально новых лекарств – с другой. В связи с этим возникает необходимость в предоставлении врачу-эндокринологу современной информации, которую он мог бы оперативно использовать в своей ежедневной практике.

Для реализации этой цели в книге была использована оригинальная систематизация знаний в области эндокринологии, которая облегчает не только поиск необходимой информации, но и ее запоминание. В частности, в специально выделенном разделе «Эндокринные синдромы» представлены как синдромная диагностика, так и синдромное лечение. А в разделе «Эндокринные болезни» описанные ранее эндокринные синдромы составляют часть проявлений болезни и повторно не описываются. Это позволило больше внимания уделить особенностям дифференциальной диагностики эндокринных болезней и их патогенетическому лечению. В книге также представлены интернет-ссылки на профессиональные ресурсы, которые позволят врачу постоянно поддерживать высокий профессионализм, т. к. в Интернете информация обновляется быстрее, чем в очередных изданиях руководств для врачей.

Книга предназначена врачам-эндокринологам, специалистам общей практики и врачам других специальностей, а также будет полезна студентам медицинских вузов.

Последним достижением в ведении пациента с ДРЩЖ стала возможность молекулярно-генетического анализа материала опухоли ЩЖ. Определение мутаций гена BRAF и других потенциальных мутаций (например, гена TERT) имеет высокий потенциал для уточнения оценки риска. Например, выявление мутации BRAF V600E связано со значительно более высоким риском рецидива ДРЩЖ [7, 9, 12, 13]. Перспективными направлениями молекулярно-генетического метода являются: диагностика как злокачественных, так и доброкачественных новообразований ЩЖ; прогнозирование риска малигнизации доброкачественных узлов при обнаружении мутаций, характерных для карцином, а также возможность прогнозирования рецидива и выявления пациентов, резистентных к РИТ в периоперационном периоде [7–11].

Таким образом, на сегодняшний день клиницист может обеспечить индивидуальный подход к ведению пациента с ДРЩЖ и, в перспективе использования новых инструментов анализа и терапии, сократить диагностический поиск и количество оперативных вмешательств при ДРЩЖ.

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Герасимов Г.А., Гринева Е.Н., Кузнецов Н.С., Ванущко В.Э., Бельцевич Д.Г., Свириденко Н.Ю., Трошина Е.А., Петунина Н.А., Мазурина Н.В., Гарбузов П.И., Румянцев П.О., Ильин А.А., Артемова А.М. Клинические рекомендации РЭО по диагностике и лечению узлового зоба // Проблемы эндокринологии. 2005. Т. 51. №5. С. 40–42.
2. Диагностика и лечение дифференцированного рака щитовидной железы: Национальные клинические рекомендации, принятые на XI Российском онкологическом конгрессе и IV Всероссийском тиреоидологическом конгрессе // Эндокринная хирургия. 2008. № 1 (2). С. 3–5.
3. Бавыкина Л. Система Bethesda по оценке цитологии щитовидной железы, полученной методом ТАБ // Актуальная эндокринология. 2015. Doi: 10.18508/02107.
4. Бавыкина Л. Протокол УЗИ щитовидной железы при узловом зобе // Актуальная эндокринология. 2015. Doi: 10.18508/02132.
5. DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U., Eng C. (eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC Press, Lyon, France. 2004.
6. Kondo T., Ezzat S., Asa S.L. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia // Nat Rev Cancer. 2006. Vol. 6 (4). P. 292–306.
7. Nikiforova M.N., Nikiforov Y.E. Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer // Thyroid. 2009. Vol. 19 (12). P. 1351–1361.
8. Katoh H., Yamashita K., Enomoto T., Watanabe M. Classification and General Considerations of Thyroid Cancer // Ann Clin Pathol. 2015. Vol. 3 (1). P. 1045.
9. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // Thyroid. 2016 Jan. Vol. 26 (1). P. 1–133.
10. Ferris R.L., Baloch Z., Bernet V., Chen A., Fahey T.J., Ganly I., Hodak S.P., Kebebew E., Patel K.N., Shaha A., Steward D.L., Tufano R.P., Wiseman S.M., Carty S.E. and for the American Thyroid Association Surgical Affairs Committee. American Thyroid Association Statement on Surgical Application of Molecular Profiling for Thyroid Nodules: Current Impact on Perioperative Decision Making // Thyroid. July 2015. Vol. 25 (7). P. 760–768.
11. Nikiforov Y.E. et al. Highly Accurate Diagnosis of Cancer in Thyroid Nodules With Follicular Neoplasm/Suspicious for a Follicular Neoplasm Cytology by ThyroSeq v2 Next-Generation Sequencing Assay // Cancer. 2014 Dec 1. Vol. 120 (23). P. 3627–3634.
12. Xing M. et al. BRAF mutation testing of thyroid fine-needle aspiration biopsy specimens for preoperative risk stratification in papillary thyroid cancer // J Clin Oncol. 2009. Vol. 27 (18). P. 2977–2982.
13. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications // Endocr Rev. 2007. Vol. 28 (7). P. 742–762.
14. Nikiforov Y.E. et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules // J Clin Endocrinol Metab. 2009. Vol. 94 (6). P. 2092–2098.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma. 2013 Sep 11. Vol. 2.
16. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule // N Engl J Med. 2004 Oct 21. Vol. 351 (17). P. 1764–1771.
17. Eustatia-Rutten C.F., Corssmit E.P., Biermasz N.R. et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma // J Clin Endocrinol Metab. 2006. Vol. 91 (1). P. 313–319. Doi: 10.1210/jc.2005-1322.
18. Pitoia F., Bueno F., Cross G. Long-term survival and low effective cumulative radioiodine doses to achieve remission in patients with 131Iodine-avid lung metastasis from differentiated thyroid cancer // Clin Nucl Med. 2014. Vol. 39 (9). P. 784–790.

19. Tala H., Robbins R., Fagin J.A., Larson S.M., Tuttle R.M. Five-year survival is similar in thyroid cancer patients with distant metastases prepared for radioactive iodine therapy with either thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH // J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul. Vol. 96 (7). P. 2105–2111.
20. Cohen E.E., Needles B.M., Cullen K.J. et al. Phase 2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer // J Clin Oncol. 2008 May 20. Vol. 26 (suppl). Abstract 6025.
21. Pani F. et al. Thyroid Dysfunction in Patients with Metastatic Carcinoma Treated with Sunitinib: Is Thyroid Autoimmunity Involved? // Thyroid. 2015 Nov. Vol. 25 (11). P. 1255–1261.
22. Gupta-Abramson V., Troxel A.B., Nellore A., Puttaswamy K., Redlinger M., Ransone K. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer // J Clin Oncol. 2008 Oct 10. Vol. 26 (29). P. 4714–4719.
23. Brose M.S., Nutting C., Jarzab B. et al. Sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: the Phase 3 DECISION trial. June 2013.
24. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial // Lancet. 2014. Vol. 384 (9940). P. 319–328.
25. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer // N Engl J Med. 2015. Vol. 372 (7). P. 621–630.
26. Shu M., Zai X., Zhang B., Wang R., Lin Z. Hypothyroidism Side Effect in Patients Treated with Sunitinib or Sorafenib: Clinical and Structural Analyses // PLoS One. 2016 Jan 19. Vol. 11 (1). P. 0147048.
27. Bible K.C., Suman V.J., Molina J.R., Smallridge R.C., Maples W.J., Menefee M.E. et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study // Lancet Oncol. 2010 Oct. Vol. 11 (10). P. 962–972.
28. Shimaoka K., Schoenfeld D.A., DeWys W.D., Creech R.H., DeConti R. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma // Cancer. 1985 Nov 1. Vol. 56 (9). P. 2155–2160.
29. Tennvall J., Lundell G., Wahlberg P., Bergenfelz A., Grimelius L., Akerman M. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery // Br J Cancer. 2002 Jun 17. Vol. 86 (12). P. 1848–1853.
30. Vitale G., Fonderico F., Martignetti A. et al. Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer // Br J Cancer. 2001. Vol. 84. P. 1586.
31. Muresan M.M., Olivier P., Leclère J. et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma // Endocr Relat Cancer. 2008. Vol. 15. P. 37.
32. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J., Robinson B., Brose M.S., Elisei R. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer // N Engl J Med. 2015 Feb 12. Vol. 372 (7). P. 621–630.
33. Nagykalnai T., Landherr L. Management of bone metastases // Orv Hetil. 2014 Feb 9. Vol. 155 (6). P. 217–225.
34. Guenette J.P., Monchik J.M., Dupuy D.E. Image-guided ablation of postsurgical locoregional recurrence of biopsy-proven well-differentiated thyroid carcinoma // J Vasc Interv Radiol. 2013. Vol. 24. P. 672–667.
35. Giuliani M., Brierley J. Indications for the use of external beam radiation in thyroid cancer // Curr Opin Oncol. 2014. Vol. 26. P. 45.
36. Ito Y., Hirokawa M., Jikuzono T. et al. Extranodal tumor extension to adjacent organs predicts a worse cause-specific survival in patients with papillary thyroid carcinoma // World J Surg. 2007. Vol. 31. P. 1194.
37. Biermann M., Pixberg M., Riemann B. et al. Clinical outcomes of adjuvant external-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer - results after 874 patient-years of follow-up in the MSDS-trial // Nuklearmedizin. 2009. Vol. 48. P. 89.
38. Brierley J., Tsang R., Panzarella T., Bana N. Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years // Clin Endocrinol (Oxf). 2005. Vol. 63. P. 418.
39. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // Thyroid. 2016. Vol. 26. P. 1.
40. Wong J.B., Kaplan M.M., Meyer K.B., Pauker S.G. Ablative radioactive iodine therapy for apparently localized thyroid carcinoma. A decision analytic perspective // Endocrinol Metab Clin North Am. 1990. Vol. 19 (3). P. 741.
41. Sawka A.M., Thepamangkhol K., Brouwers M., Thabane L., Browman G., Gerstein H.C. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer // J Clin Endocrinol Metab. 2004. Vol. 89 (8). P. 3668.
42. Sacks W., Fung C.H., Chang J.T., Waxman A., Braunstein G.D. The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: a systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008 // Thyroid. 2010. Vol. 20 (11). P. 1235.

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

Проявления, диагностика и лечение акромегалии. Подавление роста соматотропиномы аналогами соматостатина

Профессор **А.В. Древаль, Ю.Г. Покрамович**

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

Для цитирования. Древаль А.В., Покрамович Ю.Г. Проявления, диагностика и лечение акромегалии. Подавление роста соматотропиномы аналогами соматостатина // РМЖ. 2016. № 1. С. 13–18.

Повышенная секреция соматотропного гормона гипофиза (СТГ) у взрослых проявляется синдромом, который характерным образом изменяет внешность больного и называется акромегалией [1].

Акромегалия возникает по следующим причинам [1]:

- Аденома гипофиза (90% случаев), причем макроаденома чаще, чем микроаденома. Признаки локальной инвазии наблюдаются часто, но карцинома бывает редко.

- Гиперсекреция соматотропин-релизинг гормона (СТГ-РГ):

- гипоталамическая гиперсекреция;
- эктопическая секреция СТГ-РГ, например нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы, легких или другой локализации.

- Эктопическая секреция СТГ. Встречается очень редко: существует одно описание гиперсекреции СТГ островковой опухолью поджелудочной железы и одно — лимфорегикулеза.

- Генетические аномалии. Наметился определенный прогресс в генетических исследованиях причин СТГ-секретирующих опухолей гипофиза — мутацию Gsa выявляют в 40% опухолей. Она ведет к аномалии G-белка, который обычно подавляет активность гуанозинтрифосфатазы (ГТФаза) соматотрофов.

Другими причинами повышенного уровня СТГ [1] могут быть:

- беременность;
- боль;
- героиновая наркомания;
- длительное голодание;
- истощение;
- высокий рост у подростков;
- пубертатный период;
- сахарный диабет;
- сердечная недостаточность;
- стресс;
- тяжелые болезни;
- хроническая печеночная недостаточность;
- хроническая почечная недостаточность.

СТГ стимулирует в печени синтез инсулино-подобного ростового фактора 1 (ИРФ-1), повышение содержания которого в ответ на гиперсекрецию СТГ определяет в первую очередь клинические проявления гиперпродукции СТГ у взрослых (акромегалии), хотя СТГ сам по себе тоже стимулирует рост тканей. С другой стороны, ИРФ-1 может синтезироваться автономно опухолевыми клетками, что будет проявляться теми же симптомами, что и гиперсекреция СТГ гипофизом.

Следует заметить, что в схеме истории болезни не предусмотрен раздел «Лицо», но при акромегалии оно

столь характерно меняется, что эндокринологу целесообразно эти симптомы рассматривать отдельно.

Клиническая симптоматика акромегалии крайне разнообразна (табл. 1, 2).

При гиперсекреции СТГ возможно снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Существенно больше биохимических параметров повышается (табл. 3).

Для акромегалии характерно увеличение внутренних органов, чем и обусловлен ряд изменений, выявляемых инструментально (табл. 4).

Гормональное обследование и диагностические тесты

При характерных внешних проявлениях болезни установление предварительного диагноза акромегалии (гиперсекреции СТГ) не представляет особого труда, но его следует верифицировать специальными лабораторными исследованиями.

Тошачковое исследование СТГ для диагностики его гиперсекреции недостаточно надежно из-за большой его вариабельности. Вместе с тем уровень СТГ у нелеченных больных в случайно взятой в течение дня пробе крови < 1 нг/мл исключает акромегалию.

Более надежным является исследование натошак ИРФ-1, секреция которого достаточно стабильна [2, 3]. Уровень ИРФ-1 сопоставляют с возрастной нормой, но следует заметить, что у некоторых больных содержание СТГ может быть повышенным, а ИРФ-1 — нормальным (резистентность к действию СТГ). Так что нормальный уровень ИРФ-1 не исключает акромегалии, и при наличии ее явных клинических признаков в этом случае настоятельно рекомендуют проведение перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ).

Наиболее надежным диагностическим тестом на сегодня считают ПТТГ, который проводится с 75 г глюкозы. Методика проведения ПТТГ для диагностики акромегалии отличается от методики диагностики скрытого сахарного диабета (СД):

- в случае диагностики СД исследуется только глюкоза в крови натошак и через 2 ч после приема 75 г глюкозы;

- для диагностики гиперпродукции СТГ в ПТТГ исследуют только СТГ (но не содержание глюкозы в крови), и уровень СТГ определяют натошак, до теста и затем каждые 30 мин в течение 2 ч.

Вместе с тем при обследовании на акромегалию в ПТТГ желательнее исследовать и уровень глюкозы в крови натошак и через 2 ч, чтобы не пропустить скрытых нарушений углеводного обмена (СД или нарушенной толерантности к глюкозе, которые при акромегалии выявляются в несколько раз чаще, чем среди общей популяции).

Таблица 1. Основные клинические проявления акромегалии

Система	Жалобы	Объективные признаки (анализ жалоб / осмотр / тесты)
Изменение внешности		Большие мясистые губы и нос Выступающие надбровные дуги Кожные складки на волосистой части головы и на лбу Увеличенная, выступающая нижняя челюсть Расширение скул Увеличение межзубных промежутков Несмыкание зубного ряда (прогнатизм, выступающая нижняя челюсть) Большие кисти и стопы
Общие признаки/симптомы	Повышенная потливость (>80%) Быстрая утомляемость Сонливость Непереносимость жары Прибавка массы тела	Повышенная масса тела
Лицо	Изменение черт лица	Крупные черты лица Крупный, выступающий нос Выступающие надбровные дуги Глубокие складки на лбу Глубокие носогубные складки Жирная кожа лица
Кожа и придатки	Повышенная потливость	Увеличены кожные поры Генерализованное утолщение кожи Грубая кожа Повышенная жирность кожи Усилен запах тела Кисти рук мягкие и влажные Гипертрихоз Акне Гиперпигментация Черный акантоз Папилломатоз кожи Рост новообразований на коже Меланома
Опорно-двигательная система	Увеличение размера кисти (перчаток) Увеличение размера пальцев (колец) Увеличение размера стопы (обуви) Увеличение размера головы (головного убора) Боль по внутренней поверхности бедра Полиартралгия Боль в бедре Боль в коленях Боль в изолированном суставе Боль в суставах кистей, артрит	Расширение дистальных фаланг Деформированные суставы Отечные суставы Выпот в сустав Признаки воспаления сустава Ограничение подвижности коленных суставов Мышечная гипертрофия Мышечная слабость проксимальных отделов
Дыхательная система	Снижение тембра голоса Осиплость Храп	Ночное апноэ Хронический обструктивный бронхит
Сердечно-сосудистая система	Ощущение перебоев	Расширение границ сердца (кардиомегалия) Повышение АД Увеличение размеров сердца
Желудочно-кишечный тракт	Увеличение языка, макроглоссия (табл. 2)	Диастема Прогнатизм Увеличение слюнных желез Увеличение печени Увеличение селезенки Рак желудочно-кишечного тракта
Нервная система	Периодически онемение кистей Головные боли, не связанные с влиянием роста опухоли при макроаденоме Анестезия/гипестезия конечностей, зон Моторная и сенсорная нейропатия, полинейропатия Боли в спине, радикулит Плохая переносимость яркого света (фотофобия) Сонливость	Карпальный туннельный синдром Увеличение нервных стволов (пальпируются) Радикулопатия
Эндокринная система	Аноргазмия Снижение либидо Аменорея Олигоменорея Дисменорея / маточные кровотечения Гиперменорея	Сексуальные дисфункции Увеличение щитовидной железы Задержка пубертатного развития Вирилизация у женщин
Кроветворение	Увеличение лимфатических узлов	Лимфома

При диагностике акромегалии в ПТТГ оценивают минимальный уровень СТГ (надир), который не обязательно наблюдается в конце теста, а может быть и в промежуточной точке. В точке минимального значения уровень СТГ у здорового человека <1 нг/мл и часто вообще близок к нулю. У больных акромегалией уровень СТГ в ПТТГ не только не снижается <1 нг/мл, но даже может повышаться [9]. Ложноположительные результаты возникают при хронической почечной или печеночной недостаточности, истощении, героиновой наркомании, у подростков (за счет физиологической гиперпродукции).

При макроаденоме гипофиза необходимо исследование других тропных гормонов гипофиза для исключения гипопитуитаризма.

Акромегалия может сочетаться с другими эндокринными синдромами и болезнями (МЭН-1, в частности), что требует специального обследования в этих направлениях.

Таблица 2. Причины макроглоссии (подробное описание генетических синдромов представлено на сайте Genetic Home Reference http://ghr.nlm.nih.gov)	
Акромегалия	
Гипотиреоз	
Синдром Беквита – Видемана (Beckwith – Widemann; макросомия, висцеромегалия) сочетается с гипогликемией и образованием опухолей (подробное описание см. http://ghr.nlm.nih.gov/condition/beckwith-wiedemann-syndrome)	
Синдром Simpson Golabi Behmel (макросомия и почечные костные нарушения; подробное описание см. http://ghr.nlm.nih.gov/condition/simpson-golabi-behmel-syndrome)	
Амилоидоз языка (первичная или вторичная миелома)	
Локальное поражение языка, например кровоизлияние	
Синдром Дауна	

Таблица 3. Повышение лабораторных биохимических показателей при гиперсекреции соматотропного гормона	
Повышенные биохимические параметры	Система
Глюкоза в крови	Углеводный обмен
Постпрандиальная гликемия	
Глюкозурия	
Гликированный гемоглобин	
Креатин в сыворотке крови	Белковый обмен
Креатинин в сыворотке крови	
Креатин в моче	
Креатинин в моче	
Белок в спинномозговой жидкости	Липидный обмен
Триглицериды	
Кальций в сыворотке крови	Минеральный обмен
Кальций в моче при повышенном или нормальном уровне кальция в крови	
Фосфат в сыворотке крови	
Калий в сыворотке крови	
Натрий в сыворотке крови	
Продукты метаболизма коллагена в моче	Костный метаболизм
Свободный диоксипиридинолин	
Гидроксипролин мочи	
N-телопептид (маркер костного метаболизма)	

Лечение

В эпидемиологических исследованиях показано, что целевое значение СТГ должно составлять <2,5 нг/мл, т. к. при таком уровне СТГ смертность среди больных акромегалией снижается до среднепопуляционного уровня [2, 3, 7].

В некоторых исследованиях было показано, что нормализация уровня ИРФ-1 также сопровождается снижением смертности, но отсутствие для ИРФ-1 эпидемиологических данных не позволяет принять исследование содержания ИРФ-1 как основной тест для оценки эффективности лечения. Относительно смертности больных акромегалией отмечена корреляция между уровнем СТГ <1 нг/мл в ПТТГ и СТГ натощак <2,5 нг/л.

Риск рецидива акромегалии повышается, когда надир в ПТТГ выше целевого значения (1 нг/мл), а уровень ИРФ-1 – нормальный.

Цели лечения акромегалии включают [2, 3, 7]:

1. Достижение гормонального контроля:
 - при терапии аналогами соматостатина длительно-го действия базальный уровень СТГ ≤ 2,5 нг/мл;
 - после хирургического лечения надир СТГ в ПТТГ <1 нг/мл, а уровень ИРФ-1 – нормален.
2. Уменьшение объема опухоли.
3. Контроль за развившимися осложнениями и устранение обратимых симптомов заболевания.
4. Снижение риска преждевременной смертности.

Таблица 4. Патологические изменения, выявляемые инструментально у больных с повышенной секрецией соматотропного гормона / инсулиноподобного ростового фактора 1 (акромегалия)	
Результат исследования	Метод
Гипертрофия сердца	Эхокардиография (ЭХО-КГ)
Симметричное увеличение почек, камни в почках	Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек Рентгеновское исследование почек с контрастом
Увеличение щитовидной железы, диффузное или узловое	УЗИ щитовидной железы
Кардиомегалия	Рентгеновское исследование грудной клетки
Увеличение турецкого седла	Рентгеновское исследование турецкого седла
Увеличение гипофиза	КТ гипофиза МРТ гипофиза
Увеличение пазух носа	Рентгеновское исследование черепа
Утолщение костей черепа	
Кальцификация хрящей уха	
Утолщение кортикального слоя костей, в т. ч. черепа	Рентгеновское исследование костей
Утолщение мягких тканей	Рентгеновское исследование стопы
Расширение фаланг и веерообразное расширение терминальных фаланг	Рентгеновское исследование кисти
Суставная патология	Рентгеновское исследование суставов
Кальцификация хрящей суставов	
Ночное апноэ	Полисомнография
Полипоз толстой кишки	Фиброколоноскопия

Лекарственные препараты, применяемые для лечения акромегалии:

• Аналоги соматостатина подавляют секрецию СТГ у 60% больных акромегалией, а приблизительно у 40% больных достигаются целевые значения СТГ <1 нг/мл. В настоящее время производят пролонгированные аналоги соматостатина, которые вводят 1 р./мес. или реже. У больных акромегалией, у которых нет признаков компрессии опухолью гипофиза, а также у пациентов с повышенным уровнем СТГ после операции или радиотерапии пролонгированные аналоги соматостатина могут быть основным методом лечения [2–7, 9].

• Агонисты допамина могут снижать уровни СТГ и ИРФ-1, но очень редко их нормализуют (<10%). В последнее время было показано, что каберголин эффективнее бромкриптина, с его помощью удается нормализовать содержание ИРФ-1 у 30% больных [2, 3].

• Антагонист рецепторов СТГ (пегвисомант) нормализует уровень ИРФ-1 более чем у 90% больных, но концентрация СТГ при этом может повышаться. В широкой клинической практике его пока не используют, в России он не разрешен к применению.

Транссфеноидальную хирургию рассматривают как лечение первого выбора [3]. Излечение наблюдается в 40–90% случаев при микроаденоме и в 10–50% — при макроаденоме, и на этот процент значительно влияет опыт хирурга.

Радиотерапию используют в качестве резервного лечения при неуспехе хирургического лечения.

Так как после облучения уровень СТГ снижается медленно – в течение нескольких лет, то пока уровень СТГ не достигнет целевых значений, назначают пролонгированные аналоги соматостатина.

Представляем клинический случай.

Пациентка Е., 1960 г. р., жительница Московской области, обратилась в КДО МНИКИ в феврале 2005 г. (в возрасте 45 лет) с жалобами на головную боль, изменение внешности: увеличение носа, губ, отечность под глазами, увеличение размера обуви с 38 до 40, избыточную потливость, мышечную слабость.

Параметры	Время взятия крови в ПГТТ (мин)				
	Натощак	30	60	90	120
СТГ (нг/мл)	13,9	8,68	4,04	3,6	5,2
Гликемия (ммоль/д)	5,9	–	–	–	8,0

Из анамнеза известно: в 1990 г. выявлен диффузно-узловой эутиреоидный зоб. Проведена левосторонняя гемиструмактомия с резекцией нижнего полюса правой доли, по данным гистологического исследования: макро-микрофолликулярный коллоидный зоб, множественные кисты с фиброзными стенками. Наблюдалась у эндокринолога по месту жительства. В 1991 г. впервые появились сильные головные боли, изменение внешности: увеличение размеров губ, носа, отечность лица (рис. 1). По этому поводу к врачам не обращалась, не обследовалась.

В 2005 г. эндокринолог по месту жительства заподозрил акромегалию, выполнена краниография: турецкое седло увеличено в размерах; гормоны крови: СТГ – 34,8 мМЕ/л (норма – 0,16–13), ИРФ-1 – 790 нг/мл (норма – 101–267).

Больная была направлена в КДО МНИКИ для дальнейшего обследования.

Лабораторное обследование проведено в феврале 2005 г. Результат перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) представлен в таблице 5.

ПГТТ для исследования подавления СТГ: ИРФ-1 – 796 нг/мл (норма – 101–267), пролактин – 197 мкЕд/мл (норма – 180–500), ТТГ – 0,34 мкЕд/мл (норма – 0,2–4,0), Т₄ св. – 12,3 пмоль/л (норма – 11–22), ЛГ – 2,3 Ед/л (норма – 6–73), ФСГ – 3,1 Ед/л (норма – 4,5–22,5), кортизол свободный (суточная моча) – 112/132 нмоль/л (норма – 80–240).

МРТ головного мозга: эндо-, инфра-, супралатероселлярная макроаденома гипофиза 20*26*31 мм (суммарный объем – 7,72 см³) (рис. 2).

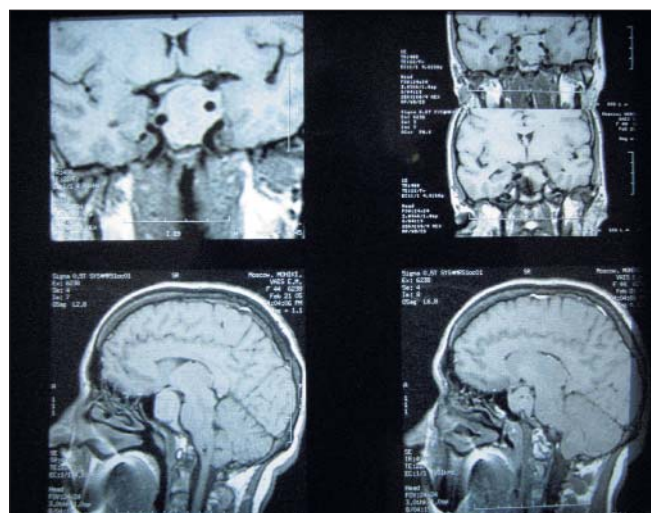


Рис. 2. Исходные снимки МРТ гипофиза больной Е.



Рис. 1. Изменение внешности у больной Е.

Инструментальное обследование: периметрия – нарушения полей зрения нет; УЗИ щитовидной железы – множественные узлы культуры правой доли щитовидной железы; скintiграфия щитовидной железы – определяется правая доля щитовидной железы, достоверных данных за наличие «горячих узлов» не получено; цитологическое исследование пунктата узлов щитовидной железы – коллоидный зоб. ЭГДС: недостаточность кардии, эзофагит I степени, аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, хронический гастродуоденит, деформация дуоденальной луковицы. Фиброколоноскопия (ФКС) – долихоколон.

Установлен диагноз: акромегалия средней степени тяжести, активная фаза. Эндо-, инфра-, латероселлярная макроаденома гипофиза (соматотропинома). Частичный гипопитуитаризм: вторичный гипотиреоз, вторичный гипогонадизм. Рецидив узлового нетоксического зоба I степени (по ВОЗ). Нарушенная гликемия натощак.

От предложенного нейрохирургического лечения отказалась, были назначены аналоги соматостатина длительного действия (Октреотид-депо, производитель «Фарм-Синтез», Россия), которые получала с августа 2005 по февраль 2006 г. в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней. На фоне лечения: СТГ базальный – 24 мМЕ/л (-31% от исходного), ИРФ-1 – 453 нг/мл (101–267) (-47% от исходного) (рис. 3, 4); ТТГ, Т₄ св. – без динамики. Также отмечалось клиниче-

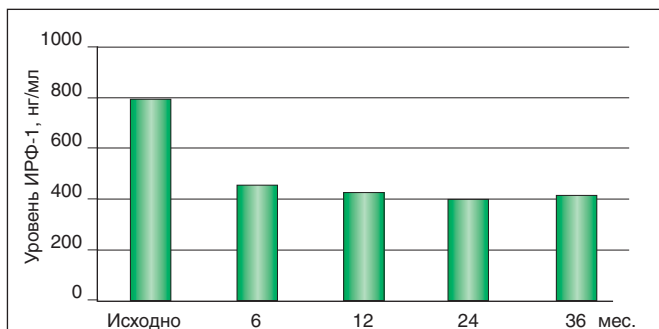


Рис. 3. Динамика ИРФ-1 на фоне терапии Октреотидом-депо

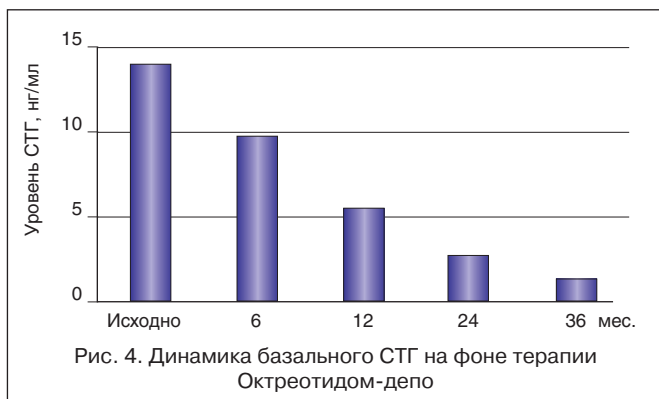


Рис. 4. Динамика базального СТГ на фоне терапии Октреотидом-депо

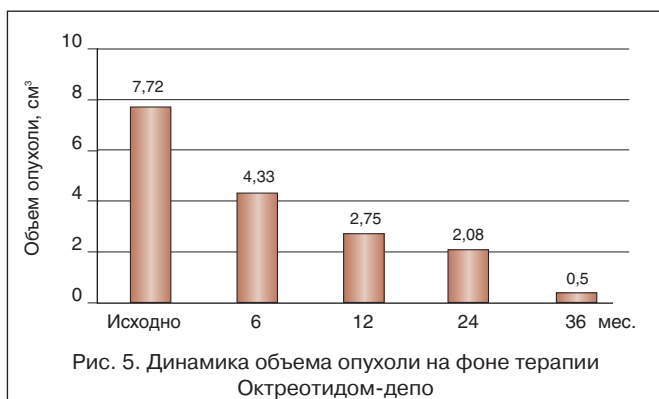


Рис. 5. Динамика объема опухоли на фоне терапии Октреотидом-депо

ское улучшение в виде снижения частоты и интенсивности головных болей, уменьшения потливости и отечности лица. Выполнена МРТ головного мозга: эндо-, инфра-, супралатероселлярная мак-

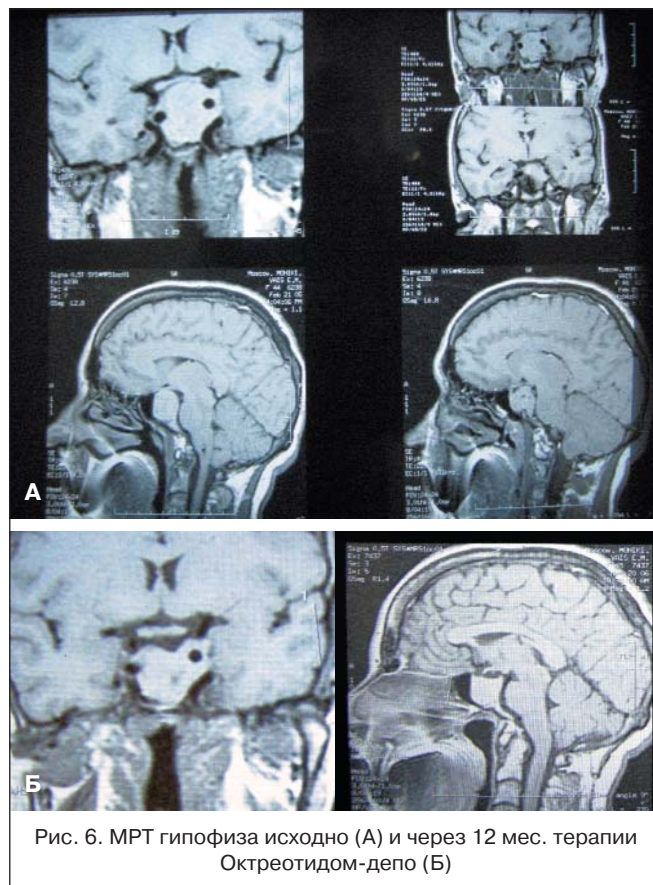


Рис. 6. МРТ гипофиза исходно (А) и через 12 мес. терапии Октреотидом-депо (Б)

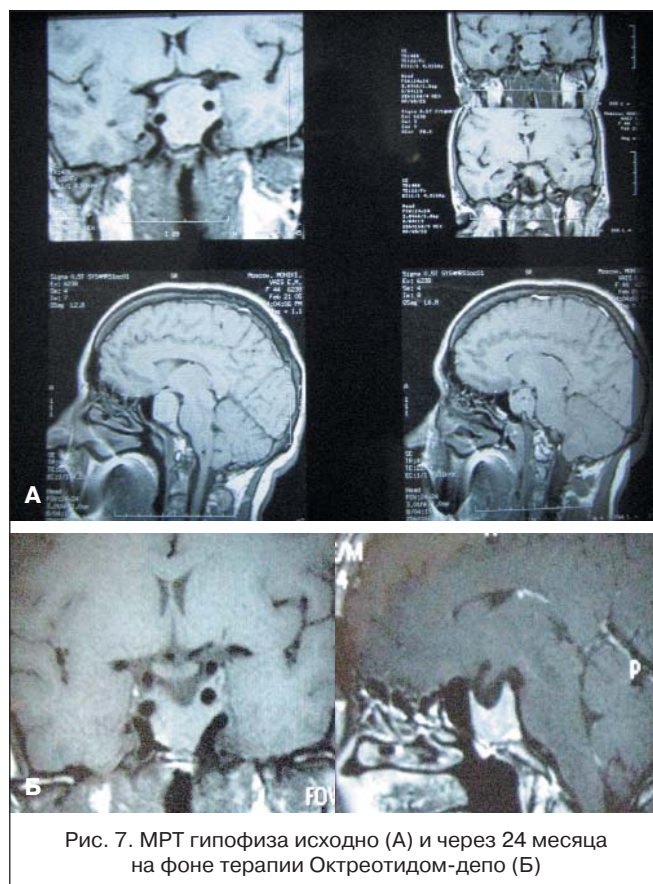


Рис. 7. МРТ гипофиза исходно (А) и через 24 месяца на фоне терапии Октреотидом-депо (Б)

роаденома гипофиза 17*19*28 мм (суммарный объем – 4,33 см³, уменьшение на 44% от исходного объема).

У пациентки, несмотря на отсутствие полной «биохимической» ремиссии заболевания, отмечена выраженная положительная динамика размеров опухоли, сопровождавшаяся регрессией клинических симптомов (рис. 5, 6).

Рекомендовано продолжить медикаментозную терапию Октреотидом-депо, доза увеличена до 40 мг 1 раз в 28 дней.

В сентябре 2009 г. (через 24 мес. терапии): СТГ базальный – 10,0 мМЕ/л (<6,8), ИРФ-1 – 473 нг/мл (101–267). МРТ головного мозга (рис. 7): эндо-, инфра-, супралатероселлярная макроаденома гипофиза 12*20*24 мм (суммарный объем – 2,75 см³ (-65% от исходного объема)). Продолжена терапия Октреотидом-депо в дозе 40 мг 1 раз в 28 дней.

В сентябре 2010 г. (через 36 мес. терапии аналогами соматостатина): СТГ базальный – 6,6 мМЕ/мл (<6,7), ИРФ-1 –

648 нг/мл (101–267), ТТГ – 0,03 мкЕд/мл (0,2–4,0), Т₄ св. – 14 пмоль/л (11–20). МРТ головного мозга (рис. 8): эндо-, инфра-, латероселлярная макроаденома гипофиза 11*18*22 мм (суммарный объем – 2,08 см³ (-73% от исходного объема)).

В сентябре 2013 г. пациентке проведено эндоназальное трансфеноидальное удаление эндолатеро(S)селлярной опухоли гипофиза (рис. 9). В первые дни после операции: СТГ – 4,82 нг/мл (норма <2,5), ИРФ-1 – 666 нг/мл (101–267). Через 5 мес. от момента проведения операции: базальный СТГ – 5,31 нг/мл (<2,5), ИРФ-1 – 615 нг/мл (71–263), СТГ надир в ходе ОГТТ – 3,2 нг/мл (<1).

Оперативное вмешательство проведено нерадикально, больная была направлена на стереотаксическую радиохирургию. До момента проведения лучевой терапии на область гипофиза и после нее, до развития эффекта от проведенного лечения, больной рекомендовано продолжить терапию Октреотидом-депо в дозе 40 мг 1 раз в 28 дней.

Данный клинический случай демонстрирует выраженный опухолюсупрессивный эффект аналогов соматостатина длительного действия даже без достижения полного «биохимического» контроля над акромегалией.

Литература

1. Древал А.В. Эндокринология. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 117–129.
2. Katznelson L., Atkinson J., Cook D. et al. AACE acromegaly guidelines task force, AACE Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly // *Endocr. Pract.* 2011. Vol. 17 (4). P. 636–646.
3. Melmed S., Casanueva F., Klibanski A. et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications // *Pituitary.* 2013. Vol. 16 (3). P. 294–302.
4. Пронин В.С., Молитвослова Н.Н. Акромегалия. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / под ред. акад. РАН и РАМН И.И. Дедова, чл.-корр. Г.А. Мельниченко. М., 2009. 295 с.
5. Melmed S., Colao A., Barkan A. et al. Acromegaly consensus group. Guideline for acromegaly management: An update // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94 (5). P. 1509–1517.
6. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М., 2012. 80 с.
7. Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии // *Проблемы эндокринологии.* 2013. Т. 59. № 6. С. 6–14.
8. Древал А.В., Покрамович Ю.Г. Эффективность аналога соматостатина длительного действия Октреотида-депо в лечении больных с активной фазой акромегалии // *Проблемы эндокринологии.* 2014. № 3. С. 10–14.
9. Древал А.В., Иловайская И.А., Покрамович Ю.Г. Изменение объема соматотропиномы у больных, получающих лечение Октреотидом-депо // *Проблемы эндокринологии.* 2014. Т. 60. № 4. С. 12–16.

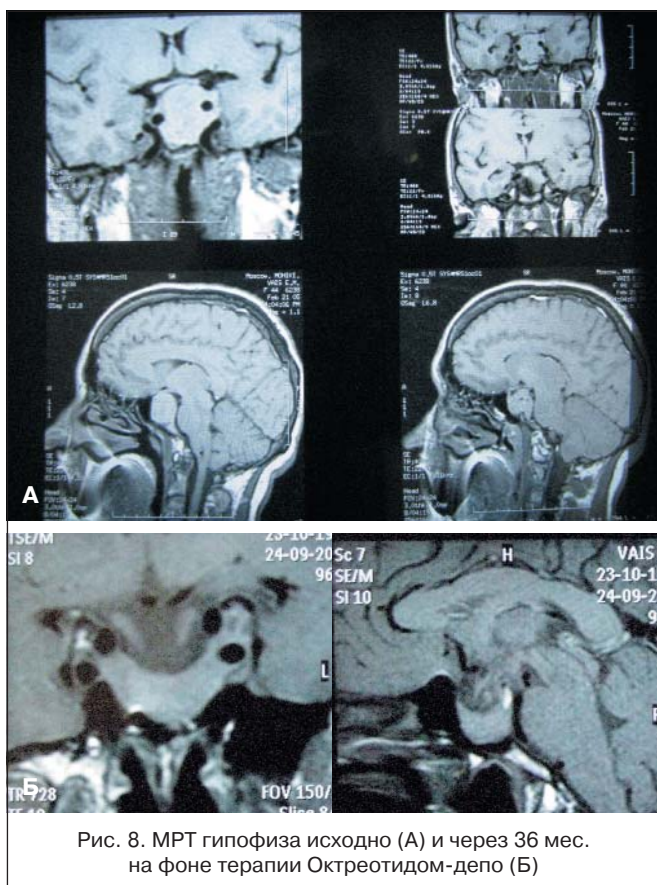


Рис. 8. МРТ гипофиза исходно (А) и через 36 мес. на фоне терапии Октреотидом-депо (Б)



Рис. 9. МРТ гипофиза после трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии

Кардиореспираторные нарушения при акромегалии

К.м.н. Ю.А. Ковалева, к.м.н. И.А. Иловайская,
профессор А.В. Древаль, профессор Е.Г. Старостина

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

Для цитирования. Ковалева Ю.А., Иловайская И.А., Древаль А.В., Старостина Е.Г. Кардиореспираторные нарушения при акромегалии // РМЖ. 2016. № 1. С. 19–24.

Акромегалия является тяжелым нейроэндокринным заболеванием, которое характеризуется избыточной секрецией соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного ростового фактора 1 (ИРФ-1) [1, 2].

Несмотря на то что акромегалия – достаточно редкое заболевание и, по данным скрининговых эпидемиологических исследований, наблюдается в 90–100 случаях на 1 млн населения [3], а также в настоящее время имеется достаточно широкий спектр методов ее лечения, тем не менее смертность при этом заболевании, по данным метаанализа Dekkers, превышает смертность в популяции на 32% [4], а продолжительность жизни при активной акромегалии снижается в среднем на 10 лет [5]. В первую очередь это обусловлено развитием сердечно-сосудистой и респираторной патологии, которая у больных акромегалией является основной причиной смерти: 60 и 25% соответственно [6, 7]. Так, если на момент заболевания акромегалией у больного имеется хроническая сердечная недостаточность со снижением систолической функции, то продолжительность жизни таких больных не превышает 15 лет [8]. Важную роль в развитии сердечной патологии при акромегалии играет избыточная секреция СТГ, в результате которой наступают структурные и функциональные изменения сердечной мышцы, а также провоспалительные и метаболические эффекты [9].

Кардиомиопатия. Среди сердечно-сосудистых структурных нарушений, наиболее часто встречающихся при акромегалии, отмечено развитие гипертрофии миокарда и интерстициального фиброза [9–12]. Концентрическая гипертрофия обоих желудочков сердца с последующим присоединением диастолической дисфункции, приводящая в итоге к сердечной недостаточности в отсутствие других факторов, называется акромегалической кардиомиопатией [6].

Морфологические изменения сердечной мышцы при акромегалической кардиомиопатии в первую очередь выражаются в увеличении массы миокарда левого желудочка [12], одним из механизмов развития которого служит увеличение размера кардиомиоцитов [13, 14]. В ряде исследований доказано, что ИРФ-1 увеличивает размер кардиомиоцитов [15] и активизирует синтез белка [16, 17] *in vitro*. При этом высказывается предположение, что СТГ напрямую может вызвать изменения в метаболизме кардиомиоцитов и стимулировать рост сердечной мышцы, осуществляя свое действие независимо от ИРФ-1 [18, 19].

Следовательно, СТГ может влиять на сердечно-сосудистую систему как напрямую, так и опосредованно через ИРФ-1, который, в свою очередь, оказывает на сердце эндокринное или аутокринное (паракринное) действие [20].

Важно отметить, что, кроме очевидного стимулирования роста кардиомиоцитов, СТГ и ИРФ-1 также могут

моделировать структуру миокарда, предотвращая уменьшение количества кардиомиоцитов путем ингибирования апоптоза. Возможно, антиапоптозный эффект может служить для защиты миокарда в условиях ишемического повреждения [21, 22].

Ассоциированная с акромегалией гипертрофия миокарда является следствием сопутствующего ремоделирования сердца, в процессе которого важную роль играет внеклеточный матрикс. Показано, что ИРФ-1 стимулирует синтез коллагена фибробластами [23], а СТГ увеличивает скорость осаждения коллагена в сердце [24]. Однако нельзя исключить и вклад сопутствующей артериальной гипертензии (АГ), которая характерна для больных акромегалией [25].

Представляет интерес также вопрос, имеется ли у СТГ и ИРФ-1 прямое стимулирующее влияние на сократимость миокарда. Ответ на этот вопрос неоднозначен. Введение животным экзогенного СТГ *in vivo* приводило к стимуляции синтеза ИРФ-1, а последующее исследование кардиомиоцитов *in vitro* демонстрировало улучшение сократимости миокарда [26, 27]. В свою очередь, у карликовых крыс с дефицитом СТГ и ИРФ-1 было выявлено снижение сократимости миокарда [28, 29]. Для объяснения влияния СТГ и ИРФ-1 на увеличение сердечной сократимости было предложено по меньшей мере три возможных различных механизма: изменение содержания внутриклеточного Ca^{2+} , повышение чувствительности миофиламентов к Ca^{2+} и изменение изоформ миозина [30].

Кардиомиопатия выявляется у большинства больных акромегалией. По данным Colao et al., распространенность различных проявлений кардиомиопатии при акромегалии в 3,3–14,2 раза выше, чем в популяции, а относительный риск развития гипертрофии левого желудочка почти в 12 раз выше, чем у лиц соответствующего пола и возраста без акромегалии. Основным фактором, определяющим риск развития кардиомиопатии, является длительность заболевания [31]. У больных с длительностью акромегалии до установления диагноза более 10 лет риск гипертрофии левого желудочка в 10 раз выше, чем у больных с меньшей длительностью заболевания, что, вероятно, связано с продолжительностью воздействия высокого уровня СТГ и ИРФ-1 на кардиомиоциты, а также более высоким уровнем артериального давления у пациентов с большей длительностью заболевания. Однако структурные изменения миокарда возможны и до появления каких-либо клинических проявлений кардиальной дисфункции [32], вследствие чего гипертрофия левого желудочка может выявляться даже у молодых пациентов с небольшой длительностью заболевания. Наличие сопутствующих АГ и сахарного диабета (СД), как правило, усугубляет имеющиеся нарушения [33].

Артериальная гипертензия. Помимо стимулирования увеличения размеров сердца и, возможно, сократимо-

сти, СТГ и ИРФ-1 играют важную роль, влияя на сосудистый тонус и периферическое сопротивление. АГ встречается у 40–50% больных акромегалией [1, 5, 6, 34]. В развитии АГ вовлечен ряд механизмов действия СТГ и ИРФ-1, включая увеличение объема циркулирующей плазмы, изменения в ренин-ангиотензиновой системе, инсулинорезистентность и увеличение сосудистого сопротивления. Предполагается, что регулирующее влияние на периферическое сосудистое сопротивление оказывает как ИРФ-1, так и СТГ. Однако выявить различие между прямыми эффектами СТГ и эффектами, опосредованными ИРФ-1, достаточно трудно.

Ранняя диагностика АГ и своевременная эффективная гипотензивная терапия являются важными факторами профилактики необратимого поражения сердечно-сосудистой системы и сокращения продолжительности жизни вне зависимости от способа лечения основного заболевания [34]. Как правило, АГ при акромегалии протекает мягко и эффективно корректируется гипотензивными препаратами [35] при условии адекватного снижения уровней СТГ и ИРФ-1. То есть для успешного лечения АГ при акромегалии крайне важно добиваться контроля над основным заболеванием. Выбор гипотензивных препаратов проводится по тем же принципам, что и у больных АГ без акромегалии. Влияние различных методов лечения акромегалии на течение АГ в настоящее время недостаточно ясно [34].

Нарушения ритма и проводимости. Аритмия, выявляемая при проведении холтеровского мониторирования электрокардиограммы (фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия и желудочковая аритмия), по данным Kahaly et al., возникает у больных акромегалией чаще, чем в общей популяции, – у 48 и 12% соответственно (особенно во время физической нагрузки) [36]. Возникновение желудочковых аритмий при этом коррелирует с массой миокарда левого желудочка и длительною акромегалией. Herrmann et al. обнаружили, что поздний потенциал желудочков при активной акромегалии является ранним маркером кардиальных изменений [37]. Поздний низкоамплитудный потенциал, высокочастотные волны в терминальном отделе комплекса QRS на электрокардиограмме являются сильным предиктором возникновения аритмии у больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Поздний потенциал желудочков определяется у 56% больных с активной акромегалией и лишь у 6% лиц в общей популяции (независимо от возраста, пола, длительности заболевания, индекса массы тела, гипертрофии левого желудочка). У больных акромегалией также значительно чаще выявляется увеличение продолжительности интервала QT, что служит одним из факторов риска развития жизнеугрожающих аритмий.

Клапанные нарушения. Выраженность клапанных нарушений зависит от степени гипертрофии миокарда [38]. В исследовании Colao et al. у пациентов с недавно диагностированной активной акромегалией и у тех больных, у которых после успешного хирургического лечения стадия заболевания не менее года контролировалась, отмечалась очень высокая распространенность морфологических и функциональных изменений митрального и аортального клапанов. Сохранение этих нарушений у больных с контролируемой стадией заболевания, вероятно, связано с сохранением гипертрофии миокарда левого желудочка, т. к. у пациентов без акромегалии также отмечена ассоциация гипертрофии миокарда левого желудочка с высокой частотой клапанных нарушений.

При этом в исследовании Colao et al. в когорте больных с активной акромегалией средний возраст был ни-

же, чем у пациентов в исследованиях Lindroos et al. [39] и Palmieri et al. [40], в то время как распространенность клапанных нарушений была значительно выше как при активной акромегалии (86%), так и при контролируемой стадии заболевания (73%). Выявлялись фиброз, фибросклероз, утолщение с кальцификацией (и без кальцификации) створок либо кольца митрального или аортального клапана. Кроме того, легкая митральная регургитация была выявлена у 26% больных в активной стадии и 27% больных в контролируемой стадии заболевания, тогда как регургитация аортального клапана от легкой степени до умеренной выявлялась у 31% больных с активной акромегалией и у 18% – с контролируемой. Таким образом, выявляемые клапанные нарушения легкой и умеренной степени редко были клинически значимыми [38]. При этом, учитывая сохранение высокой распространенности дисфункции митрального и аортального клапана у пациентов после достижения целевых значений СТГ и ИРФ-1, крайне актуальной следует признать необходимость тщательного контроля состояния сердца и клапанного аппарата, выполняя эхокардиографию на протяжении всего периода наблюдения за больным акромегалией. Это особенно актуально у пациентов со стойкой АГ, поскольку среди этих лиц отмечается особенно высокая распространенность гипертрофии левого желудочка и дисфункции клапанов.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Вопрос о том, имеют ли больные акромегалией повышенный риск развития ИБС, до настоящего времени остается неясным, и результаты исследований дают на него неоднозначные ответы. Для оценки выраженности атеросклеротических изменений в некоторых исследованиях проводят определение толщины комплекса интима – медиа сонных артерий, в других – анализируют степень кальцификации коронарных артерий посредством электронно-лучевой компьютерной томографии. Для оценки суммарного сердечно-сосудистого риска наиболее часто применяют различные модели калькуляторов, созданные путем интерполяции результатов крупных эпидемиологических исследований. Оценка риска производится на основе анализа обычных факторов риска, таких как пол, возраст, масса миокарда левого желудочка, АГ, курение, СД и липидный статус. Примером такого калькулятора может служить Фремингемская шкала SCORE.

В настоящее время результаты ряда исследований доказывают, что у больных акромегалией, в сравнении с лицами соответствующего пола и возраста без акромегалии, гораздо чаще встречаются сердечно-сосудистые факторы риска: АГ – в 1,4–1,7 раза, аритмии – в 4,9 раза, нарушение углеводного обмена – нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и СД – в 2,6 и 2,1 раза соответственно [31, 41]. Вследствие этого коронарные факторы риска, такие как АГ, инсулинорезистентность, СД и дислипидемия, являются частыми осложнениями акромегалии, обеспечивая тем самым возможную связь между гиперсекрецией СТГ и ИБС [6, 42, 43].

Ряд исследований подтверждают это предположение. Так, в исследовании Berg et al. у больных с неконтролируемой акромегалией и длительностью ее течения отмечено увеличение 10-летней вероятности развития ИБС в 1,5 раза в сравнении с общей популяцией, сопоставимой по полу и возрасту [41].

В другом проспективном исследовании кальцификация коронарных артерий у больных акромегалией была выявлена в 53% случаев, при этом 37% пациентов были отнесены к группе высокого сердечно-сосудистого риска, рассчитанного по Фремингемской шкале SCORE. Наряду с этим выявлено увеличение массы

Научно-практические конференции в 2016 году.

9

февраля
2016

Научно-практическая конференция

"Респираторные инфекции и бронхолегочные осложнения. Современная диагностика, лечение и профилактика".

ГМУ УДП РФ, ФГБУ "ЦГМА" УДП РФ.

Председатели: академик РАН Чучалин А.Г. (директор ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России), профессор Девяткин А.В. (заведующий инфекционными корпусами ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ)

Место проведения: г. Москва, ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28. (вход через проходную с Калошина пер., д.3, стр.2). Проезд до ст. метро Смоленская, Арбатская, Кропоткинская.

Регистрация с 09.00. Научная программа в 10.00.

11

февраля
2016

Ежегодная научно-практическая конференция

"Практическая гастроэнтерология 2016".

Российская гастроэнтерологическая ассоциация.

Председатель: профессор Минушкин О. Н. (заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ "ЦГМА" УДП РФ)

Место проведения: г. Москва, ул. Новый Арбат, 36/9, здание Правительства Москвы (ст. метро Краснопресненская, Баррикадная, Смоленская).

Регистрация с 09.00. Научная программа в 10.00.

29

февраля
2016

Научно-практическая конференция

"Современные методы коррекции возрастных нарушений и обеспечение социального долголетия населения"

ГМУ УДП РФ, ФГБУ "ЦГМА" УДП РФ, ФГБУ "Поликлиника №1" УДП РФ.

Председатели: Ржевская Е. В. (главный врач ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ), профессор Липова Е. В. (заведующая кафедрой дерматовенерологии, микологии и косметологии ФГБУ «ЦГМА» УДП РФ).

Место проведения: г. Москва, ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28. (вход через проходную с Калошина пер., д.3, стр.2). Проезд до ст. метро Смоленская, Арбатская, Кропоткинская.

Регистрация с 15.00. Научная программа в 16.00.

16

марта
2016

V научно-практическая конференция

"Здоровье иммунной системы. Лабораторная диагностика"

ГМУ УДП РФ, ФГБУ "ЦГМА" УДП РФ.

Председатель: профессор Резников Ю. П. (главный внештатный специалист по клинической иммунологии ГМУ УДП РФ).

Место проведения: г. Москва, ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28. (вход через проходную с Калошина пер., д.3, стр.2). Проезд до ст. метро Смоленская, Арбатская, Кропоткинская.

Регистрация с 09.00. Научная программа в 10.00.

25

марта
2016

Научно-практическая конференция

"Неврология в терапевтической практике"

Председатель: профессор Левин О. С. (заведующий кафедрой неврологии РМАПО).

Место проведения: г. Москва, ул. Пречистинка, д. 16, Центральный Дом ученых РАН (ст. метро Кропоткинская).

Регистрация с 09.00. Научная программа в 10.00.

8

апреля
2016

Научно-практическая конференция

"Многофакторная терапия сахарного диабета II типа"

ГМУ УДП РФ, ФГБУ "ЦГМА" УДП РФ.

Председатели: профессор Петунина Н. А. (заведующая кафедрой эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ), профессор Мкртумян А. М. (заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ)

Место проведения: г. Москва, ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28. (вход через проходную с Калошина пер., д.3, стр.2). Проезд до ст. метро Смоленская, Арбатская, Кропоткинская.

Регистрация с 09.00. Научная программа в 10.00.

Регистрация и подробная информация

на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru, или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

Технический организатор
ECC Medical
Educational Event Coordinator

миокарда левого желудочка в 53% случаев, гиперхолестеринемия – в 63%, АГ – в 43%, СД либо НТГ – в 27% случаев. Степень кальцификации коронарных артерий коррелировала с индексом массы миокарда левого желудочка ($p=0,02$, $R(2)=0,17$) и длительностью акромегалии ($p=0,004$, $R(2)=0,36$). Эти результаты позволили сделать вывод о том, что длительность заболевания и, соответственно, воздействие сопутствующих метаболических расстройств оказывают влияние на степень кальцификации коронарных артерий у больных акромегалией, особенно при наличии высокого сердечно-сосудистого риска [44].

По данным поперечного (одномоментного) исследования Cannavo et al., в котором у больных акромегалией также рассчитывался сердечно-сосудистый риск по Фремингемской шкале SCORE и проводился скрининг на выявление кальцификации коронарных артерий с использованием компьютерной томографии, у 41% обследованных выявлен риск развития ИБС [45], причем у половины больных с высоким риском ИБС имелась кальцификация коронарных артерий. Достижение целевых значений СТГ и ИРФ-1 в ходе лечения акромегалии не влияло на выраженность атеросклероза. Также в исследовании были получены косвенные доказательства того, что отложения кальция могут прогрессировать не так быстро при акромегалии, как в общей популяции, что может быть связано с протективным эффектом избытка СТГ [45].

В исследовании Colaço et al. у больных акромегалией в активной и контролируемой фазе заболевания наблюдалось значительное увеличение толщины интима – медиа общих сонных артерий, но при этом в них не было зафиксировано увеличения распространенности четко определенных атеросклеротических бляшек в сравнении с контрольной группой [46]. В исследовании Lie et al. при проведении аутопсии только у 11% больных акромегалией имелись морфологические изменения сердечно-сосудистой системы, что оказалось значительно ниже ожидаемого результата [47].

Ряд исследований вообще ставят под сомнение повышение риска ИБС у больных акромегалией или даже предполагают антиатерогенные эффекты избытка СТГ и ИРФ-1 [47, 48]. В одном из исследований показано, что толщина интима – медиа у пациентов с акромегалией была значительно меньше, чем в группе контроля, сопоставимой по возрасту, полу и наличию факторов риска [48]. В другом исследовании риск развития ИБС у больных с впервые диагностированной и нелеченной акромегалией в 84% случаев был низким и оставался стабильным после достижения клинко-лабораторной ремиссии. Выраженность кальцификации коронарных артерий была даже меньше, чем в контрольной группе, сопоставимой по полу, возрасту и основным факторам коронарного риска [49]. Кроме того, Otsuki et al. обнаружили, что пациенты без атеросклеротических изменений сонных артерий имели более высокую плазменную концентрацию ИРФ-1, чем те, у кого были атеросклеротические изменения [48]. Авторы предположили, что повышенный уровень ИРФ-1 препятствует развитию атеросклеротического процесса, по крайней мере у некоторых пациентов с акромегалией. В основе этого предположительно может лежать механизм регулирования местного кровотока через ИРФ-1, который является медиатором продукции оксида азота сосудистым эндотелием [50]. Тем не менее прямых доказательств этой гипотезы пока нет.

Причинами несовпадения результатов, полученных в этих исследованиях, могут быть, во-первых, отсутствие в большинстве из них однородных и крупных ко-

горт больных акромегалией, что затрудняет интерпретацию данных, во-вторых, отсутствие эпидемиологических данных в общей популяции, сопоставимой по полу и возрасту. В более позднем исследовании, где изучались факторы сердечно-сосудистого риска у больных акромегалией, в котором была сформирована достаточно однородная группа больных с активной акромегалией и было проведено сравнение с популяционными эпидемиологическими данными, выявлено увеличение частоты развития АГ в 1,5 раза, СД – в 2,9 раза, повышение уровня триглицеридов, снижение уровней холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП). В результате расчет факторов сердечно-сосудистого риска показал, что общий процент пациентов с акромегалией имел среднюю или высокую степень риска, а 10-летняя вероятность развития ИБС была в 1,5 раза выше, чем в общей популяции, особенно выраженное повышение риска отмечено у женщин. При этом нормализация ИРФ-1 сопровождалась снижением риска [41]. Но и в этом исследовании группа больных акромегалией хоть и была достаточно однородной, но имела ряд особенностей. С одной стороны, это были больные, рефрактерные к получаемой терапии (аналоги соматостатина, хирургическое и лучевое лечение), с другой стороны, заболевание у них протекало длительно, что само по себе коррелирует с более высокой степенью кальцификации коронарных артерий [51]. Следовательно, эта группа больных вряд ли объективно отражала закономерности атеросклеротического процесса, свойственные всем больным с активной акромегалией.

Таким образом, информация о коронарной патологии у больных акромегалией несколько противоречива, и пока окончательно не решен вопрос о том, есть ли у пациентов с акромегалией повышенный риск развития ИБС. У больных акромегалией может иметь место сочетание ишемического и неишемического поражения сердца, при этом интерес вызывает изучение вклада атеросклеротического и неатеросклеротического механизма в развитие кардиальной патологии у таких больных. Следовательно, необходимы дальнейшие, хорошо спланированные проспективные исследования с целью выяснить, увеличивает ли акромегалия риск развития ИБС.

Нарушение дыхания во сне у больных акромегалией. Нарушение дыхания во сне является серьезной проблемой как в общей популяции, так и у больных акромегалией.

Наиболее неблагоприятными последствиями нарушений дыхания во сне являются сердечно-сосудистые осложнения и ухудшение качества жизни пациентов [52], что приводит к значительному увеличению смертности. В настоящее время существуют убедительные доказательства связи между АГ [53, 54], нарушениями ритма и проводимости [55], ИБС [56], увеличением сердечно-сосудистой смертности [57] и апноэ сна.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) служит причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) вследствие ряда патофизиологических механизмов. СОАС является уникальной формой гипоксии, характеризующейся, кроме фрагментации сна, перепадами внутригрудного давления и рецидивирующей гиперкапнией, повторяющимися короткими циклами десатурации с последующим быстрым периодом реоксигенации. Данное состояние называется прерывистой гипоксией и играет ключевую роль в развитии ССЗ. Патогенез данного состояния, вероятно, многофакторный, но основные, наиболее важные механизмы включают ги-

перактивность симпатической нервной системы, системное воспаление и окислительный стресс, приводящий к дисфункции эндотелия и, возможно, метаболическим нарушениям.

По данным различных авторов, распространенность нарушения дыхания во сне при акромегалии варьирует от 19 до 81%, такой разброс данных связан с особенностями исследования и критериями диагностики [58]. Учитывая, что эти показатели отличаются от распространенности апноэ во сне среди населения в целом (2 и 4% для женщин и мужчин соответственно) [59], следует предположить, что акромегалия является фактором риска развития СОАС.

В структуре нарушения дыхания во сне у больных акромегалией наиболее часто встречается СОАС, при этом распространенность центрального апноэ более высокая в сравнении с таковой в общей популяции. Основными причинами возникновения обструктивной формы апноэ являются черепно-лицевая деформация, гипертрофия мягких тканей глотки, слизистых оболочек, макроглоссия, утолщение верхних дыхательных путей и бронхов. В патогенезе центрального апноэ сна, вероятно, основное влияние принадлежит ингибирующему действию на дыхательный центр повышенного уровня СТГ и ИРФ-1 или повышенному уровню соматостатина [60].

В ряде исследований отмечают высокую частоту нарушения дыхания во сне у больных акромегалией в активной фазе заболевания и положительная корреляция с уровнем СТГ и ИРФ-1 [61, 62, 63]. С другой стороны, в исследовании Grunstein et al. с активностью акромегалии коррелировало только центральное апноэ и не было отмечено связи между активностью заболевания и степенью дыхательных нарушений [60]. В разных исследованиях факторами риска развития нарушений дыхания во сне у больных акромегалией названы возраст, мужской пол, повышенный индекс массы тела, длительность заболевания, окружность шеи, размер языка.

Таким образом, корреляция между концентрацией СТГ и ИРФ-1 в крови и тяжестью нарушения дыхания во сне является спорным вопросом, но высокий риск сердечно-сосудистой патологии у больных акромегалией может быть, по крайней мере частично, обусловлен наличием у них высокой частоты развития апноэ сна, которое можно считать независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости.

Лечение акромегалии и кардиореспираторные нарушения. Лечение больных акромегалией включает хирургические, фармакологические методы и лучевую терапию. Хирургический способ лечения заключается в транссфеноидальной аденомэктомии. Из медикаментозных средств наиболее часто используются аналоги соматостатина длительного действия, агонисты дофамина и антагонисты рецепторов гормона роста. В резистентных случаях в качестве дополнительной опции может быть использована лучевая терапия.

Лечение акромегалии, как правило, уменьшает проявления гипертрофии миокарда и сердечной дисфункции, если оно начато на начальном и промежуточном этапах развития сердечной патологии [34]. Метаанализ 18 исследований, изучавших влияние аналогов соматостатина на сердечно-сосудистую систему у больных акромегалией, подтверждает, что данная терапия при достижении строгого контроля уровня СТГ и ИРФ-1 ассоциирована со значительным положительным влиянием на морфологические и функциональные параметры гемодинамики, такие как ЧСС, индекс массы миокарда левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки левого желудочка, а также с

увеличением толерантности к физической нагрузке [64]. Степень улучшения зависит от возраста, наличия АГ и длительности заболевания [34].

В обзоре Colao et al. показано, что подавление секреции СТГ и ИРФ-1 вследствие хирургического лечения или применения аналогов соматостатина эффективно снижает гипертрофию левого желудочка с последующим улучшением функции сердца [65]. Назначение аналогов соматостатина как терапии первой линии приводит к более выраженному улучшению сердечно-сосудистых исходов в сравнении с первоначальным применением хирургического лечения. Дополнительный положительный эффект в отношении состояния сердечно-сосудистой системы отмечен при назначении аналогов соматостатина в сочетании с оперативным вмешательством. У пациентов, у которых не был достигнут полный биохимический контроль, также отмечено улучшение сердечной деятельности на фоне лечения аналогами соматостатина. При этом было продемонстрировано, что лечение пегвисомантом приводит к уменьшению гипертрофии левого желудочка и улучшению как диастолической, так и систолической функции.

Данные, касающиеся влияния агониста дофамина каберголина на сердечно-сосудистую систему, противоречивы. В обзоре Colao et al. показано, что лечение акромегалии каберголином приводит к увеличению частоты клапанных нарушений [65], тогда как, по данным Maïone et al., назначение каберголина не было ассоциировано с повышенным риском развития регургитации на клапанах сердца [66].

Что касается влияния лечения акромегалии на нарушение дыхания во сне, то в настоящее время результаты, полученные в отношении обратимости СОАС после хирургического или медикаментозного лечения, не однозначны. Некоторые исследования показали значительное улучшение или излечение СОАС после аденомэктомии [67, 68], в то время как в других исследованиях после хирургического лечения акромегалии сохранялись стойкие нарушения дыхания во сне [69] либо отмечалось незначительное улучшение, несмотря на достижение контролируемой стадии акромегалии [70]. Отсутствие явного улучшения в данном случае может быть объяснено необратимостью краниофасциальной деформации и изменениями в верхних дыхательных путях. Учитывая данные исследований, показавших связь между апноэ сна и гормональной активностью опухоли, можно предположить, что использование аналогов соматостатина длительного действия приводит к снижению частоты развития апноэ сна и связанных с ним осложнений благодаря уменьшению излишней секреторной активности опухоли, а также отека мягких тканей глотки и корня языка. В настоящее время имеются сообщения об уменьшении СОАС во время лечения аналогами соматостатина [71], но при этом достижение контролируемой стадии заболевания не всегда сопровождается нормализацией дыхания во сне [71, 72].

Принимая во внимание изложенное, следует у каждого больного на момент установления диагноза акромегалии проводить тщательную оценку имеющейся симптоматики (например, используя шкалу Epworth), а при необходимости – инструментальное исследование с целью исключения апноэ сна. Несмотря на успешное лечение основного заболевания, у ряда больных не происходит значительного уменьшения проявлений апноэ сна, что делает актуальной диагностику апноэ и после лечения акромегалии [34]. Все усилия должны быть направлены на строгое соблюдение предписанных процедур, в т. ч. проведение CPAP (Continuous Positive Airway

Pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях) терапии, включать консультации челюстно-лицевых хирургов, а при необходимости и хирургическое вмешательство. Электрокардиография, эхокардиография, измерение артериального давления, а также тестирование на апноэ сна должны быть включены в план лечения и наблюдения за больными акромегалией как обязательные диагностические исследования [34].

Литература

- Ben-Sholmo A., Melmed S. Acromegaly // *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008. 37. P. 101–122.
- Древаль А.В. Эндокринология: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 554 с.
- Hoskuldottir G.T., Fjalldal S.B., Sigurjonsdottir H.A. The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013 // *Pituitary.* 2015. Vol. 18 (6). P. 803–807.
- Dekkers O.M., Biermasz N.R., Pereira A.M. et al. Mortality in Acromegaly: A Metaanalysis // *J Clin Endocrinol Metab.* 2008. Vol. 93(1). P. 61–67.
- Mestron A., Webb S.M., Astorga R., et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA) // *Eur J Endocrinol.* 2004. Vol. 151. P. 439–446.
- Colao A., Ferone D., Marzullo P. et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine Reviews* // 2004. Vol. 25. P. 102–152.
- Holdaway I.M., Bolland M.J., Gamble G.D. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-1 on mortality in acromegaly // *European Journal of Endocrinology.* 2008. Vol. 159. P. 89–95.
- Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2001. Vol. 86. P. 2929–2934.
- Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly // *Endocr Rev.* 2003. Vol. 24. P. 272–277.
- Древаль А.В., Покрамович Ю.Г., Нечаева О.А., Камынина Т.С. Московский областной регистр больных акромегалией // *Проблемы эндокринологии.* 2008. Т. 54. № 4. С. 27–31.
- Ciulla M., Arosio M., Barelli M.V. et al. Blood-pressure independent cardiac hypertrophy in acromegalic patients // *J Hypertens.* 1999. Vol. 17. P. 1965–1969.
- Colao P., Marzullo C., Di Somma et al. Growth hormone and the heart // *Clinical Endocrinology.* 2001. Vol. 54. P. 137–154.
- Frustaci A. Test, Cell death in acromegalic cardiomyopathy // *Circulation.* 1999. Vol. 99. P. 1426–1434.
- Ito H., Hirata Y., Adachi S. et al. Endothelin-1 is an autocrine/paracrine factor in the mechanism of angiotensin II-induced hypertrophy in cultured rat cardiomyocytes // *J Clin Invest.* 1993. Vol. 92. P. 398–403.
- Ito H., Hiroe M., Hirata Y. et al. Insulin-like growth factor-1 induces hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes // *Circulation.* 1993. Vol. 87. P. 1715–1721.
- Donath M., Zapf J., Eppenberger-Eberhardt M. et al., Insulin-like growth factor I stimulates myofibril development and decreases smooth muscle alpha-actin of adult cardiomyocytes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. Vol. 91. P. 1686–1690.
- Fuller S.J., Mynett J.R., Sugden P.H. Stimulation of cardiac protein synthesis by insulin-like growth factors // *Biochem. J.* 1992. Vol. 282(1). P. 85–90.
- Schnabel P., Mies F., Nohr T. et al. Differential regulation of phospholipase C-beta isozymes in cardiomyocyte hypertrophy // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000. Vol. 275. P. 1–6.
- Lu C., Schwartzbauer G., Sperling M.A. et al. Demonstration of direct effects of growth hormone on neonatal cardiomyocytes // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. P. 22892–22900.
- Пронин В.С., Молитвослова Н.Н. Акромегалия. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / под ред. акад. РАН и РАМН И.И. Дедова, чл.-корр. Г.А. Мельниченко. М., 2009. 256 с.
- Li Q., Li B., Wang X. et al. Overexpression of insulin-like growth factor-1 in mice protects from myocyte death after infarction, attenuating ventricular dilation, wall stress, and cardiac hypertrophy // *J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 100. P. 1991–1999.
- Buerke M., Murohara T., Skurk C. et al. Cardioprotective effect of insulin-like growth factor I in myocardial ischemia followed by reperfusion // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. Vol. 92. P. 8031–8035.
- Butt R.P., Laurent G.J., Bishop J.E. Collagen production and replication by cardiac fibroblasts is enhanced in response to diverse classes of growth factors // *Eur. J. Cell Biol.* 1995. Vol. 68. P. 330–335.
- Fazio S., Cittadini A., Biondi B. et al. Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion // *J Clin Endocrinol Metab.* 2000. Vol. 85. P. 179–182.
- Lopez-Velasco R., Escobar-Morreale H.F., Vega B. et al. Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardial pathology or consequence of systemic hypertension? // *J Clin Endocrinol Metab.* 1997. Vol. 82. P. 1047–1053.
- Stromer H., Cittadini A., Douglas P. et al. Exogenously administered growth hormone and insulin-like growth factor-I alter intracellular Ca²⁺ handling and enhance cardiac performance. In vitro evaluation in the isolated isovolumic buffer-perfused rat heart // *Circ. Res.* 1996. Vol. 79. P. 227–236.
- Tajima M., Weinberg E., Bartunek J. et al. Treatment with growth hormone enhances contractile reserve and intracellular calcium transients in myocytes from rats with postinfarction heart failure // *Circulation.* 1999. Vol. 99. P. 127–134.
- Stromer H., Cittadini A., Grossman J.D. et al., Intrinsic cardiac muscle function, calcium handling and beta-adrenergic responsiveness is impaired in rats with growth hormone deficiency // *Growth Horm IGF Res.* 1999. Vol. 9. P. 262–271.
- Ren J., Brown-Borg H. Impaired cardiac excitation-contraction coupling in ventricular myocytes from Ames dwarf mice with IGF-I deficiency // *Growth Horm. IGF Res.* 2002. Vol. 12. P. 99–105.
- Isgaard J., Arcopinto M., Karason K. et al. GH and the cardiovascular system: an update on a topic at heart // *Endocrine.* 2015. Vol. 48. P. 25–35.
- Colao A., Pivonello R., Grasso L. et al. Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly. Results of a 10 year survey study // *Eur J Endocrinol.* 2011. Vol. 165. P. 713–721.
- Smallridge R.C., Rajfer S., Davia J. et al. Acromegaly and the heart, an echocardiographic study // *Am J Med.* 1979. Vol. 66. P. 22–27.
- Vitale G., Pivonello R., Lombardi G. et al. Cardiac abnormalities in acromegaly: pathophysiology and implications for management // *Treatments in Endocrinology.* 2004. Vol. 3 (5). P. 309–318.
- Melmed S., Casanueva F., Klibanski A. et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications // *Pituitary.* 2013. Vol. 16. P. 294–302.
- Giustina A., Casanueva F., Cavagnini F. et al. Diagnosis and treatment of acromegaly complications // *J Endocrinol Invest.* 2003. Vol. 26. P. 1242–1247.
- Kehaly G., Olshausen K.V., Mohr-Kahaly S. et al. Arrhythmia profile in acromegaly // *European Heart Journal.* 1992. Vol. 13 (1). P. 51–56.
- Herrmann B., Bruch C., Saller B. Occurrence of ventricular late potentials in patients with active acromegaly // *Clin. Endocrinol.* 2001. Vol. 55. P. 201–207.
- Colao A., Spinelli L., Marzullo P. et al. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* // 2003. Vol. 88 (7). P. 3196–3201.
- Lindroos M., Kupari M., Heikkila J. et al. Predictors of left ventricular mass in old age: an echocardiographic, clinical and biochemical investigation of a random population sample // *Eur Heart J.* 1994. Vol. 15. P. 769–780.
- Palmieri V., Wachtell K., Gerdts E. et al. Left ventricular function and hemodynamic features of inappropriate left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension: the LIFE study // *Hypertension.* 2001. Vol. 141. P. 784–791.
- Berg C., Petersenn S., Lahner H. et al. Cardiovascular Risk Factors in Patients with Uncontrolled and Long-Term Acromegaly: Comparison with Matched Data from the General Population and the Effect of Disease Control // *J Clin Endocrinol Metab.* 2010. 95 (8). P. 3648–3656.
- Lombardi G., Galdiero M., Auriemma R., et al. Acromegaly and the cardiovascular system // *Neuroendocrinology.* 2006. Vol. 83. P. 211–217.
- Dreval A., Trigolosova I., Misnikova I. et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly // *Endocrine Connections.* 2014. Vol. 3. P. 93–98.
- Greenland P., Gaziano J.M. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomographic exercise testing // *N Engl J Med.* 2003. Vol. 349. P. 465–473.
- Cannavo S., Alimonte B., Cavalli G. et al. Acromegaly and coronary disease: an integrated evaluation of conventional coronary risk factors and coronary calcifications detected by computed tomography // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2006. Vol. 91 (10). P. 3766–3772.
- Colao A., Spiezia S., Cerbone G. et al. Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly // *Clinical Endocrinology.* 2001. Vol. 54 (4). P. 515–524.
- Lie J.T., Grossman S.J. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients // *American Heart Journal.* 1980. Vol. 100. P. 41–52.
- Otsuki M., Kasayama S., Hiroyasu Y. et al. Characterization of premature atherosclerosis of carotid arteries in acromegalic patients // *Clinical Endocrinology.* 2001. Vol. 54. P. 791–796.
- Hiroyoshi A., Kreuzer J., Wasmeier G. Acromegaly per se does not increase the risk for coronary artery disease // *European Journal of Endocrinology.* 2010. Vol. 162. P. 879–886.
- Delafontaine P., Lou H., Alexander R.W. Regulation of insulin-like growth factor 1 messenger RNA levels in vascular smooth muscle cells // *Hypertension.* 1991. Vol. 18. P. 742–747.
- Herrmann B., Severing M., Schermund A. et al. Impact of disease duration on coronary calcification in patients with acromegaly // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009. Vol. 117. P. 417–422.
- McNicholas W.T., Bonsignore M.R. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: Current evidence, basic mechanisms and research priorities // *Eur Respir J.* 2007. Vol. 29. P. 156–178.

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

Клинический случай АКТГ-продуцирующей нейроэндокринной карциномы тимуса

К.м.н. **И.В. Комердус, А.В. Чеканова**, профессор **А.В. Древаль**

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

Для цитирования. Комердус И.В., Чеканова А.В., Древаль А.В. Клинический случай АКТГ-продуцирующей нейроэндокринной карциномы тимуса // РМЖ. 2016. № 1. С. 25–28.

Введение

АКТГ-эктопический синдром (АЭС) обусловлен опухолью, расположенной вне гипофиза, продуцирующей аденокортикотропный гормон (АКТГ), АКТГ-подобные вещества или кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ). Основным клиническим проявлением данной опухоли является гиперпродукция кортизола (гиперкортицизм) [1]. АКТГ-секретирующие опухоли разнообразны по локализации, морфологическому строению и степени злокачественности. Нейроэндокринные опухоли тимуса, секретирующие АКТГ, – редкая патология [2]. Впервые возможность развития гиперкортицизма при опухоли тимуса описана в 1931 г., хотя природа опухоли и не была установлена. Только спустя 40 лет были разграничены тимомы и нейроэндокринные опухоли тимуса [3]. Представлен случай АКТГ-продуцирующей нейроэндокринной карциномы тимуса, симптомы которой появились впервые одновременно с метастазами в яичник и были ошибочно расценены как проявления злокачественной опухоли яичника.

Клинический случай

Пациентка С., 36 лет, впервые обратилась к эндокринологу КДО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в сентябре 2009 г. Из анамнеза известно, что в 2006 г. (в 32 года) появились нарушение менструального цикла, повышение массы тела, угревая сыпь, выраженные отеки нижних конечностей. Гинекологом по месту жительства выявлена опухоль яичника, в 2007 г. проведена экстирпация матки с придатками. Результат гистологического исследования удаленной опухоли яичника – злокачественная опухоль Бреннера (T1a Nx Mo). После трех курсов химиотерапии вышеуказанные симптомы исчезли.

Состояние ухудшилось через год после операции, когда пациентка отметила появление и постепенное прогрессирование изменений внешности: округление лица, увеличение живо-

та и массы тела, отеки ног, гирсутизм, широкие багрово-цианотичные стрии, гиперпигментацию кожи, спонтанное образование гематом. Выявлены гипокалиемия и выраженная артериальная гипертензия. В сентябре 2009 г. эндокринологом КДО МОНИКИ на основании результатов обследования установлен диагноз: АКТГ-эктопированный синдром (табл. 1).

Опухоль средостения была расценена как источник эктопической секреции АКТГ и удалена в ноябре 2009 г. в отделении хирургической эндокринологии МОНИКИ. Гистологическое заключение: низкодифференцированная АКТГ-продуцирующая нейроэндокринная карцинома вилочковой железы (Grade III), индекс пролиферации (по Ki67) – 13,5%. Метастазов при обследовании не обнаружено. Проведено 2 курса химиотерапии, после которых состояние улучшилось, наблюдался регресс большинства симптомов гиперкортицизма. Несмотря на проводимую химиотерапию (4 курса), уровень хромогранина А (плазма) увеличился с 72,7 до 86,8 Ед/л (2–18) при норме от 2 до 18 Ед/л.

Через 11 мес. после тимэктомии (октябрь 2010 г.) впервые госпитализирована в отделение терапевтической эндокринологии МОНИКИ с жалобами на повышение веса на 5 кг за 3 мес., избыточный рост волос и угревую сыпь на лице, округление лица, повышение АД, утомляемость, бессонницу, пониженный фон настроения, снижение аппетита. Обращало на себя внимание наличие округлого образования диаметром 1 см на передне-боковой поверхности грудной клетки справа, возвышающееся над поверхностью кожи, багровой окраски, с бугристой поверхностью. Образование было удалено для гистологического исследования. Лабораторное исследование подтвердило рецидив эндогенного гиперкортицизма. Проведен поиск источника гиперсекреции АКТГ, при котором выявлены множественные объемные образования в обоих полушариях головного мозга, диффузная гиперплазия надпочечников. По данным денситометрии и рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковых проекциях

Таблица 1. Результаты обследования лабораторными и инструментальными методами пациентки С. при первом обращении к эндокринологу

Параметр	Результат	Нормальные значения
Суточная экскреция свободного кортизола с мочой, нмоль/л/сут	3036	80–250
Кортизол плазмы, нмоль/л в 08:00	614	190–650
в 23:00	2087	80–350
АКТГ в 08:00, пмоль/л	24,7	0,8–11,0
Уровень кортизола в малой пробе с 1 мг дексаметазона, нмоль/л	567	Менее 50
Подавление кортизола в большой дексаметазоновой пробе, %	10	–
МРТ головного мозга и области гипофиза	Данных за аденому гипофиза нет, в веществе головного мозга – очаги гиперинтенсивного сигнала (возможно, проявление хронической цереброваскулярной недостаточности)	
МСКТ органов грудной клетки	Опухоль передне-верхнего средостения (опухоль тимуса)	

установлена остеопения, на КТ выявлен метастаз в позвонок Th8 (рис. 1 и 2).

Гистологические образцы удаленных опухолей тимуса, яичника и образование кожи были пересмотрены в отделении патоморфологии МОНИКИ. Выявлены сходное гистологическое строение и аналогичный иммунофенотип образцов. Иммуногистохимическое исследование выявило экспрессию синаптофизина, хромогранина А, АКТГ, цитокератина 19. Индекс пролиферации (по Ki67) – 22%. Гистологическое заключение: метастазы АКТГ-продуцирующей нейроэндокринной карциномы (Grade III) в кожу и яичник; опухоль тимуса является первичной.

Таким образом, заключительный клинический диагноз при выписке из отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ сформулирован следующим образом: эктопический АКТГ-синдром, рецидив гиперкортицизма после тимэктомии (карцинома тимуса, 6 ноября 2009 г.). Вторичная аменорея после экстирпации матки с придатками (метастаз карциномы тимуса в яичник). Множественные метастазы в головной мозг и кожу. Стероидная остеопения. Артериальная гипертензия II степени, высокого риска.

Рекомендована адrenaлэктомия, от которой пациентка отказалась. При выписке из стационара назначены блокаторы стероидогенеза (кетоконазол), аналог соматостатина (Октреотид-депо, производитель «Фарм-Синтез», Россия), химиотера-

пия, гипотензивные препараты. При динамическом обследовании отмечались постепенное повышение уровня хромогранина А, увеличение количества мелких очагов в обеих гемисферах по данным МРТ, появление новых метастазов, по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), в легких, л/у средостения, в оболочках спинного мозга. В сентябре 2012 г. в радиологическом отделении МОНИКИ проведен курс тотального облучения головного мозга с 2-х височных противоположных полей размером 12×17 см в режиме РОД-3 Гр до 30 Гр. Несмотря на проводимую терапию, состояние пациентки стремительно ухудшалось, развился тяжелый гиперкортицизм. Через полгода после последней госпитализации родственники сообщили о смерти пациентки.

Обсуждение

Нейроэндокринные карциномы (НЭК) тимуса составляют 10% в структуре причин АЭС, следуя за карциномами легких и бронхов и нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы (27, 21 и 16% соответственно) [4]. По разным данным, заболевание дебютирует в возрасте 21–35 лет, описан случай развития АКТГ-секретирующей НЭК тимуса у ребенка 2,5 года [5]. Возраст нашей пациентки на момент первого обращения к врачу – 32 года, однако, ввиду наличия к тому времени метастазов опухоли, очевидно, что заболевание развилось в более молодом возрасте. Симптомы гиперкортицизма у пациентов с АЭС, как правило, ярко выражены и быстро прогрессируют, часто развивается тяжелая гипокалиемия. Значительная частота и тяжесть гипокалиемии при АЭС объясняются повышенной активностью 11-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа и высокими концентрациями кортизола, обладающего минералокортикоидным эффектом [6]. Нарушение экспрессии и процессинга проопиомеланокортина, синтез большого количества предшественников АКТГ, несмотря на свою сниженную биологическую активность, индуцируют выраженную гиперкортизолемию и приводят к гиперпигментации [7]. Эта особенность секреции характерна для бронхиальных карциноидов, НЭО поджелудочной железы (16%), карциноидов тимуса (10%), медулярного рака щитовидной железы (5%), феохромоцитом (5%), карцином яичников (2%) и некоторых других. По данным литературы, при АКТГ-секретирующих НЭК тимуса симптомы гиперкортицизма развиваются в среднем в течение 25,7 мес. (от 2 до 96 мес.), при этом их выраженность и тяжесть варьируемы. У нашей пациентки отмечалось постепенное развитие симптомов гиперкортицизма с развитием выраженной гиперпигментации и гипокалиемии на поздних стадиях заболевания, что характерно для пациентов с карциноидами легких и тимуса и связано с особенностями секреции, описанными выше.

Проведенное лабораторное исследование выявило значительно повышенный уровень экскреции кортизола с мочой, которая изначально превысила верхнюю границу нормы в 12 раз и в дальнейшем прогрессивно увеличивалась. Для АКТГ-секретирующих НЭК тимуса характерен высокий уровень суточной экскреции кортизола с мочой – уровень кортизола, как правило, превышает норму в 16–104 раза [3]. Несмотря на явные клинические проявления гиперкортицизма и высокий уровень суточной экскреции кортизола с мочой, уровень АКТГ был повышен незначительно. Это подтверждает возможность секреции опухолью предшественников АКТГ [8], которые не определяются рутинными лабораторными исследованиями. При наличии НЭО обязательным является определение общих и специфических маркеров, которые позволяют оценивать эффективность те-



Рис. 1. Множественные метастазы в головной мозг при МРТ-исследовании (обведены красным)



Рис. 2. Метастаз в позвоночник Th8 при КТ-исследовании (указан стрелкой)

рапии. Хромогранин А как общий маркер для большинства НЭО по техническим причинам был исследован только после операции, его повышение в динамике подтвердило прогрессирование заболевания. Селективный забор крови из каменных синусов с определением градиента концентрации АКТГ центр/периферия внедрен в практику отделения терапевтической эндокринологии для диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма, однако в данном случае не понадобился [9]. Известно, что НЭО могут иметь небольшие размеры, в связи с чем не всегда визуализируются при стандартных методах исследования. Однако применение МСКТ высокого разрешения часто позволяет обнаруживать данные опухоли [1]. В то же время НЭК тимуса в большинстве случаев хорошо визуализируются при КТ и даже рентгенографии органов грудной клетки [3]. Заключительным исследованием, верифицирующим диагноз и прогнозирующим течение болезни, является иммуногистохимическое исследование [10], которое в нашем случае подтвердило наличие АКТГ-секретирующей НЭК тимуса. Удаление тимуса с опухолью привело к значительному улучшению состояния пациентки, однако лабораторные исследования свидетельствовали о наличии патологической ткани. Современные методы исследования – позитронная эмиссионная томография и сканирование с октреотидом-индием (производитель «Фарм-Синтез», Россия) позволяют выявлять occultные НЭО и их метастазы. Оба метода доступны в России. Первый проводится с фтордезоксиглюкозой (18F) и более информативен в случае злокачественных опухолей, которые, как известно, активно включают глюкозу в

клеточный метаболизм. Сканирование с меченым ¹¹¹In-октреотидом считается одним из наиболее чувствительных и специфичных методов диагностики НЭО и основано на способности клеток НЭО экспрессировать на своей поверхности рецепторы к соматостатину [1]. Октреотид является агонистом 2-го и 5-го подтипов рецепторов, в связи с чем способен связываться с ними, а наличие радиоактивной метки (изотопа индия) позволяет визуализировать опухоли, экспрессирующие данные рецепторы. Вместе с тем ряд опухолей не содержат рецепторов и, соответственно, не визуализируются при этом исследовании. По техническим причинам эти исследования не проведены, однако, согласно результатам визуализирующих исследований и клинической картине, наличие метастазов, секретирующих АКТГ, является очевидным.

Заметим, что у пациентки на момент госпитализации в отделение терапевтической эндокринологии были диагностированы две редкие опухоли – злокачественная опухоль Бреннера яичника и нейроэндокринная карцинома тимуса, любая из них может давать метастазы. Поиск в литературе показал, что опухоль Бреннера – редкая фиброэпителиальная опухоль, включающая клетки стромы яичника, может быть как доброкачественной, промежуточного злокачественного потенциала, так и злокачественной [11]. Обычно выявляется у женщин старше 60 лет [12]. Опухоль Бреннера яичника, как правило, развивается бессимптомно, при ее росте могут появиться боль и пальпируемое образование в малом тазу, редко – постменопаузальные кровотечения [12]. Эта опухоль крайне редко имеет гормональную ак-



*Первый российский аналог соматостатина
Октреотид • депо
 Длительная терапия акромегалии

Улучшение Качества
 Жизни

Полный штиль



Непрерывный контроль уровня гормонов

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

ЗАО ФАРМ-СИНТЕЗ
 115419 Москва, 2-ой Рощинский проезд, 8
 Тел(495) 796-94-33, факс (495) 796-94-34
 E-mail: info@pharm-sintez.ru
 www.pharm-sintez.ru

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



тивность (эстрогены). Мы не нашли случаев продукции АКТГ опухолью Бреннера в доступной нам литературе. С другой стороны, в литературе описаны случаи эктопической секреции АКТГ нейроэндокринной опухолью яичника. Эта информация явилась поводом для пересмотра образцов, и ранее установленный диагноз опухоли Бреннера был исключен.

Терапией выбора НЭК тимуса является хирургическое удаление опухоли с прилежащей клетчаткой. Роль радиотерапии, химиотерапии и сочетания этих методов в настоящее время недостаточно изучена. С учетом экспрессии опухолью соматостатиновых рецепторов проведение радионуклидной терапии (90Y-DOTA0Tyr3 octreotide и 177Lu-DOTATATE) может быть эффективным в лечении данного заболевания [13]. Некоторые исследования рекомендуют применение фторурацила, стрептозоцина, цисплатина и др. в качестве моно- или комбинированной терапии при химиотерапевтическом лечении. Однако применение химиотерапии не оказывает значительного влияния на показатели выживаемости [14]. Назначение аналогов соматостатина (например, препарат Октреотид-депо, производитель «Фарм-Синтез», Россия) оказывает в большинстве случаев антипролиферативное действие на НЭК тимуса и имеющиеся метастазы. Предложенная пациентке адреналэктомия, на наш взгляд, могла бы несколько увеличить продолжительность жизни за счет исключения одного из патологических компонентов – гиперкортицизма, однако пациентка отказалась от операции. Для достижения нормального уровня кортизола часто применяются ингибиторы стероидогенеза (кетоконазол, метирапон и др.), блокаторы глюкокортикоидных рецепторов – мифепристон или аденолитики хлоридитан или митотан. Нами назначен кетоконазол как наиболее доступный и относительно безопасный препарат. Однако кетоконазол не нормализовал уровень кортизола, и у пациентки развился тяжелый гиперкортицизм. Комбинированная терапия ингибиторами стероидогенеза или назначение других блокаторов стероидогенеза на тот момент не было возможно. Увеличение количества очагов поражения головного мозга потребовало проведения лучевой терапии.

На прогноз жизни пациентов с НЭК влияют гистологические характеристики опухоли: степень злокачественности, распространенность опухоли, наличие отдаленных метастазов. Прогноз также зависит от секреции опухолью АКТГ, он хуже при наличии синдрома гиперкортицизма: смертность в течение 10 лет при секреции опухолью АКТГ – 65%, при отсутствии эндокринных проявлений – 29,5%.

Необходимо помнить, что НЭК тимуса в 17,5% случаев могут являться компонентом синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1), однако считается, что в этом случае опухоль не обладает секреторной активностью [15]. Тем не менее некоторые исследователи рекомендуют исключать синдром МЭН-1 у всех пациентов с НЭК тимуса независимо от секреторной активности. Обследование пациентки и ее сына не выявило компонентов синдрома МЭН-1, что свидетельствует о спорадическом характере карциномы.

Таким образом, представленный случай демонстрирует сложность диагностики АЭС, особенно при наличии скудных клинических проявлений на момент обращения пациента к врачу, и еще раз подчеркивает необходимость совместной работы врачей различных специальностей при обследовании и выборе тактики лечения пациента.

Благодарности

Благодарим иммуногистохимическую группу отделения патоморфологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и лично проф., д.м.н. Л.Е. Гуревич, а также отделение хирургической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в лице руководителя д.м.н. Т.А. Бритвина за совместную работу.

Литература

1. Древаль А.В. Эндокринология: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 544 с.
2. Ruffini E., Oliaro A., Novero D., Campisi P., Filosso P.L. Neuroendocrine tumors of the thymus // *Thorac Surg Clin.* 2011 Feb. Vol. 21 (1). P. 13–23.
3. Neary N.M., Lopez-Chavez A., Abel B.S., Boyce A.M., Schaub N., Kwong K., Stratakis C.A., Moran C.A., Giaccone G., Nieman L.K. Neuroendocrine ACTH-Producing Tumor of the Thymus – Experience with 12 Patients over 25 Years // *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jul. Vol. 97 (7). P. 2223–2230.
4. Кузнецов Н.С., Латкина Н.В., Добрева Е.А. АКТГ-эктопированный синдром: клиника, диагностика, лечение (обзор литературы) // *Эндокринная хирургия.* 2012. № 1. С. 24–36.
5. McCaughey E.S., Walker V., Rolles C.J., Scheuermier N.I., Hale A.C., Rees L.H. Ectopic ACTH production by a thymic carcinoid tumour // *Eur J Pediatr.* 1987. Vol. 146. P. 590–591.
6. Salgado L.R., Frago M.C., Knoepfelmacher M., Machado M.C., Domenice S., Pereira M.A., de Mendonça B.B. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases // *Eur J Endocrinol.* 2006 Nov. Vol. 155 (5). P. 725–33.
7. Beuschlein F., Hammer G.D. Ectopic POMC syndrome // *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2002. Vol. 31. P. 191–234.
8. Онкология: национальное руководство / под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 1072.
9. Древаль А.В., Комердус И.В., Мурзина А.В., Нечаева О.А., Демидов И.Н., Бритвин Т.А., Тишенина Р.С., Гегенава Б.Б., Вишнякова М.В., Денисова Л.Б. Селективный забор крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма (собственный клинический опыт) // *Проблемы эндокринологии.* 2012. Т. 58. № 2. С. 29–33.
10. Гуревич Л.Е. Диагностика нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта // *Практическая онкология.* 2005. Т. 6. № 4. С. 193–194.
11. D'Angelo E., Prat J. Classification of ovarian carcinomas based on pathology and molecular genetics // *Clinical and Translational Oncology.* 2010 Dec. Vol. 12 (12). P. 783–787.
12. Tulon Borah, Ranjan Kumar Mahanta, Bornali Deori Bora, Sameer Saikia. Brenner tumor of ovary: An incidental finding // *J Midlife Health.* 2011 Jan.-Jun. Vol. 2 (1). P. 40–41.
13. Asha H.S., Sudeep K., Manika A., Anila K., Birla R. G., Nihal T. Cushing's syndrome in a case of thymic carcinoma // *Indian J Endocrinol Metab.* 2011 Oct.-Dec. Vol. 15 (4). P. 346–348.
14. Wang D.Y., Chang D.B., Kuo S.H. et al. Carcinoid tumours of the thymus // *Thorax.* 1994. Vol. 49. P. 336–357.
15. Takayama T., Kameya T., Inagaki K. et al. MEN type 1 associated with mediastinal carcinoid producing parathyroid hormone, calcitonin and chorionic gonadotropin // *Pathol Res Pract.* 1993. Vol. 189. P. 1090–1096.

Возрастной гипогонадизм: основные принципы диагностики и лечения

Профессор **А.В. Древаль**, к.м.н. **Ю.А. Редькин**

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

Для цитирования. Древаль А.В., Редькин Ю.А. Возрастной гипогонадизм: основные принципы диагностики и лечения // ПМЖ. 2016. № 1. С. 29–31.

Основные половые гормоны у мужчин – тестостерон (Тс), дигидротестостерон и эстрадиол. Тс является стероидным гормоном, секретируется клетками Лейди-га яичек и выполняет следующие функции: участвует во внутриутробной дифференциации пола, развитии мускулатуры, поддержании костной массы, функционировании костного мозга, секреции эритропоэтина, поддержании либидо.

В крови Тс циркулирует в виде нескольких фракций: 50% от общего Тс – Тс, связанный с альбумином, 44% – Тс, связанный с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), 4% – Тс, связанный с другими белками, 2% – свободный Тс. Причем биологически активным является свободный Тс, фракция которого пополняется за счет Тс, связанного с альбумином [1, 2].

В периферических тканях (репродуктивном тракте, семенных пузырьках, предстательной железе, коже, нервной системе) Тс конвертируется в дигидротестостерон с помощью фермента 5 α -редуктазы. Дигидротестостерон, как и Тс, участвует во внутриутробной дифференциации пола, обеспечивает появление характерного вторичного мужского полового оволосения в пубертатном периоде и поддержании вирилизации после периода полового созревания, отвечает за развитие и функционирование предстательной железы, продукцию кожного жира. В жировой ткани (особенно абдоминальной) Тс ароматизируется в эстрадиол, поэтому у мужчин с ожирением из-за повышенной активности ароматаз повышается уровень эстрадиола, что в свою очередь ведет к снижению уровня Тс. У здоровых мужчин эстрадиол участвует в поддержании костной массы, развитии предстательной железы, способствует закрытию зон роста в пубертатном периоде [1].

На уровень Тс в плазме крови влияет множество факторов [3]: время суток, время года, возраст, масса тела, наличие сахарного диабета, курение. Более того, современные методы определения Тс (из-за влияния связывающих протеинов и кросс-реагирования с другими стероидами) недостаточно стандартизированы. На сегодня возможно определение общего Тс, свободного Тс и уровня ГСПГ с последующим расчетом уровня свободного Тс. Образец сыворотки для определения общего Тс должен быть получен между 7:00 и 11:00. Не существует общепринятых нижних пределов нормальных значений общего Тс. Однако установлено, что уровень общего Тс >12 нмоль/л (350 нг/дл) не требует заместительной гормональной терапии (ЗГТ); при уровне общего Тс <8 нмоль/л (230 нг/мл), как правило, требуется терапия Тс. Если уровень общего Тс составляет 8–12 нмоль/л, необходимо повторное измерение общего Тс и ГСПГ с расчетом свободного Тс или определение свободного Тс методом равновесного диализа. Другие методы определения содержания свободного Тс не стандартизованы и не должны использоваться. Расчетные показатели свободного Тс хорошо коррелируют с уровнем свободного Тс, определенного методом равновесного диализа. Уровень свободного Тс <225 нмоль/л (65 нг/дл) может быть

показанием для лечения препаратами Тс. Для дифференциальной диагностики между первичным и вторичным гипогонадизмом определяется уровень лютеинизирующего гормона, а при уровне общего Тс <5,2 нмоль/л (150 нг/дл) – уровень пролактина [2].

Поскольку гонады осуществляют две (хотя и тесно связанные, но различные) функции – производство гормонов и половых клеток, в определении гипогонадизма их часто включают одновременно. К примеру, распространено такое определение: «недостаточность тестикул в производстве Тс, сперматозоидов или обоих». Однако в «чистой» эндокринологии тестикулярная недостаточность – это, конечно, только недостаточное образование мужских половых гормонов. Также следует заметить, что недоразвитие определенных половых признаков у мужчин может быть результатом недостаточного синтеза не только Тс, но и периферического фермента 5 α -редуктазы. В результате некоторое недоразвитие мужских половых признаков (в частности, микропенис) возможно и при фактическом отсутствии гипогонадизма. Таким образом, с эндокринологической точки зрения термин «гипоандрогения» (гипоандрогенизм или гипоандрогенизация) является более корректным, чем «гипогонадизм», определением синдрома, который проявляется тем или иным нарушением развития мужских половых признаков. Вместе с тем термин «гипогонадизм» на сегодня является общепринятым в эндокринологии для описания нарушения развития вторичных половых признаков у мужчин.

У мужчин с 40-летнего возраста уровень Тс в сыворотке крови снижается на 1–2% в год. Было показано, что у 7% мужчин в возрасте 40–60 лет, 21% мужчин в возрасте 60–80 лет и 35% мужчин >80 лет уровень общего Тс в сыворотке крови снижен, т. е. составляет <12 нмоль/л. Поскольку с возрастом уровень ГСПГ повышается, это маскирует реальный процент снижения по мере старения уровня свободного Тс. Снижение содержания Тс с возрастом – результат сочетанного ухудшения функции гипоталамо-гипофизарной системы и тестикул. Однако до сих пор вопрос о физиологическом снижении функции гонад у мужчин остается открытым. Так как у достаточно большого процента мужчин и в возрасте >80 лет уровень Тс не снижен, то уменьшение с возрастом его концентрации можно отнести на счет не физиологии, а частых патологических возрастных процессов (например, поражение сосудов или сахарный диабет), которые нарушают функцию гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы. При таком подходе выявленный гипогонадизм у пожилого человека рассматривается как патологический процесс, носит название «возрастной гипогонадизм», и, соответственно, больному назначается заместительная терапия.

Основными симптомами дефицита Тс у мужчин являются: снижение либидо, эректильная дисфункция, уменьшение мышечной массы и силы, увеличение жировых отложений, снижение минеральной плотности костной ткани и остеопороз, снижение жизненных сил и

подавленное настроение. Ни один из этих симптомов не специфичен для гипогонадизма, но их наличие позволяет заподозрить дефицит Тс. Поэтому ни один из симптомов, указанных в таблице 1, не может считаться признаком гипогонадизма до тех пор, пока он не будет верифицирован лабораторно (выявлен низкий уровень сывороточного Тс) [4].

В таблице 1 описан спектр симптомов у взрослого больного с гипоандрогенией. Однако следует иметь в виду, что их сочетание у конкретного больного зависит от возраста, в котором развилась гипоандрогения, и длительности некомпенсированной андрогеновой недостаточности [4].

Сочетание вышеописанных симптомов в зависимости от возраста, в котором возник гипогонадизм, представлено в таблице 2 [4].

При возрастном андрогенодефиците пропорции скелета и тембр голоса нормальные, но развивается сексуальная дисфункция (понижение либидо, импотенция и бесплодие), а также возникают остеопороз, анемия, уменьшается мышечная масса, появляются мышечная слабость, ожирение, депрессия и быстрая утомляемость. При умеренном или недавно развившемся дефиците андрогенов зависимый от мужских половых гормонов рост волос на теле не уменьшается. Это связано с тем, что для формирования оволосения тела по мужскому типу необходим нормальный уровень гормонов, а поддерживается андрогенозависимое оволосение при относительно низкой их концентрации. Длительно не компенсируемый гипогонадизм сопровождается снижением интенсивности роста волос на лице. Кроме того, в углах глаз и рта появляются тонкие морщины, что формирует типичное гипогонадальное лицо. Характерно для гипогонадизма развитие гинекомастии вследствие нарушения баланса Тс и 17β-эстрадиола

(снижено отношение Тс/17β-эстрадиол). При недостаточной гонадотропной стимуляции тестикулы маленькие, плотноэластической консистенции. В случае постпубертатной атрофии тестикулы уменьшены в размере и мягкие на ощупь.

Основным методом лечения гипогонадизма является ЗГТ препаратами Тс.

Таблица 2. Проявления тестикулярной недостаточности в зависимости от возраста	
Тестикулярная недостаточность, развившаяся	
до начала пубертатного возраста	после завершения пубертата
Объем тестикул <5 мл	Объем тестикул <15 мл, они мягкие на ощупь
Длина полового члена <5 см	
Слабая пигментация мошонки и морщинистость	Длина полового члена нормальная Нормальные пропорции скелета
Гинекомастия	Гинекомастия
Высокий голос	Характерное для мужчин оволосение тела, но пониженное
Центрипетальное ожирение	
Евнухоидизм: размах рук более чем на 1 см превышает рост; нижний сегмент тела длиннее верхнего	Кожа бледная, с мелкими морщинами
Задержка костного возраста	Центрипетальное ожирение
Отсутствует характерное для мужчин оволосение лобка	Остеопороз
Снижено оволосение тела и лица	Анемия (умеренная)

Таблица 1. Симптомы мужского гипогонадизма

Система	Жалобы	Объективные признаки (анализ жалоб / осмотр / тесты)
Общие признаки/симптомы	Быстрая утомляемость / хроническая выраженная усталость / астения Гипергидроз, хроническая повышенная потливость, приступы потливости Приливы	Высокий рост у взрослого пациента, если гипогонадизм возник до завершения пубертата
Кожа, придатки кожи и подкожная жировая клетчатка, мышцы	—	Повышенная морщинистость кожи Мелкие морщины у угла глаза Потеря волос на теле / истончение Сниженный/кустообразный рост бороды Снижение роста волос в подмышечных впадинах и на лобке Оволосение лобка по женскому типу Снижение мышечной массы / гипопластичные мышцы Снижение мышечной силы
Сердечно-сосудистая система	Автономная нестабильность (АД, пульса)	—
Нервная система, органы чувств	Головная боль	—
Репродуктивная система	—	Евнухоидный хабитус Двустороннее набухание грудных желез (гинекомастия) Задержка полового развития (вторичных половых признаков) Потеря волос в подмышечных впадинах Пониженное оволосение тела по мужскому типу Сексуальная дисфункция — импотенция, потеря либидо Маленькие мягкие тестикулы Уменьшена предстательная железа

Основные цели ЗГТ при возрастном гипогонадизме:

- восстановление сексуальной функции, либидо, самочувствия;
- достижение и поддержание вирилизации;
- повышение плотности костей и профилактика остеопороза;
- снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ);
- восстановление фертильности (при необходимости).

Однако существует ряд проблем, которые необходимо учитывать при назначении ЗГТ: наличие побочных эффектов (эритроцитоз; фурункулез, жирная кожа; выявление субклинического рака предстательной железы (РПЖ); развитие РПЖ с метастазами; снижение сперматогенеза; гинекомастия; усиление синдрома ночного апноэ; увеличение риска развития ССЗ); необходимость использования дополнительных физических нагрузок; отсутствие четких целевых значений уровня Тс [5–7].

В связи с этим при назначении препаратов Тс необходимо придерживаться следующих принципов:

- контроль терапии осуществляется через 3–6 мес. после начала лечения, затем (при изменении доз препаратов) – каждые 3–6 мес. или (при стабильной дозе препарата) 1 раз в год;
- целевой уровень Тс – средненормальные значения;
- контроль уровня гематокрита осуществляется при назначении лечения, через 3–6 мес., затем 1 раз в год;
- у мужчин старше 40 лет осуществляется определение уровня простат-специфического антигена (ПСА) исходно, через 3–6 мес., затем ежегодно;
- при необходимости осуществляются контроль синдрома ночного апноэ, диагностика и мониторинг ССЗ [2, 8].

Противопоказания для лечения препаратами Тс:

- абсолютные:
 - РПЖ;
 - рак молочной железы;
- относительные:
 - доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
 - полицитемия;
 - ночное апноэ;
 - неконтролируемая сердечная недостаточность;
 - ПСА >4 нг/мл;
 - гематокрит >50%.

Для лечения гипогонадизма используются различные виды препаратов Тс [4, 9–11].

1. Наиболее распространенными лекарственными средствами, применяемыми для компенсации недостаточности андрогенов, служат эфиры тестостерона энантат или тестостерона ципионат, которые вводятся по 150–200 мг в/м 1 раз в 2 нед. или 75–100 мг в/м 1 раз в 7–10 дней. Контроль эффективности такой терапии осуществляется в середине срока между 2 инъекциями.

2. Тестостерона ундеканат для в/м инъекций. Препарат вводится в виде масляного раствора глубоко в/м

1 раз в 12 нед. Контроль эффективности терапии осуществляется не ранее чем через 30 нед. от начала, непосредственно перед очередной инъекцией препарата.

3. Имплантаты тестостерона 100–600 мг каждые 3–6 мес.

4. Трансдермальный гель с тестостероном (1%), 5–10 г ежедневно.

5. Трансдермальные пластыри: 1–2 пластыря (5–10 мг) ежедневно наклеиваются на кожу. Контроль эффективности терапии осуществляется не ранее чем через 3–12 ч после наклеивания пластыря.

6. Таблетки тестостерона ундеканата и местеролон (аналог дигидротестостерона) в настоящее время не назначаются из-за большой кратности применения (не менее 3 р./сут), невозможности достижения физиологической концентрации уровня Тс в крови, повышенного риска гепатотоксичности.

7. Трансбуккальный тестостерон 30 мг 2 р./сут.

Главными проблемами при назначении ЗГТ препаратами Тс являются: трудность достижения физиологической концентрации андрогенов в крови современными средствами; гиперплазия простаты и активация латентных очагов РПЖ; гепатотоксичность. Поэтому при лечении возрастного гипогонадизма следует отдавать предпочтение препаратам короткого действия, а не депо-препаратам длительного действия. Так как в процессе лечения могут возникнуть противопоказания (РПЖ), то должна быть и возможность быстрой отмены препарата, что нереально при использовании пролонгированных инъекционных форм.

Литература

1. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006. 240 с.
2. Testosterone Therapy in Adult Men with Androgen Deficiency Syndromes. // *An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*, 2010.
3. Diver M.J. *Clinical Science Reviews Committee of the Association for Clinical Biochemistry* // *Ann Clin Biochem*. 2006 Jan. Vol. 43 (Pt 1). P. 3–12.
4. Древал А.Г. Эндокринология. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 544 с.
5. Fernandez-Balsells M.M., Murad M.H., Lane M. et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis // *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun. Vol. 95 (6). P. 2560–2575.
6. Xu T., Holzapfel C., Dong X. et al. Effects of smoking and smoking cessation on human serum metabolite profile: results from the KORA cohort study // *BMC Medicine*. 2013. Vol. 11. P. 60.
7. Cunningham G.R., Toma S.M. Why Is Androgen Replacement in Males Controversial? // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011. Vol. 96. P. 38–52.
8. Рекомендации Европейской ассоциации урологии. Карманное руководство / пер. с англ. под ред. М.И. Когана. М.: ООО «Стиль-К», 2007. 179 с.
9. Сегал А.С., Пушкарь Д.Ю., Юдовский С.О. Сравнительная характеристика препаратов тестостерона для андрогенозаместительной терапии при мужском гипогонадизме // *Урология*. 2006. № 3. С. 35–38.
10. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Лечение мужского гипогонадизма препаратами тестостерона // *Русский медицинский журнал*. 2006. Т. 14. № 26. С. 1932–1935.
11. Моргунов Л.Ю. Коррекция андрогенного дефицита у больных пожилого возраста // *Клиническая медицина*. 2007. Т. 85. № 9. С. 17–21.

Влияние ожирения у женщин на фертильность и вынашивание беременности

К.м.н. И.А. Иловайская

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

Для цитирования. Иловайская И.А. Влияние ожирения у женщин на фертильность и вынашивание беременности // РМЖ. 2016. № 1. С. 32–37.

Беременность у женщины с ожирением ассоциирована с рядом материнских и перинатальных рисков. Степень и частота этих рисков увеличиваются в зависимости от выраженности ожирения. Снижение массы тела у женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность, и потенциальное уменьшение этих рисков являются важными задачами интернистов и акушеров-гинекологов.

Ожирение характеризуется избыточным содержанием в организме жировой ткани. Индекс массы тела (ИМТ) прямо коррелирует с массой жировой ткани и в настоящее время используется для диагностики ожирения, при котором ИМТ (вне беременности) составляет ≥ 30 кг/м² [1]. Жировая ткань является активным эндокринным органом. При избытке жировой ткани повышается уровень лептина и снижается уровень адипонектина, что приводит к инсулинорезистентности (ИР). Ожирение также часто ассоциировано с гиперандрогемией. Эти и другие разнообразные гормональные изменения становятся причиной ановуляции [2].

До сих пор не совсем ясно, ожирение само по себе является фактором увеличения риска неблагоприятных исходов беременности или предрасполагает к развитию других патологических состояний, повышающих эти риски [3]. Неблагоприятные исходы беременности часто связывают с нарушениями углеводного обмена, которые выявляются у значительной части женщин с ожирением. Однако у женщин с ожирением и нормальной толерантностью к глюкозе вероятность осложненного течения беременности остается повышенной [4]. Считается, что в патогенез вовлечены различные механизмы дисрегуляции метаболических, сосудистых и провоспалительных эффектов жировой ткани в отношении других органов и систем [5]. Это предположение поддерживает тот факт, что частота некоторых осложнений беременности увеличивается по мере прогрессирования ожирения [1, 2, 6].

Эпигенетические изменения в ответ на повышенные концентрации глюкозы, липидов и провоспалительных цитокинов, внутриутробно воздействующие на плод, могут привести к транзиторным или перманентным изменениям метаболического программирования, и это будет проявляться повышенным риском различных заболеваний в течение всей последующей жизни [7].

Распространенность ожирения среди женщин репродуктивного возраста широко варьирует в зависимости от использованного критерия, года исследования и особенности изучаемой популяции, однако четко отмечается увеличение доли этих женщин в соответствии с ростом распространенности ожирения в общей популяции [8]. По данным исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), проведенного в 2011–2012 гг., доля страдающих ожирением в возрасте от 20 до 39 лет составила 31% (ИМТ ≥ 30 кг/м²); наибольшая распространенность была среди афроамериканок (56,6%) [9]. Для сравнения: в 1980 г. (до рутинного ис-

пользования ИМТ) только у 7% женщин на первом пренатальном визите отмечалась масса тела более 95 кг [10].

Влияние на фертильность. Ожирение часто ассоциировано с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), который характеризуется ановуляцией. При СПКЯ одним из основных патогенетических механизмов является ИР. Считается, что ответная гиперинсулинемия нарушает нормальный фолликулогенез. Восстановление овуляции, наблюдающееся у женщин с СПКЯ на фоне снижения массы тела и лечения метформинем, поддерживает эту концепцию [11, 12]. Однако даже при отсутствии СПКЯ у женщин с ожирением имеются проблемы фертильности. Время до наступления беременности увеличивается пропорционально увеличению массы тела [13].

Неблагоприятные факторы, связанные с ожирением, повреждают овариальную функцию и снижают качество ооцитов, кроме того, возможны тонкие отрицательные воздействия на рецепторный аппарат эндометрия. Некоторые наблюдательные исследования продемонстрировали, что потеря веса приводит к благоприятным гормональным изменениям и улучшению фертильности у женщин с ожирением [14, 15]. Необходимы большие рандомизированные исследования, чтобы подтвердить эти предварительные выводы.

Эффективность лечения бесплодия при помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

У женщин с ожирением риск неудач в ходе лечения бесплодия при помощи ВРТ выше по сравнению с женщинами с нормальной массой тела. В ряде исследований снижение эффективности лечения бесплодия было ассоциировано с более низким количеством и качеством полученных ооцитов, а также с низким качеством эмбрионов [16, 17]. В других исследованиях было показано, что при сравнимых показателях частоты наступления клинической беременности и живорожденных детей женщинам с ожирением требуются более высокие дозы гонадотропинов для стимуляции овуляции по сравнению с женщинами с нормальной массой тела [18, 19]. В систематическом обзоре и метаанализе 33 исследований, включавших почти 48 тыс. лечебных циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) / ИКСИ (от англ. ICSI — IntraCytoplasmic Sperm Injection, букв. введение сперматозоида в цитоплазму, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) с использованием собственных ооцитов, у женщин с ИМТ ≥ 25 кг/м² по сравнению с женщинами с ИМТ < 25 кг/м² отмечались небольшое, но статистически значимое снижение частоты наступления клинической беременности (RR=0,90) и живорожденных детей (RR=0,84) и значительное повышение риска ранних потерь беременности (RR=1,31) [20].

По данным систематического обзора исходов лечебных циклов ВРТ у женщин с использованием донорских яйцеклеток, частота наступления клинической беременности у реципиентов с ожирением не отличалась от таковой у женщин с нормальной массой тела

(RR 0,97, 95% CI 0,83–1,16) [21]. Это подчеркивает, что снижение фертильности, ассоциированное с ожирением, связано (по крайней мере, частично) со снижением качества ооцитов. Тем не менее проведенные исследования в основном носили ретроспективный характер, различались по критериям отбора пациентов и не содержали информации о важных дополнительных факторах (например, мужском факторе бесплодия, курении, распределении подкожно-жировой клетчатки или сопутствующих эндокринопатиях), которые могли также негативно повлиять на фертильность.

Снижение массы тела перед зачатием улучшает исходы беременности у женщин с ожирением, проходящих лечение бесплодия в циклах ЭКО [22, 23].

Ранние потери беременности. У женщин с ожирением повышен риск ранних потерь беременности. В систематическом обзоре 6 исследований с участием 28 538 женщин (3800 с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²), 3792 с избытком массы тела (ИМТ 25–29 кг/м²) и 17 146 с ИМТ <25 кг/м²) доля женщин с ≥ 1 выкидышем (после спонтанного зачатия) составила 16,6% среди женщин с ожирением, 11,8% – среди женщин с избыточной массой тела и 10,7% – среди женщин с нормальной массой тела [24]. Риск ранних потерь беременности был повышен у женщин с ожирением (ОР 1,31, 95% ДИ 1,18–1,46) и избытком массы тела (ОР 1,11, 95% ДИ 1,00–1,24) по сравнению с женщинами с нормальной массой тела. В метаанализе 12 наблюдательных исследований у женщин с ИМТ ≥ 30 кг/м² по сравнению с женщинами с ИМТ <25 кг/м² отмечалось повышение риска выкидышей на ранних сроках (ОР 1,89, 95% ДИ 1,14–3,13), вне зависимости от способа зачатия – естественного или при помощи ВРТ [11]. Различия в дизайне и характеристиках исследований лимитируют однозначность этих выводов.

Возможно, причиной высокой частоты ранних потерь беременности является гиперинсулинемия, ассоциированная с ИР, изолированной или на фоне СПКЯ. Неблагоприятные гормональные факторы приводят к тому, что ухудшаются рецепторная чувствительность эндометрия и исходы беременностей [2, 12]. По данным различных исследований, у женщин с СПКЯ частота спонтанных аборт была на 20–40% выше, чем в общей популяции, составляла 62–73%, если пациентки на этапе прегравидарной подготовки не получали метформин, и снижалась до 9–36%, если женщины метформин принимали [11, 12].

Рандомизированных исследований, оценивающих влияние снижения массы тела на частоту ранних потерь беременностей, не проводилось, однако наблюдательные исследования показали улучшение исходов беременности после программы снижения массы тела [27].

Нарушения углеводного обмена. Так как ожирение, несомненно, способствует повышению частоты сахарного диабета (СД) 2-го типа, нарушения углеводного обмена часто отягощают течение беременности у женщин с ожирением [28]. Кроме того, результаты различных исследований однозначно свидетельствуют о повышении распространенности гестационного сахарного диабета (ГСД) у женщин с ожирением по сравнению с общей популяцией сходного возраста (6–12% и 2–4% соответственно) [29]. Частота ГСД повышается на 0,92% на каждый 1 кг/м² свыше идеальной массы тела [1, 30]. После родов углеводный обмен может нормализоваться; у женщин с ожирением персистенция СД в послеродовом периоде отмечается в 2 раза чаще, чем у женщин с нормальной массой тела [30]. Скрининг на ГСД обычно проводят на 22–24 нед. беременности, однако при наличии факторов риска СД (выраженное ожирение, ГСД или рождение детей с большой массой в анамнезе, глюкозу-

рия, СПКЯ, родственники первой линии с СД и пр.) необходимо проводить оральный глюкозотолерантный тест уже в I триместре беременности [3].

Снижение массы тела уменьшает риски развития СД 2-го типа и ГСД [12, 32]. С другой стороны, прибавка массы тела с 18 лет до первой беременности, в период между беременностями или избыточная прибавка массы тела в первой половине беременности увеличивает риск развития ГСД [33–35].

Гестационная гипертензия. Вес и ИМТ матери являются независимыми факторами риска развития преэклампсии и гестационной гипертензии [28, 36–38]. По данным систематического обзора 13 когортных исследований с вовлечением почти 1,4 млн женщин было показано, что риск преэклампсии увеличивается в 2 раза на каждые 5–7 кг/м² свыше идеального ИМТ [36]. Эта тенденция сохранялась даже в тех случаях, когда из анализа были исключены женщины со стойкой гипертензией и СД или после корректировки данных по другим сопутствующим заболеланиям. Результаты когортных исследований продемонстрировали снижение риска преэклампсии после уменьшения массы тела [12].

Индукцированные и спонтанные преждевременные роды (ПР). Ожирение увеличивает риск ПР – как спонтанных, так и по медицинским показаниям – в первую очередь за счет гипертензии, преэклампсии и нарушений углеводного обмена. В патогенезе ПР предполагается участие васкулярных и провоспалительных факторов. В систематическом обзоре было продемонстрировано, что при избытке массы тела и ожирении относительный риск ПР составил 1,30, 95% ДИ 1,23–1,37 (по сравнению с женщинами с нормальной массой тела), и он возрастал по мере увеличения ИМТ [39]. Частота спонтанных родов в сроке беременности 37–40 нед. не отличалась между группами. В популяционном когортном исследовании исходов более 1,5 млн одноплодных беременностей было подтверждено, что избыток массы тела и ожирение матери значительно повышают риск индуцированного преждевременного родоразрешения по медицинским показаниям; кроме того, была выявлена существенная корреляция между степенью ожирения и спонтанными ПР на сроке 22–27 нед. беременности (но не в более поздние сроки) [40].

Перенашивание беременности. В последнее время появляется все больше данных об ассоциации ожирения и перенашивания беременности [29, 41–43]. В 4-х крупных популяционных когортных исследованиях было показано, что риск перенашивания беременности у женщин с ожирением увеличен в 1,2–1,7 раза [29, 30, 41, 43]. Предполагается, что гормональные нарушения при ожирении могут замедлять пусковые механизмы родовой деятельности.

Многоплодная беременность. Среди женщин с ожирением отмечается повышение частоты беременностей dizиготными (но не монозиготными) двойнями [44]. В ходе мультицентрового перинатального проекта при анализе 51 783 беременностей (561 двойня) была отмечена частота dizиготных близнецов (двойня) 1,1% и 0,5% при ИМТ ≥ 30 кг/м² и <25 кг/м² соответственно [44]. Эти данные были получены из 12 госпиталей США до широкого повсеместного использования индукции овуляции. Многоплодная беременность может ухудшить прогноз у женщин с ожирением, имеющих и без того высокие риски осложнений беременности.

Инфекции мочевыводящих путей. У женщин с ожирением отмечается повышение в 1,2–1,9 раза риска инфекции мочевыводящих путей [28, 41].

Врожденные аномалии плода. Ожирение матери приводит к некоторому увеличению абсолютного риска

врожденных аномалий плода, и этот риск повышается пропорционально степени ожирения [45–47]. Патогенез этих нарушений до конца неясен, но предполагается связь с метаболическими и гормональными расстройствами – в первую очередь с гиперинсулинемией. В систематическом обзоре и метаанализе обсервационных исследований было отмечено, что по сравнению с матерями с нормальной массой тела у матерей с ожирением повышен риск развития дефектов нервной трубки (ОР 1,87, 95% ДИ 1,62–2,15), *spina bifida* (ОР 2,24, 95% ДИ 1,86–2,69), сердечно-сосудистых аномалий (ОР 1,30, 95% ДИ 1,12–1,51), дефектов перегородки (ОР 1,20, 95% ДИ 1,09–1,31), расщепления губы и верхнего неба (ОР 1,20, 95% ДИ 1,03–1,40), аноректальной атрезии (ОР 1,48, 95% ДИ 1,12–1,97), гидроцефалии (ОР 1,68, 95% ДИ 1,19–2,36) и аномалий конечностей (ОР 1,34; 95% ДИ 1,03–1,73). Напротив, риск рождения ребенка с гастрошизисом у матерей с ожирением значительно снижен (ОР 0,17; 95% ДИ 0,10–0,30) [46].

По данным другого метаанализа (12 исследований, когортных или методом «случай – контроль»), относительный риск дефектов нервной трубки был повышен при избытке массы тела до 1,22 (95% ДИ 0,99–1,49), при ожирении – до 1,70 (95% ДИ 1,34–2,15) и выраженном ожирении – до 3,11 (95% ДИ 1,75–5,46) [45]. Важно отметить, что у женщин с ожирением не отмечалось снижения частоты дефектов нервной трубки на фоне приема стандартных доз фолиевой кислоты, что предполагает другие механизмы формирования этих аномалий при ожирении [48]. В недавнем систематическом обзоре и метаанализе 14 когортных и методом «случай – контроль» исследований было выявлено, что увеличение ИМТ матери ассоциировано с повышением риска врожденных дефектов сердца: объединенный риск всех дефектов для женщин с умеренным (30,1–34,9 или 30,1–39,9 кг/м²) и выраженным ожирением ($\geq 35,0$ или $\geq 40,0$ кг/м²) составил 1,12 (95% ДИ 1,04–1,20) и 1,38 (95% ДИ 1,20–1,59) соответственно [49].

У этих данных есть ряд ограничений, а именно у женщин с ожирением значительно затруднена пренатальная ультразвуковая диагностика внутриутробных аномалий, что приводит к более поздней диагностике и более низкой частоте прерывания беременности по медицинским показаниям [50]. В ряде исследований из анализа не исключались женщины с прегестационным СД, который является дополнительным фактором риска врожденных аномалий, и это могло повлиять на полученные выводы [51]. Критерии ожирения и методы его диагностики различались в исследованиях.

Детская смертность. Систематический обзор и метаанализ 44 когортных исследований продемонстрировали, что даже умеренное повышение ИМТ матери приводит к увеличению риска внутриутробной гибели плода, мертворождения и смертности новорожденных [52]. На каждые 5 кг/м² свыше идеального ИМТ матери повышался относительный риск: внутриутробной гибели – 1,21 (95% ДИ 1,09–1,35; 7 исследований); мертворождения – 1,24 (95% ДИ 1,18–1,30; 18 исследований); перинатальной смертности – 1,16 (95% ДИ 1,00–1,35; 11 исследований); неонатальной гибели – 1,15 (95% ДИ 1,07–1,23; 12 исследований); смертности новорожденных – 1,18 (95% ДИ 1,09–1,28; 4 исследования). Абсолютный риск на 10 тыс. беременностей у женщин с ИМТ 20, 25, и 30 кг/м² составил: внутриутробной гибели – 76, 82, 102 случая соответственно; мертворождения – 40, 48, 59 соответственно; перинатальной смертности – 66, 73, 86 соответственно; неонатальной смертности – 20, 21, 24 соответственно; смертности новорожденных – 33, 37, 43 соответственно.

Конечно, женщины с ожирением чаще страдают СД и гипертензией по сравнению с женщинами с нормальной массой тела, что может быть одним из объяснений перинатальной смертности. Однако этот риск сохраняется даже при удовлетворительном контроле этих нарушений. Потенциальные механизмы формирования этих явлений могут включать метаболические последствия ожирения (гиперлипидемия со снижением продукции простаглицлинов), уменьшение подвижности плода и периоды транзиторной гипоксии.

Крупный плод. Как ожирение женщины до беременности, так и излишняя прибавка массы тела во время беременности являются факторами формирования макросомии (т. е. формирования более крупного для своего гестационного возраста плода (вес >4 кг и длина >54 см к моменту рождения)). Многие исследования показали линейную корреляцию между ИМТ матери до беременности и весом новорожденного [3, 51, 53]; таким образом, у матерей с ожирением отмечается более высокая частота макросомии [1, 2, 10, 29, 41]. Эта взаимосвязь не зависит от частоты ГСД у женщин с ожирением [4, 51, 53].

У макросомии есть 2 потенциальных осложнения: дистоция плечиков и более высокая предрасположенность к развитию ожирения в дальнейшей жизни. Данные проспективных когортных исследований показали, что при нормализации массы тела у женщины с ожирением снижается риск рождения крупного плода [58, 59]. В популяционных когортных исследованиях было продемонстрировано, что у женщин с исходным ожирением, снизившим ИМТ на 2 кг/м² перед зачатием, снижается риск рождения крупного ребенка по сравнению с женщинами, которые поддерживают высокий ИМТ (ОР 0,61, 95% ДИ 0,52–0,73) [59].

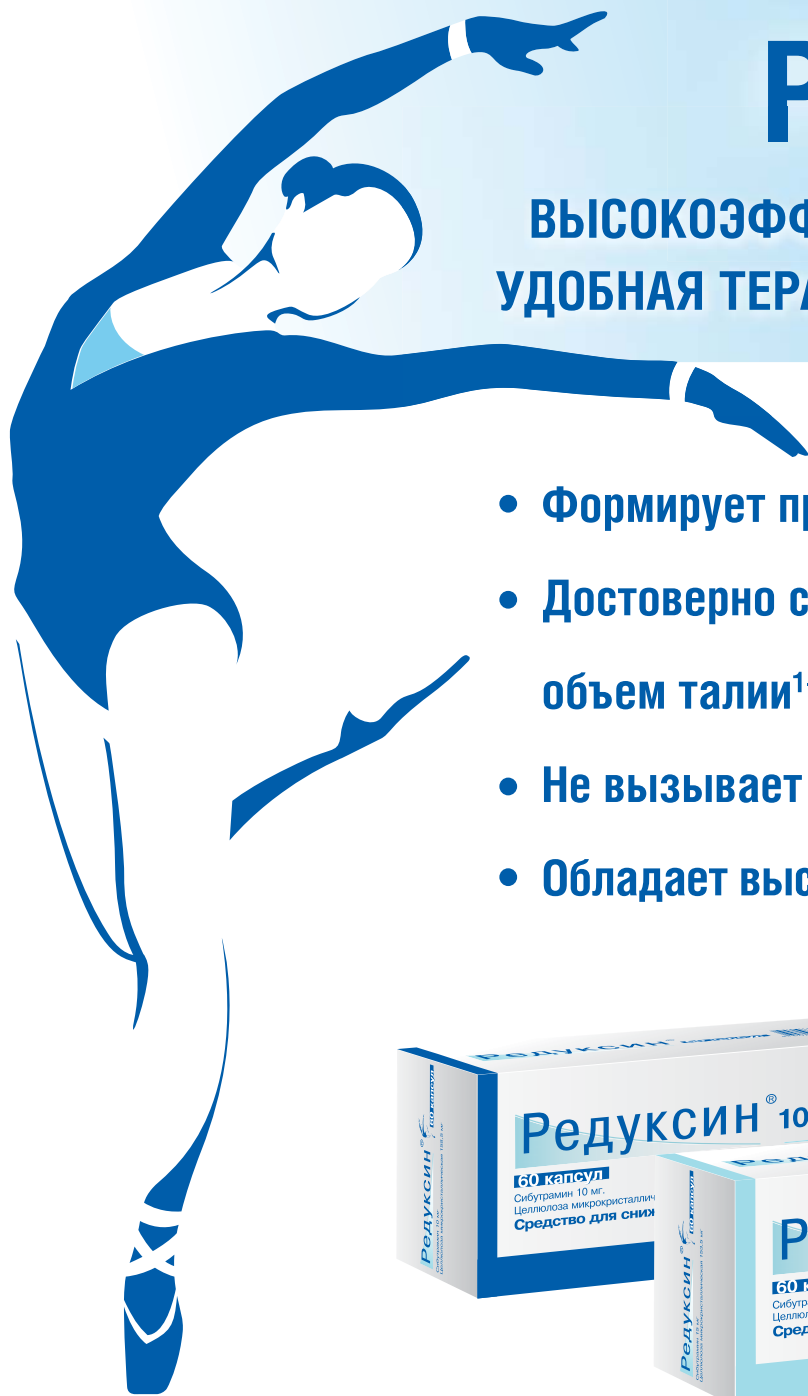
Аутизм и другие расстройства психического развития детей. В популяционном исследовании методом «случай – контроль» была выявлена ассоциация между ИР матери и частотой аутизма и других расстройств психического развития детей [54]. Это наблюдение требует дальнейших подтверждений.

Астма у детей. В недавнем метаанализе обсервационных исследований была показана взаимосвязь между ожирением матери и повышением риска астмы и бронхообструктивного синдрома у детей (ОР 1,35, 95% ДИ 1,08–1,68; 5 исследований); наличие астмы в анамнезе матери не влияло на эти показатели [55]. Возможные биологические механизмы могут активизировать провоспалительные и иммунологические факторы.

Тактика прегравидарной подготовки женщин с ожирением. Курация женщин с ожирением, планирующих беременность, должна проводиться с позиций мультидисциплинарного подхода, и команда специалистов должна включать терапевта, акушера-гинеколога, эндокринолога, диетолога, психотерапевта и, возможно, других специалистов. Перед зачатием пациентке с ожирением необходимо провести обследование для исключения эндокринных расстройств (гипотиреоза, синдрома поликистозных яичников, гиперкортицизма и др.). Помимо негативного влияния на репродуктивную функцию ожирение может приводить к кардиоваскулярным и цереброваскулярным заболеваниям, СД 2-го типа, синдрому апноэ сна, остеоартритам и некоторым видам рака. Поэтому обследование может включать и другие исследования.

Тактика прегравидарной подготовки женщин с ожирением должна включать:

- компенсацию/устранение эндокринных расстройств (если таковые имеются);
- улучшение чувствительности к инсулину (при диагностированных нарушениях углеводного обмена);



РЕДУКСИН®

ВЫСОКОЭФФЕКТИВНАЯ, БЕЗОПАСНАЯ И
УДОБНАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ВЕСА

- Формирует правильное пищевое поведение¹⁻⁵
- Достоверно снижает вес и уменьшает объем талии¹⁻⁵
- Не вызывает привыкания и синдрома отмены¹
- Обладает высоким профилем безопасности^{5,6,*}



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Редуксин®

Регистрационный номер: № ЛС -002110 от 29.02.2012; **МНН:** сибутрамин + целлюлоза микрокристаллическая; **Лекарственная форма:** капсулы 10 мг (сибутрамина гидрохлорида моногидрат 10 мг и целлюлоза микрокристаллическая 158,5 мг), капсулы 15 мг (сибутрамина гидрохлорида моногидрат - 15 мг и целлюлоза микрокристаллическая - 153,5 мг); **Показания к применению:** снижение массы тела при алиментарном ожирении с индексом массы тела (ИМТ) 30 кг/м² и более или с индексом массы тела 27 кг/м² и более при наличии сахарного диабета 2 типа и дислипидемии. **Противопоказания:** установленная повышенная чувствительность к сибутрамину или к другим компонентам препарата, наличие органических причин ожирения, нервная анорексия или нервная булимия, психические заболевания, синдром Жиль де ля Туретта (генерализованные тики), одновременный прием ингибиторов МАО или применение в течение 2-х недель до приема препарата Редуксин® и 2-х недель после окончания его приема других препаратов, действующих на центральную нервную систему, ингибирующих обратный захват серотонина, снотворных препаратов, содержащих триптофан, а также других препаратов центрального действия для снижения массы тела или для лечения психических расстройств; сердечно-сосудистые заболевания (в анамнезе и в настоящее время): ишемическая болезнь сердца; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, окклюзирующие заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения); неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление выше 145/90 мм рт.ст.), тиреотоксикоз, тяжелые нарушения функции печени и/или почек, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, феохромоцитомы, закрытоугольная глаукома, фармакологическая, наркотическая или алкогольная зависимость, беременность и период грудного вскармливания, возраст до 18 лет и старше 65 лет. **С осторожностью** при наличии: хронической недостаточности кровообращения, глаукоме, кроме закрытоугольной глаукомы, холелитиазе, артериальной гипертензии (контролируемой и в анамнезе), неврологических нарушениях, включая задержку умственного развития и судороги (в т.ч. в анамнезе), эпилепсии, нарушении функции печени и/или почек легкой и средней степени тяжести, моторных и вербальных тиках в анамнезе, склонности к кровоточивости, нарушению свертываемости крови, приеме препаратов, влияющих на гемостаз или функцию тромбоцитов. **Способ применения и дозы:** Редуксин® принимается внутрь 1 раз в сутки. Начальная доза 10 мг/сутки, при плохой переносимости возможен прием 5 мг/сут. Капсулы принимают утром. Если в течение 4-х недель приема снижение массы тела менее 2 кг, то доза увеличивается до 15 мг/сут. Лечение препаратом Редуксин® не должно продолжаться более 3 месяцев, если масса тела за это время снизилась менее, чем на 5 %. Лечение не следует продолжать, если масса тела пациента стала вновь увеличиваться на 3 кг и более. Длительность лечения не более 1 года. Лечение препаратом Редуксин® должно осуществляться в комплексе с диетой и физическими упражнениями под контролем врача, имеющего практический опыт лечения ожирения. **Побочное действие:** Чаще всего побочные эффекты возникают в первые 4 недели лечения. Их выраженность и частота с течением времени ослабевают и носят, в целом, незначительный и обратимый характер. Очень часто или часто возникает сухость во рту, бессонница, головная боль, головокружение, беспокойство, парестезии, а также изменение вкуса, тахикардия, ощущение сердцебиения, повышение артериального давления, вазодилатация, потеря аппетита и запор, тошнота и обострение геморроя, повышенное потоотделение.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению

¹ Аметов А.С. Эффективное лечение ожирения - путь борьбы с эпидемией Diabetes mellitus. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2013; 5 2. Журавлева М.В., Черных Т.М. Рациональная фармакотерапия ожирения: особенности применения препарата Редуксин®. Вестник семейной медицины. 2013; 4 3. Мельниченко Г.А., Ромацкова Т.И., Журавлева М.В. Всероссийская программа безопасного снижения веса «ПримаВера» - Итоги первого года проведения. Ожирение и метаболизм. 2014; 1 (38) 4. Нижишева Т.В. Этиология, патогенез, лечение ожирения. Практическая медицина. 2015; 1 (86) 5. Ромацкова Т.И. Основные принципы регуляции энергетического обмена. Consilium Medicum. 2014; 4 6. Ершова Е.В., Кошчилова Т.А., Галиева М.Д. Сибутрамин: мифы и реальность. Ожирение и метаболизм. 2014; 4 7. Инструкция по медицинскому применению РУ № ЛС 002110 от 29.02.12 * Обладает самой широкой собственной доказательной базой по безопасности применения среди всех сибутраминсодержащих лекарственных препаратов, зарегистрированных в РФ

- снижение массы тела;
- поддержку лютеиновой фазы препаратами прогестерона.

Снижение массы тела на этапе планирования беременности необходимо для оптимизации репродуктивной функции и улучшения исходов беременностей у женщин с ожирением [3, 56–60], хотя положительно сказывается и на общесоматическом здоровье. Достижение идеальной массы тела не всегда оказывается реальной целью лечения. Для восстановления регулярной менструальной функции и овуляции, а также для снижения рисков осложнений беременности в большинстве случаев достаточно снизить массу тела на 10–15% от исходной, или уменьшить ИМТ на 2–5 кг/м² от начальных параметров [61].

Первой рекомендацией при ожирении являются изменение образа питания, более подвижный образ жизни и модификация поведенческих реакций. Ни одна из диет не показала значимых преимуществ в эффективности снижения массы тела, поэтому главным является уменьшение объема потребляемой пищи и увеличение физических нагрузок [62]. Если в течение 3-х мес. на фоне изменения образа жизни не достигнуто снижение веса на 5% от исходной массы тела, инициируется медикаментозная терапия [1–3].

Современные руководства по лечению ожирения акцентируют: у пациентов с избыточной массой тела или ожирением, уже имеющих ассоциированные сопутствующие заболевания, медикаментозная терапия должна начинаться одновременно с модификацией образа жизни [62]. Дисфункцию яичников, бесплодие, гиперандрогению можно полноправно считать расстройствами, ассоциированными с ожирением. Таким образом, при ИМТ ≥ 25 кг/м² у женщины с нарушениями менструальной и/или репродуктивной функции оправданно назначение препаратов для снижения массы тела вместе с рекомендациями по изменению образа жизни. Практически все препараты для медикаментозного лечения ожирения не используются во время беременности и применяются только на этапе прегравидарной подготовки.

В Российской Федерации для долгосрочного применения с целью снижения массы тела одобрены орлистат (ингибитор липазы) и сибутрамин (ингибитор обратного захвата моноаминов) [63].

Рандомизированные исследования показали, что снижение массы тела на фоне приема орлистата было на 2% больше, чем на фоне приема плацебо [64]. Систематический обзор и метаанализ 45 исследований с вовлечением 7788 участников показали более выраженное снижение массы тела на фоне модификации образа жизни и применения орлистата в течение 12 мес. по сравнению с изменением образа жизни без приема препарата: среднее снижение массы тела составило 1,8 и 1,56 кг соответственно [64]. Так как препарат препятствует всасыванию жиров, фармакологический эффект зависит от наличия жиров в рационе питания. Пациентам, принимающим орлистат, рекомендуется диета с их низким содержанием для повышения эффективности лечения и минимизации побочных эффектов. Основные побочные эффекты включают стеаторею, метеоризм, императивные позывы на дефекацию.

В ходе рандомизированных исследований было отмечено, что на фоне применения сибутрамина масса тела снижается на 5% больше, чем на фоне приема плацебо. Комбинация приема сибутрамина с изменением стиля жизни показала наилучшие результаты по сравнению с монотерапией сибутрамином или изменениями

стиля жизни и питания – через 12 мес. лечения снижение массы тела составило 12,1 5,0, и 6,7 кг соответственно [65]. Побочные эффекты сибутрамина включают повышение артериального давления и тахикардию за счет адренергических свойств препарата, поэтому сибутрамин противопоказан при сердечно-сосудистых заболеваниях и стойкой артериальной гипертензии. К сожалению, назначение сибутрамина без учета противопоказаний в ходе крупного исследования SCOUT привело к увеличению числа нефатальных инфарктов миокарда и нефатальных инсультов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих сибутрамин [66], что вызвало сомнения в его безопасности. Тщательный пересмотр полученных данных позволил сделать заключение, что при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний препарат является эффективным и безопасным средством для снижения массы тела [67–69]. Предикторами повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний на фоне применения сибутрамина явились отсутствие снижения массы тела [68] и, наоборот, быстрое значительное снижение массы тела и АД у пациентов старше 55 лет [69].

Систематический обзор нескольких схем лечения ожирения – а именно сибутрамин 10 мг, сибутрамин 15 мг, орлистат 120 мг или римонабант 10 мг по сравнению с изменением образа жизни и/или плацебо – по результатам 94 исследований с участием 24 808 пациентов продемонстрировал, что сибутрамин 15 мг имеет наилучший фармакоэкономический профиль по сравнению с другими схемами лечения [70].

В Российской Федерации сибутрамин входит в состав препарата Редуксин, который дополнительно содержит микрокристаллическую целлюлозу. Эффективность и безопасность данного препарата были оценены в многоцентровых наблюдательных программах «Весна» и «ПримаВера», которые проходили на базе ведущих медицинских учреждений во всех регионах РФ [71–73]. В рамках программы «ПримаВера» было подтверждено положительное влияние Редуксина на динамику веса пациентов, зафиксировано отсутствие серьезных рисков проводимого лечения и серьезных нежелательных эффектов при назначении препарата с учетом противопоказаний [72, 73]. Всего в исследовании «ПримаВера» приняли участие 98 774 больных с ожирением.

Для того чтобы оценить эффективность Редуксина в снижении массы тела у женщин репродуктивного возраста, для анализа была выделена группа женщин в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст – 30,3 \pm 5,3 года), в которую вошли 2578 участниц. Было показано, что через 12 мес. лечения у 94% пациенток репродуктивного возраста масса тела снизилась более чем на 10% от исходной: у 41% пациенток – на 11–20%, у 53% – >20%. ИМТ нормализовался у 25,5% пациенток, а доля женщин с ИМТ ≥ 35 кг/м² снизилась с 40,3 до 2,5%. Объем талии пациенток уменьшился со 103 до 85 см, что говорит об уменьшении абдоминального ожирения. Побочные эффекты не отмечались в 95,3% случаев, что подчеркивает безопасность препарата при его правильном назначении. Таким образом, сочетание сибутрамина с микрокристаллической целлюлозой является эффективным и безопасным средством для снижения массы тела у пациенток репродуктивного возраста с ожирением.

Заключение. Ожирение у женщин репродуктивного возраста ассоциировано с рядом общесоматических и репродуктивных проблем, что приводит к снижению фертильности. Жировая ткань является местом периферического синтеза многих гормонов, а также активно участвует в работе сосудистой системы и формирова-

нии иммунного ответа, поэтому ее избыточное содержание сопровождается метаболическими, гормональными, сосудистыми и провоспалительными нарушениями. У женщин с ожирением по сравнению с женщинами с нормальной массой тела снижена как частота наступления спонтанных беременностей, так и эффективность лечения бесплодия различными методами (стимуляция овуляции, ВРТ). После наступления беременности у женщин с ожирением повышены риски врожденных аномалий плода, макросомии, мертворождения, гестационной гипертензии, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов и ряда других осложнений. Снижение массы тела положительно влияет на менструальную функцию, повышает вероятность зачатия и рождения здорового ребенка, уменьшает риск неблагоприятных исходов беременности. Приемлемым параметром снижения массы тела на этапе прегравидарной подготовки является 10% от исходной массы тела, особенно в случаях выраженного ожирения. Сибутрамин в сочетании с микрокристаллической целлюлозой является эффективным и безопасным препаратом для снижения массы тела у женщин репродуктивного возраста.

Литература

1. Морбидное ожирение / под ред. И.И. Дедова. М.: МИА, 2014. 605 с.
2. Ковалева Ю.В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функции // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 14. № 2. С. 43–51.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee opinion no. 549: obesity in pregnancy // *Obstet Gynecol.* 2013. Vol. 121. P. 213.
4. Owens L.A., O'Sullivan E.P., Kirwan B. et al. ATLANTIC DIP: the impact of obesity on pregnancy outcome in glucose-tolerant women // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. P. 577.
5. Ramsay J.E., Ferrell W.R., Crawford L. et al. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways // *J Clin Endocrinol Metab.* 2002. Vol. 87. P. 4231.
6. Marshall N.E., Guild C., Cheng Y.W. et al. Maternal superobesity and perinatal outcomes // *Am J Obstet Gynecol.* 2012. Vol. 206. P. 417.
7. Reynolds R.M., Allan K.M., Raja E.A. et al. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years // *BMJ.* 2013. Vol. 347. P. 4539.
8. Flegal K.M., Carroll M.D., Kit B.K., Ogden C.L. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010 // *JAMA.* 2012. Vol. 307. P. 491.
9. Ogden C.L., Carroll M.D., Kit B.K., Flegal K.M. Prevalence of obesity among adults: United States, 2011-2012 // *NCHS Data Brief.* 2013. Vol. 1.
10. Lu G.C., Rouse D.J., DuBard M. et al. The effect of the increasing prevalence of maternal obesity on perinatal morbidity // *Am J Obstet Gynecol.* 2001. Vol. 185. P. 845.
11. Glueck C.J., Wang P., Goldenberg N., Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin // *Hum Reprod.* 2002. Vol. 17. P. 2858.
12. Thatcher S.S., Jackson E.M. Pregnancy outcome in infertile patients with polycystic ovary syndrome who were treated with metformin // *Fertil Steril.* 2006. Vol. 85. P. 1002.
13. van der Steeg J.W., Steures P., Eijkemans M.J. et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women // *Hum Reprod.* 2008. Vol. 23. P. 324.
14. Maggard M.A., Yermilov I., Li Z. et al. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review // *JAMA.* 2008. Vol. 300. P. 2286.
15. Kort J.D., Winget C., Kim S.H., Lathi R.B. A retrospective cohort study to evaluate the impact of meaningful weight loss on fertility outcomes in an overweight population with infertility // *Fertil Steril.* 2014. Vol. 101. P. 1400.
16. Wang J.X., Davies M., Norman R.J. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study // *BMJ.* 2000. Vol. 321. P. 1320.
17. Crosignani P.G., Ragni G., Parazzini F. et al. Anthropometric indicators and response to gonadotropin for ovulation induction // *Hum Reprod.* 1994. Vol. 9. P. 420.
18. Souter I., Baltagi L.M., Kuleta D. et al. Women, weight, and fertility: the effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles // *Fertil Steril.* 2011. Vol. 95. P. 1042.
19. Hugues J.N. Impact of overweight on the outcome of ovarian stimulation // *Bull Acad Natl Med.* 2008. Vol. 192 (4) P. 661–670.
20. Rittenberg V., Seshadi S., Sunkara S.K. et al. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis // *Reprod Biomed Online.* 2011. Vol. 23. P. 421.
21. Jungheim E.S., Schon S.B., Schulte M.B. et al. IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: a systematic review and meta-analysis // *Hum Reprod.* 2013. Vol. 28. P. 2720.
22. Moran L., Tsagareli V., Norman R., Noakes M. Diet and IVF pilot study: short-term weight loss improves pregnancy rates in overweight/obese women undertaking IVF // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011. Vol. 51. P. 455.
23. Chavarro J.E., Ehrlich S., Colaci D.S. et al. Body mass index and short-term weight change in relation to treatment outcomes in women undergoing assisted reproduction // *Fertil Steril.* 2012. Vol. 98. P. 109.
24. Boots C., Stephenson M.D. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review // *Semin Reprod Med.* 2011. Vol. 29. P. 507.
25. Metwally M., Ong K.J., Ledger W.L., Li T.C. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence // *Fertil Steril.* 2008. Vol. 90. P. 714.
26. Bellver J., Melo M.A., Bosch E. et al. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium // *Fertil Steril.* 2007. Vol. 88. P. 446.
27. Jauniaux E., Farquharson R.G., Christiansen O.B., Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage // *Hum Reprod.* 2006. Vol. 21. P. 2216.
28. Robinson H.E., O'Connell C.M., Joseph K.S., McLeod N.L. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity // *Obstet Gynecol.* 2005. Vol. 106. P. 1357.
29. Ehrenberg H.M., Dierker L., Milluzzi C., Mercer B.M. Prevalence of maternal obesity in an urban center // *Am J Obstet Gynecol.* 2002. Vol. 187. P. 1189.
30. Chu S.Y., Callaghan W.M., Kim S.Y. et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. P. 2070.
31. Al-Azemi M., Omu F.E., Omu A.E. The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome // *Arch Gynecol Obstet.* 2004. Vol. 270. P. 205–210.
32. Glazer N.L., Hendrickson A.F., Schellenbaum G.D., Mueller B.A. Weight change and the risk of gestational diabetes in obese women // *Epidemiology.* 2004. Vol. 15. P. 733.
33. Rudra C.B., Sorensen T.K., Leisenring W.M. et al. Weight characteristics and height in relation to risk of gestational diabetes mellitus // *Am J Epidemiol.* 2007. Vol. 165. P. 302.
34. Hedderson M.M., Williams M.A., Holt V.L. et al. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus // *Am J Obstet Gynecol.* 2008. Vol. 198. P. 409.
35. Ehrlich S.F., Hedderson M.M., Feng J. et al. Change in body mass index between pregnancies and the risk of gestational diabetes in a second pregnancy // *Obstet Gynecol.* 2011. Vol. 117. P. 1323.
36. O'Brien T.E., Ray J.G., Chan W.S. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview // *Epidemiology.* 2003. Vol. 14. P. 368.
37. Gaillard R., Steegers E.A., Hofman A., Jaddoe V.W. Associations of maternal obesity with blood pressure and the risks of gestational hypertensive disorders // *The Generation R Study. J Hypertens.* 2011. Vol. 29. P. 937.
38. Stuebe A.M., Landon M.B., Lai Y. et al. Maternal BMI, glucose tolerance, and adverse pregnancy outcomes // *Am J Obstet Gynecol.* 2012. Vol. 207. P. 62.
39. McDonald S.D., Han Z., Mulla S. et al. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses // *BMJ.* 2010. Vol. 341. P. 3428.
40. Cnattingius S., Villamor E., Johansson S. et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery // *JAMA.* 2013. Vol. 309. P. 2362.
41. Faucher M.A., Hastings-Tolsma M., Song J.J. et al. Gestational weight gain and preterm birth in obese women: a systematic review and meta-analysis // *BJOG.* 2016. Vol. 123. P. 199.
42. Denison F.C., Price J., Graham C. et al. Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term // *BJOG.* 2008. Vol. 115. P. 720.
43. Halloran D.R., Cheng Y.W., Wall T.C. et al. Effect of maternal weight on postterm delivery // *J Perinatol.* 2012. Vol. 32. P. 85.
44. Reddy U.M., Branum A.M., Klebanoff M.A. Relationship of maternal body mass index and height to twinning // *Obstet Gynecol.* 2005. Vol. 105. P. 593.
45. Rasmussen S.A., Chu S.Y., Kim S.Y. et al. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis // *Am J Obstet Gynecol.* 2008. Vol. 198. P. 611.
46. Stothard K.J., Tennant P.W., Bell R., Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis // *JAMA.* 2009. Vol. 301. P. 636.
47. Gilboa S.M., Correa A., Botto L.D. et al. Association between prepregnancy body mass index and congenital heart defects // *Am J Obstet Gynecol.* 2010. Vol. 202. P. 51.
48. Cai G.J., Sun X.X., Zhang L., Hong Q. Association between maternal body mass index and congenital heart defects in offspring: a systematic review // *Am J Obstet Gynecol.* 2014. Vol. 211. P. 91.
49. Werler M.M., Louik C., Shapiro S., Mitchell A.A. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects // *JAMA.* 1996. Vol. 275. P. 1089.
50. Aagaard-Tillery K.M., Flint Porter T., Malone F.D. et al. Influence of maternal BMI on genetic sonography in the FaSTER trial // *Prenat Diagn.* 2010. Vol. 30. P. 14.
51. Biggio J.R. Jr, Chapman V., Neely C. et al. Fetal anomalies in obese women: the contribution of diabetes // *Obstet Gynecol.* 2010. Vol. 115. P. 290.

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

Роль самоконтроля в лечении сахарного диабета

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

Профессор А.В. Древаль, к.м.н. Ю.А. Редькин

Для цитирования. Древаль А.В., Редькин Ю.А. Роль самоконтроля в лечении сахарного диабета // РМЖ. 2016. № 1. С. 38–40.

Эффективность и безопасность сахароснижающей терапии могут быть обеспечены лишь при самостоятельном мониторинговании (самоконтроле) уровня глюкозы в крови (СМГК) глюкометром. Только самоконтроль гликемии позволит поддерживать ее на таком близком к норме уровне, который обеспечивает снижение частоты развития хронических осложнений сахарного диабета (СД) и минимум гипогликемий [1].

При этом следует иметь в виду, что СМГК является средством текущего, оперативного контроля СД больным в домашних условиях, а метод оценки гликозилированного гемоглобина А1с позволяет врачу оценить долгосрочный (2-3-месячный) эффект усилий больного.

Успех применения СМГК определяется степенью обученности больного самоконтролю, а также его мотивированностью. Очень важно, чтобы больной был готов выполнять рекомендации врача, стремился достичь требуемый уровень гликемии, своевременно измерять и корректировать уровень сахара в крови. Необходимо, чтобы больной регистрировал результаты лечения в дневнике, причем не только для себя, но и для того, чтобы вместе с врачом их периодически анализировать. Расширенная информация в дневнике, в т. ч. о характере питания (по крайней мере учет углеводов при приеме пищи), физической активности, симптомах улучшает адаптацию к выбранному режиму лечения [2].

Врач должен принимать в расчет и финансовые возможности больного: такой метод исследования, как применение глюкометра и тест-полосок может быть доступен (частично или в полном объеме) не всем категориям больных по экономическим причинам. Должны приниматься во внимание и возможности системы здравоохранения. Среди больных диабетом бесплатно обеспечиваются тест-полосками обычно дети, беременные и женщины, планирующие беременность, а также больные СД 1-го типа, склонные к частым гипогликемиям. Больные, получающие тест-полоски бесплатно, должны быть достаточно мотивированы к их использованию и пройти обучение СМГК.

Очевидна мотивированность больного, приобретающего глюкометр и тест-полоски за свой счет. Его остается лишь обеспечить достаточным объемом знаний. Вместе с тем показано, что у больных, которые получают тест-полоски бесплатно, СД компенсирован лучше – возможно, потому, что они в меньшей степени экономят тест-полоски [6].

Поскольку в России практически все больные с впервые выявленным СД госпитализируются, то в стационаре должно быть достаточно времени уделено обучению больного самоконтролю гликемии. Непременным условием такого обучения должно быть наличие у больного глюкометра с тест-полосками.

Больной, находящийся на гибком режиме лечения инсулином (интенсифицированная инсулинотерапия, режим частых инъекций), должен уметь самостоятельно

изменять дозу короткого инсулина в зависимости от уровня гликемии перед едой, количества углеводов в предстоящем приеме пищи, физической активности, острых заболеваний и т. п. В течение нескольких недель стационарного лечения всему этому обучить невозможно; достаточно на первом этапе научить рассчитывать дозу инсулина в зависимости от уровня гликемии и количества углеводов в предстоящем приеме пищи и определить чувствительность к инсулину в разное время суток, чтобы у больного были индивидуальные коэффициенты расчета дозы инсулина.

Следует заметить, что назначаемое до сих пор в стационаре так называемое исследование гликемического профиля (исследование в условиях клинической лаборатории гликемии перед каждым приемом пищи и перед сном, результаты которого врач получает на следующий день в лучшем случае) 1 или более раз в неделю малоприспособлено для подбора интенсифицированной инсулинотерапии, т. к. не соответствует современному требованию получения оперативной информации об уровне гликемии перед каждой инъекцией инсулина. Оно может быть оставлено для больных СД 2-го типа, которые не обеспечены средствами самоконтроля гликемии и которым подбирают терапию пероральными сахароснижающими препаратами (ПСП) в комбинации с базальным инсулином или без него. А больной СД, который в стационаре осуществляет самоконтроль гликемии, должен быть освобожден от регулярного исследования гликемического профиля. В этом случае определение гликемического профиля можно оставить только для контроля качества мониторингования гликемии глюкометром и/или больным диабетом, которые одновременно будут выполнять две эти манипуляции (самоконтроль + лабораторное исследование) [5].

Существенную помощь в обучении самоконтролю должны оказывать амбулаторные «Школы больного диабетом» или медицинские сестры в поликлинике, специально обученные практике инсулинотерапии. Больным с впервые диагностированным СД 1-го типа требуется 10–12 ч, чтобы приобрести достаточные навыки инсулинотерапии. Полученные навыки нужно в последующем регулярно контролировать каждые несколько месяцев.

Частота и время исследования глюкозы крови определяются в зависимости от клинических обстоятельств и цели контроля гликемии. Некоторые ориентиры можно получить из международных диабетологических рекомендаций по текущему СМГК (табл. 1) [4].

Если целями лечения являются поддержание гликемии на уровне, близком к норме, и при этом предотвращение гипогликемии и чрезмерных колебаний уровня сахара в крови, то большинство больных СД 1-го типа, например, должны определять уровень глюкозы 4–8 раз в день, таким образом оценивая необходимую дозу болюса инсулина перед приемом пищи и эффективность действия пролонгированного препарата инсулина.

Больным СД 2-го типа, которые получают ПСП без базального инсулина или с ним, самоконтроль также полезен, но может проводиться реже, т. к. на этой стадии болезни у них еще в достаточной степени сохранены механизмы саморегуляции гликемии. Главными целями СМГК и в этом случае являются поддержание уровня гликемии максимально близким к норме и предотвращение гипогликемии, особенно скрытой, что способствует профилактике осложнений СД. Также у них оценивается эффективность базисной инсулинотерапии по уровню гликемии натощак. Когда больному СД 2-го типа назначается режим частых инъекций инсулина коротким/простым инсулином, то СМГК проводится у них с той же частотой, что и при СД 1-го типа.

Большинству больных, находящихся на режиме множественных инъекций инсулина, необходимо настойчиво рекомендовать исследовать уровень гликемии перед каждой инъекцией короткого/простого инсулина и перед сном, т. е. обычно до 4 раз в день, с дополнительным исследованием уровня гликемии после еды и в ночное время, чтобы быть уверенным в безопасности и эффективности подобранного режима. Интенсифицированная инсулинотерапия, назначаемая без самоконтроля уровня гликемии, с целью максимального приближения его к норме, равносильна брешущему полету летчика с завязанными глазами в горной местности – он врежется в скалу, а у больного объясзательно разовьется тяжелая гипогликемия [3].

Женщины, планирующие беременность, а также во время беременности должны еще чаще проводить самоконтроль – до 6–8 раз в день, чтобы как можно тщательнее поддерживать уровень гликемии в области целевых значений.

Несмотря на относительную простоту СМГК, при получении информации возможны ошибки, такие как: недостаточное количество крови для исследования, грязные или влажные руки при заборе крови, некорректная калибровка глюкометра.

Иногда больные жалуются на несовпадение результатов исследования глюкометром и результатов, полученных в лаборатории, в один и тот же день или даже момент исследования. Следует обратить внимание больного на то, что глюкометр является бытовым прибором, и точность определения им уровня глюкозы ниже, чем при применении лабораторного оборудования. Но при этом расхождение не должно превышать 10–15%. В противном случае точность работы глюкометра должна быть проверена. Должна быть проверена и точность определения уровня глюкозы в лаборатории, т. к. там могут использоваться реактивы с истекшим сроком годности.



XII МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ЭНДОКРИНОЛОГОВ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СТОЛИЦЫ-2016 24–26 МАРТА 2016 ГОДА

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе XII Московского городского съезда эндокринологов «Эндокринология столицы – 2016», который состоится 24–26 марта 2016 г. в здании Правительства Москвы (Новый Арбат, 36).

Мероприятие проводится под патронатом:
Департамента здравоохранения города Москвы
Московской ассоциации эндокринологов

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

В мероприятиях XI Московского городского съезда эндокринологов (26–28 марта 2015 г.) участвовало более 1300 специалистов из разных регионов России и стран ближнего и дальнего зарубежья. В выставочной экспозиции Съезда были представлены 42 компании. Информационную поддержку оказывали 18 изданий и электронных средств информации. В 2016 году планируется расширение состава участников, которые уже сейчас проявляют большой интерес к Съезду и его тематике.

В работе Съезда предполагается участие более 1500 профельных медицинских специалистов.

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

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

Организатор мероприятия:
Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

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

Посещение заседаний Съезда по пригласительным билетам.
Ждем Вас и желаем успешной работы!

Координаторы проекта:
Иванова Евгения

ООО Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
Адрес: 127055, Москва, ул. Сушевская, д. 25, стр. 1
Тел./факс: (495) 797-65-95 (многоканальный), (499) 750-07-27, 750-07-47
E-mail: ivanova@imfd.ru, ek@imfd.ru
Сайт: www.imfd.ru



Таблица 1. Рекомендуемая частота СМГК в зависимости от типа диабета, лечения и показателей гликемии

Тип диабета	Тип сахароснижающей терапии	Частота проведения самоконтроля гликемии	
		Гликемия в пределах целевых значений	Гликемия вне целевых значений
СД 1-го типа, СД 2-го типа на интенсивной инсулинотерапии	Многokrатные инъекции инсулина в день / помпа	Минимум 3 р./день	3–4 р./день
СД 2-го типа	Пероральные ССП+1 инъекция инсулина в день	≥ 1 р./день + гликемический профиль 1 р./нед.	≥ 2 р./день + гликемический профиль ≥ 1 р./нед.
	Только пероральные ССП		
	Только 1 инъекция инсулина в день		

Некоторые больные СД неверно указывают результаты исследования гликемии глюкометром, например, для того, чтобы не расстраивать лечащего врача результатами лечения или, наоборот, привлечь к себе повышенное внимание. Хотя это психологические проблемы, но их тоже следует учитывать врачу при общении с пациентом и хотя бы периодически считать результаты исследования непосредственно с прибора. Вместе с тем такая возможность не всегда имеется, т. к. в некоторых случаях фирмы-производители не поставляют необходимый для этого программный продукт, и, кроме того, практикующий врач нередко не может использовать компьютерную программу по техническим причинам.

Для успешной реализации СМГК, направленного на улучшение компенсации углеводного обмена, необходимо, чтобы больной:

- анализировал результаты исследования уровня гликемии с диабетологом (врачом);
- в соответствии с уровнем гликемии адекватно модифицировал схему лечения инсулином;
- получал необходимую психологическую и техническую поддержку;
- мониторировал уровень гликемии так часто, как было рекомендовано;
- считывал и сообщал результаты исследования уровня сахара в крови правильно.

Все вышеуказанное требует существенных усилий по поддержанию уровня знаний больного, его мотивации и сотрудничества [7]. Кроме того, врач должен 1 раз в 4 месяца исследовать уровень гликозилированного гемоглобина А1с.

Международная организация по стандартизации (ISO 2013) рекомендует: более 95% результатов определения глюкозы крови с помощью глюкометра должны быть в пределах ±0,8 ммоль/л для уровня глюкозы крови <5,6 ммоль/л и ±15% – для уровня глюкозы крови ≥5,6 ммоль/л. Это означает, что, например, при уровне глюкозы в плазме крови 8 ммоль/л любой глюкометр будет считаться точным, если покажет результат от 6,8 до 9,2 ммоль/л. Конечно, большинство современных глюкометров имеют более высокую точность определения глюкозы крови. Но нежелательно сравнивать точность глюкометров разных фирм-производителей при их использовании в домашних условиях – сделать это может только лаборатория, имеющая сертификат на проведение таких исследований.

Для успешного самоконтроля необходимо учитывать дополнительные факторы, которые могут повлиять на его точность [9]:

- Уровень гематокрита. Так как его показатели у разных людей варьируют, концентрация глюкозы в цельной крови также может быть разной. Концентрация глюкозы в плазме является более постоянной, чем в цельной крови, и не зависит от уровня гематокрита. Именно

поэтому большинство современных глюкометров калиброваны по уровню глюкозы в плазме крови.

- Условия окружающей среды (температура, влажность) также могут оказывать влияние на точность определения уровня глюкозы в крови. Необходимо учитывать, что высокая (или низкая) температура воздуха, высокая влажность могут влиять на скорость химической реакции на тест-полосках.

- Место взятия крови. Большинство современных глюкометров приспособлены для работы с кровью, взятой из пальца.

- Недостаточное количество крови, нанесенное на тест-полоску, может приводить к неправильной работе прибора при измерении уровня глюкозы в крови. Чтобы исключить этот фактор, необходимо четко соблюдать инструкции по нанесению крови на тест-полоску («большая капля»), использовать приборы с капиллярным принципом работы тест-полоски (когда тест-полоска сама «всасывает» необходимое для анализа количество крови).

- Неправильное хранение тест-полосок и использование тест-полосок с истекшим сроком годности могут существенно повлиять на точность определения уровня глюкозы в крови. Флакон для тест-полосок обеспечивает сухую среду для их хранения. Нельзя оставлять флакон открытым в течение длительного времени или хранить тест-полоски вне оригинальной упаковки, т. к. это может привести к их повреждению. Тест-полоски не должны подвергаться воздействию прямых солнечных лучей [8].

Литература

1. Self-Monitoring of blood glucose Clinical practice recommendation 1990–1991. Amer. diabetes assoc // *Diabetes Care*. 1991. Vol. 14 (2). P. 57–62.
2. Standards of Medical Care in Diabetes 2014. American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37 (1). P. 14–80.
3. Joslin diabetes manual / Joslin diabetes center. Krall L.P., Beaser R.S. (eds.) 12th ed. Philadelphia; London: Lea and Febiger, 1989. Vol. XXXI. P. 406.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (изд-е 7-е). М., 2015.
5. Древал А.В. Сахарный диабет. Фармакологический справочник + стандарты диагностики и лечения. М.: Эксмо, 2012.
6. Древал А.В. Лечение сахарного диабета и сопутствующих заболеваний. Настольная книга диабетолога. М.: Эксмо, 2010.
7. Древал А.В. Как поставить точный диагноз. Учебное пособие. Ключ к врачебной интуиции. М.: Эксмо, 2011.
8. Древал А.В. Полный справочник для тех, у кого диабет. М.: Эксмо, 2013.
9. Редькин Ю.А. Эффективность самоконтроля при сахарном диабете // РМЖ. Эндоболемизм (специальный выпуск). 2015. С. 24–27.

Хотите помочь Вашим пациентам сделать правильный выбор?

OneTouch Select® —

глюкометр №1 в рекомендациях пациентов на инсулинотерапии¹



Просто

- Меню на русском языке
- Пошаговая инструкция и сообщения об ошибках на русском языке



Удобно

- Тест-полоски OneTouch Select® в одном коде «25»
- Отметки «до» и «после» еды
- Средние значения за 7, 14, 30 дней



Точно

- Стабильно точные результаты
- Использование глюкозоспецифичного фермента
- Точность измерения доказана 7-летним клиническим исследованием²

Бесплатная горячая линия LifeScan в России:
8-800-200-83-53 www.lifescan.ru

ONETOUCH®

Навстречу жизни с каждым прикосновением

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Реклама. ¹Наиболее рекомендуемый среди марок популярных в России глюкометров, независимое исследование по результатам ответов 310 пациентов на инсулинотерапии, проведенное на территории РФ компанией ООО «Индекс» в марте 2015 г. ²Оценка клинической эффективности системы OneTouch Select®, проводимой в 2 клинических центрах с марта 2008 г. по июнь 2014 г. с использованием 12 180 образцов капиллярной крови пациентов с сахарным диабетом и 118 различных серий тест-полосок, показала стабильную точность результатов и соответствие критериям ISO 2003. Рег. уд. ФСЗ 2008/00019 от 12.04.2012. Товар сертифицирован. Для медицинских специалистов. © 2015 LifeScan Russia, a division of Johnson & Johnson LLC. AW 106 378A.

Значение нарушений сна при сахарном диабете

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

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

Для цитирования. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Губкина В.А. Значение нарушений сна при сахарном диабете // PMЖ. 2016. № 1. С. 42–46.

Сахарный диабет (СД) 2-го типа является социально значимым заболеванием, т. к. увеличивает риск инвалидизации и смертности. В связи с этим большое значение приобретает профилактика СД 2-го типа и его осложнений. В целях профилактики СД 2-го типа большое значение имеет своевременное выявление факторов риска его возникновения. Наиболее известные из них – ожирение, старение и гиподинамия. В последние годы были получены убедительные свидетельства, что сон является еще одним фактором, оказывающим влияние на углеводный обмен. Отмечается высокая распространенность СД 2-го типа и связанных с ним нарушений обмена среди больных с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС). И наоборот, по нашим данным, у больных СД 2-го типа относительный риск остановки дыхания во сне был повышен в 3,4 (1,6–6,9) раза. После стратификации по индексу массы тела (ИМТ) у больных СОАС с нормальным ИМТ, но имеющих СД 2-го типа, сохранялся повышенный в 2,7 (1,3–5,2) раза риск. Кроме того, достоверное повышение риска остановки дыхания во сне в 2,3 (0,78–5,7) раза по сравнению с пациентами с нормогликемией отмечено у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) [1].

В настоящее время выделяют три фактора, связанных с нарушением сна и ведущих к изменению метаболизма и повышению риска СД 2-го типа:

- депривация сна;
- изменение циркадных ритмов;
- нарушение дыхания во сне.

Депривация сна

У современного взрослого человека средняя продолжительность сна составляет 6,8 ч, столетие назад она равнялась 9 ч. Менее 6 ч в сутки спят 30% взрослого населения [2]. Депривация сна повышает аппетит, в этом случае увеличивается потребность в сладкой, соленой пище и пище с высоким содержанием крахмала, возможно, за счет повышения секреции гормона грелина (на 28%) [3]. Увеличивается риск ожирения и развития СД 2-го типа (в 2 раза – при продолжительности ночного сна <5 ч) [4]. Основными механизмами, посредством которых депривация сна негативно влияет на метаболизм, являются: нарушения ритма секреции гормонов, повышение активности симпатической нервной системы, обострение системного воспаления.

Изменение циркадных ритмов

Циркадные ритмы – это внутренние часы организма, которые определяют периоды сна и бодрствования. Различные физиологические процессы в организме подвержены циркадным колебаниям. Изменение естественных циркадных ритмов ведет к нарушению метаболизма. Повсеместно увеличивается количество людей, работающих в ночные смены. По данным Бюро трудовой статистики США, 8,6 млн человек заняты на сменной работе [5]. Изменение циркадных ритмов из-за сменной работы или резкой смены часовых поясов ассоциирова-

но с ожирением, СД 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Относительный риск ишемической болезни сердца у работающих в ночные смены увеличивается в 2,8 раза.

Нарушение дыхания во сне

К нарушениям дыхания во сне относятся: СОАС, синдром центрального апноэ сна (ЦАС), синдром ожирения, гиповентиляция. СОАС является наиболее распространенной формой нарушения дыхания во сне. Средняя и тяжелая степень СОАС встречаются у 10–17% мужчин и 3–9% женщин в возрасте от 30 до 70 лет [6]. СОАС – это повторяющиеся эпизоды нарушения легочной вентиляции во время сна вследствие коллапса глоточного отдела дыхательных путей. Коллапсы характеризуются уменьшением или полным прекращением движения воздушного потока, несмотря на инспираторные усилия. Вследствие апноэ и гипопноэ насыщение артериальной крови кислородом снижается, в то время как напряжение в крови диоксида углерода повышается. СОАС нарушает физиологическую архитектуру сна, у больных регистрируются значительное сокращение продолжительности стадий глубокого сна и частые неполные циклические пробуждения (реакция активации), обусловленные нарушениями дыхания. Популяционные исследования свидетельствуют, что у 15–40% лиц, страдающих СОАС, впоследствии развивается СД [7, 8]. Что касается людей, которые уже страдают СД, то распространенность СОАС по данным 4 исследований, включающих в общей сложности 1300 пациентов с СД 2-го типа, составляет от 53,9 до 86% [9–12].

Высокая распространенность (86%) была отмечена в исследовании Foster et al. среди больных СД (в субисследовании Look AHEAD) [10]. Несмотря на то что в настоящее время до конца не ясно, является ли СОАС не-



Рис. 1. Потенциальный механизм связи обструктивного апноэ сна и нарушения углеводного обмена [14]

посредственной причиной возникновения СД 2-го типа, есть данные, что при увеличении степени тяжести СОАС растет относительный риск возникновения СД 2-го типа и ухудшения гликемического контроля при уже имеющемся СД 2-го типа [13].

СОАС может способствовать развитию и прогрессированию инсулинорезистентности, а также дисфункции β -клеток поджелудочной железы посредством двух механизмов: прерывистой гипоксии и/или фрагментации сна, которые реализуются через множество промежуточных путей (рис. 1).

Фрагментация сна, возникающая вследствие микропробуждений, которые возникают из-за повторяющихся эпизодов остановки дыхания, является наиболее распространенным следствием СОАС. При этом общая продолжительность сна, как правило, не нарушается. Фрагментация сна может способствовать повышению активности симпатической нервной системы и появлению дневной сонливости, являющейся характерным клиническим признаком СОАС [15]. Кроме того, она может служить одним из факторов риска развития ожирения через воздействие на метаболизм и воспаление, а также, вероятно, способствовать развитию инсулинорезистентности у значительного числа этих больных. Вследствие фрагментации сна нарушается его структура, уменьшается фаза медленного сна, которая считается восстановительной, что также ведет к неблагоприятным последствиям. В одном из исследований у здоровых молодых взрослых проводили селективное подавление фазы медленного сна без влияния на его продолжительность и гипоксию. В результате вмешательства были отмечены существенное снижение чувствительности к инсулину и НТГ [16]. Результаты недавно проведенного исследования на животных, которых подвергали искусственной фрагментации сна, подтвердили снижение чувствительности к инсулину клеток висцеральной жировой ткани. Фрагментация сна способствует снижению чувствительности к инсулину, вероятно, через увеличение количества и инфильтрации макрофагов в висцеральной жировой ткани наряду с увеличением активности NOX2 (никотинамидадениндинуклеотидфосфат NADPH – оксидаза 2), которые являются маркерами повышенного окислительного стресса [17].

Другой очень важной патофизиологической особенностью СОАС является прерывистая гипоксия, возникающая вследствие расстройства дыхания во сне. Периоды десатурации и ресатурации приводят к прерывистой гипоксии тканей с последующей реоксигенацией, физиологические последствия которой несколько отличаются от последствий хронической гипоксии. Повторяющиеся снижение и увеличение сатурации способствуют образованию химически активного кислорода и азота, которые повышают окислительный стресс и могут активировать окислительно-восстановительные клеточные сигнальные пути, имеющие большое значение в процессах воспаления [18–22].

Последние работы, проведенные на здоровых добровольцах, свидетельствуют, что фрагментация сна и прерывистая гипоксия вызывают снижение чувствительности к инсулину и ухудшают толерантность к глюкозе, а также способствуют увеличению индекса HOMA, являющегося маркером инсулинорезистентности [23, 24]. Кроме того, исследования на животных показывают, что прерывистая гипоксия во время бодрствования (т. е. не сопровождающаяся пробуждениями или другими нарушениями сна) также приводит к снижению чувствительности к инсулину [25].

Как один из факторов, влияющих на взаимосвязь СОАС и инсулинорезистентности, можно рассматри-

вать неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) – широко распространенное заболевание, характеризующееся наличием чрезмерных жировых отложений в гепатоцитах. Хроническая интермиттирующая гипоксия, индуцированная СОАС, в результате окислительного стресса и усиленной аккумуляции гликогена может приводить к структурному повреждению печени с последующим развитием ее фиброза и воспаления [26, 27]. Эти изменения, вероятно, не зависят от ожирения, т. к. они выявляются среди пациентов с СОАС, как страдающих ожирением, так и без избыточного веса [28]. Кроме того, существует независимая ассоциация между тяжестью ночной гипоксемии и стеатозом, которая усугубляется ожирением.

Симпатическая нервная система играет одну из центральных ролей в регулировании обмена глюкозы и жиров [29]. Повышение ее активности является еще одним потенциальным механизмом влияния хронической прерывистой гипоксии на инсулинорезистентность. Вследствие увеличения выброса катехоламинов происходит уменьшение периферического влияния инсулина на поглощение глюкозы, и, соответственно, увеличивается инсулинорезистентность. СОАС ведет к увеличению активности симпатической нервной системы не только во время сна, но и после пробуждения. Считается, что это является основным результатом ночной гипоксии [30]. При этом повторяющиеся после каждого эпизода обструкции дыхания пробуждения, вероятно, усугубляют этот эффект.

Помимо активации симпатической нервной системы ухудшение чувствительности к инсулину и увеличение мобилизации глюкозы являются следствием дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси. Гипоксия и фрагментация сна могут привести к активации ГГН-оси и чрезмерному и/или аномальному характеру повышения уровня кортизола [31] с потенциально отрицательным влиянием на чувствительность к инсулину и его секрецию.

Кроме того, у больных с СОАС, как правило, отмечаются более высокие уровни маркеров системного воспаления [32, 33], а также повышенная активация моноцитов и лимфоцитов. Эти эффекты, как считается, в значительной степени обусловлены последствиями прерывистой гипоксии, но активация симпатической нервной системы, вероятно, также играет свою роль.

У больных с СОАС уровень лептина, как правило, выше [34], а адипонектина – ниже в сравнении со здоровыми людьми. Вместе с тем имеющиеся данные противоречивы, и до конца не ясно, насколько выражена связь с ожирением и приводит ли лечение СОАС к нормализации этих показателей.

Итак, фрагментация сна и хроническая прерывистая гипоксия ведут к повышению активности симпатической нервной системы, в результате чего возникают изменения в ГГН-оси, увеличивается окислительный стресс, а также активируются пути воспаления. Это, в свою очередь, может привести к развитию инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток поджелудочной железы.

Потенциальные патогенетические механизмы влияния СД 2-го типа на риск развития СОАС

Среди потенциальных механизмов причинно-следственной связи, в результате которых СД может привести к развитию СОАС, могут рассматриваться:

- изменение вентиляционного контроля;
- увеличение окислительного стресса.

Некоторые исследования показали, что инсулинорезистентность ассоциируется со сниженным вентиля-

ционным ответом на гиперкапнию и гипоксию и его нормализацию на фоне лечения инсулином. При этом остается неясным, может ли данный фактор служить причиной возникновения апноэ и гипопноэ.

Таким образом, взаимосвязь СОАС и нарушения углеводного обмена могут обуславливать различные патогенетические механизмы, при этом предполагается, что существует двунаправленная взаимосвязь между СОАС и СД 2-го типа. У больных СД 2-го типа и с нарушением метаболизма глюкозы отмечается более высокая распространенность СОАС, чем в основной популяции, что частично может объясняться имеющимся ожирением. В ходе исследования SHN было выявлено, что у лиц с СД 2-го типа чаще выявлялись расстройства дыхания во сне и более тяжелая гипоксия [35].

Кроме того, существует связь между СОАС, дневной сонливостью и ССЗ. Нарушение обмена и функции симпатической нервной системы при одном заболевании может влиять на развитие и прогрессирование другого. Поскольку основной причиной смертности при СД и СОАС являются сердечно-сосудистые осложнения, два заболевания, синергически дополняя друг друга, могут ускорить гибель больного. Следовательно, для эффективного лечения необходимо помнить о симптоматике СОАС у больных СД [36].

Около 50–60% пациентов с СОАС могут иметь артериальную гипертензию, с особенно высокими показателями АД в утреннее время, причем повышение давления у них часто резистентно к гипотензивной терапии. Коррекция имеющихся нарушений дыхания во сне часто рассматривается в качестве потенциальной терапевтической мишени для первичной или вторичной профилактики ССЗ. Это особенно актуально при сочетании нарушений дыхания во сне (НДС) и СД 2-го типа, который сам по себе способствует значительному повышению риска ССЗ. Показано, что до 93% женщин и 82% мужчин с СОАС не имеют установленного диагноза «нарушение дыхания во сне». В России этот показатель неизвестен [36], поэтому у больных с высоким риском ССЗ следует активно выявлять НДС и учитывать возможный вклад СОАС в развитие сердечно-сосудистой патологии. Специальные опросники и характерные клинические особенности могут помочь в выявлении лиц с повышенной вероятностью СОАС. Для подтверждения диагноза НДС проводят специальное обследование в стационаре или используют портативные диагностические аппараты.

Доступные методы лечения СОАС включают снижение веса при ожирении, уменьшение потребления алкоголя, использование CPAP-терапии (Continuous Positive Airway Pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях) и подбор специальных стоматологических кап.

Синдром ожирения и гиповентиляции (СОГ)

Ожирение является основным фактором развития синдрома гиповентиляции сна [37–39] – состояния, при котором ожирение сочетается с нарушением дыхания, что приводит к повышению давления углекислого газа в крови в дневное время выше нормальных значений (более 45 мм рт. ст. в артериальной крови).

Распространенность СОГ в общей популяции не оценивалась, однако имеются данные о ее уровне в некоторых странах. Так, в США, где очень высок процент лиц с ожирением, распространенность СОГ составляет 3,7 на 1000 человек [40]. Среди лиц, обратившихся в клинику для диагностики НДС, 10–20% имеют СОГ, а среди направляемых на полисомнографию – 20–30% [41, 42]. При этом у многих людей, имеющих симптомы

СОГ, диагноз не устанавливается. Около трети всех людей с морбидным ожирением (ИМТ >40 кг/м²) имеют повышенный уровень углекислого газа в крови [43].

Ожирение нарушает функцию органов дыхания посредством нескольких механизмов:

- повышается общая потребность организма в кислороде (при ожирении потребление кислорода в покое на 25% больше нормы);
- отложение жира вокруг ребер увеличивает их массу и снижает податливость стенок грудной клетки;
- отложение жира в средостении ограничивает подвижность легких;
- отложение жира в брюшной полости вызывает дисфункцию диафрагмы (возникает диспропорция между длиной мышечных волокон и их напряжением вследствие их перерастяжения), что ограничивает экскурсию диафрагмы.

При ожирении уменьшаются легочные объемы: резервный объем выдоха и функциональная резервная емкость, необходимые для поддержания проходимости дистальных дыхательных путей. При снижении резервного объема выдоха ниже объема закрытия происходят коллапс альвеол и развитие микроателектазов. Следовательно, имеют место как рестрикция (уменьшение легочных объемов), так и обструкция (сужение дистальных отделов дыхательных путей). Увеличение кровенаполнения сосудов легких ведет к снижению эластичности легочной ткани. Для преодоления ригидности грудной клетки и сопротивления дыхательных путей затрачивается дополнительная энергия, развиваются утомление и слабость дыхательной мускулатуры, дисбаланс между требованиями к дыхательной мускулатуре и ее производительностью, что приводит к одышке.

Гипоксия и гиперкапния регистрируются примерно в 30% случаев при ожирении, и степень тяжести их прямо пропорциональна ИМТ, что является следствием нарушения вентиляционно-перфузионных соотношений. При наличии микроателектазов и повышенного кровенаполнения легких часть снабжаемых кровью альвеол не вентилируется. Оттекающая от них кровь бедна кислородом, но богата углекислым газом. Кроме того, при ожирении формируется частое и поверхностное дыхание, что увеличивает долю вентиляции мертвого пространства трахеи и бронхов, где не происходит газообмена. Развивается альвеолярная гиповентиляция с гиперкапнией, проявляющаяся одышкой. Одышка при нагрузке – очень частый симптом, который наблюдается у 80% больных ожирением. Из механизмов ожирения, связанных с нарушенной вентиляционной функцией легких, одышку вызывают повышенная работа дыхания, утомление дыхательной мускулатуры, высокая продукция углекислого газа, гипоксемия [44].

При ожирении нарушен обмен лептина – гормона, секретируемого жировыми клетками. Рецепторы лептина расположены в гипоталамусе. Его основной функцией считается метаболическая регуляция массы тела. Лептин угнетает аппетит, повышает расход энергии, посылает сигнал насыщения и участвует в регуляции дыхания. Считается, что лептин отвечает за адекватный вентиляционный стимул в ответ на повышенную работу дыхания при ожирении, а при его дефиците формируется альвеолярная гиповентиляция. Во многих случаях при этом уровень лептина высокий, что позволяет говорить о резистентности к лептину [45].

Механизмы, лежащие в основе сердечно-сосудистого риска у пациентов с СОГ, могут включать системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию и повышение тонуса симпатической нервной системы [43].

Budweiser S. et al. [46] установили, что С-реактивный белок, системный биомаркер воспаления, коррелирует с плохой выживаемостью пациентов. Пациенты с умеренно выраженным СОГ имели более высокий уровень высокоспецифичного С-реактивного белка, сниженный уровень адипонектина по сравнению с таковыми в соответствующей по возрасту группе лиц без гиперкапнии. Кроме того, пациенты с СОГ имели повышенные инсулинорезистентность, уровень гликированного гемоглобина, нуждались в более частом применении сахароснижающих препаратов. При СОГ чаще, чем в контрольной группе у лиц с ожирением без гиперкапнии, развивается эндотелиальная дисфункция, являющаяся предвестником (предиктором) раннего возникновения атеросклероза и сердечно-сосудистых событий [47]. Кроме того, снижение уровней гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 при апноэ сна содействует формированию эндотелиальной дисфункции [35, 48].

СОГ сопровождается более низким качеством жизни, дополнительными расходами на здравоохранение. Пациенты с СОГ чаще госпитализируются, в т. ч. в отделения интенсивной терапии, у них часто выявляются другие хронические заболевания: бронхиальная астма (18–24%), сердечная недостаточность (21–32%), СД 2-го типа (30–32%). Без специального лечения апноэ сна 23% пациентов с СОГ умирают в течение 18 мес. после установления диагноза, 46% – в течение 50 мес. Своевременно начатое лечение снижает необходимость в госпитализации и материальные затраты [43].

Центральное апноэ

Причиной нарушения дыхания во сне у пациентов с СД 2-го типа может быть и центральное апноэ. Главное отличие центрального апноэ в том, что остановки дыхания вызваны нарушениями в работе дыхательного центра головного мозга. Мозг «забывает» передавать импульсы дыхательным мышцам, возникают остановки дыхания длительностью более 10 с. Гиповентиляция в этом случае вызвана заболеванием головного мозга. Мозг не может передать диафрагме сигнал сократиться в объеме и произвести вдох. Больные с центральным гиповентиляционным синдромом (ЦГС) не реагируют на изменение концентрации кислорода и углекислого газа в крови, т. к. сенсоры в кровеносных сосудах области шеи и головного мозга не отправляют корректные импульсы стволу головного мозга, который, в свою очередь, не реагирует и не стимулирует дыхание несмотря на острую необходимость. Больной с ЦГС не осознает, что его дыхание недостаточно, поверхностно и неэффективно. В результате организм недополучает кислород и не освобождается от углекислого газа. О ЦГС речь идет в том случае, если гиповентиляция не вызвана никаким другим заболеванием головного мозга, мускулов или нарушением обмена веществ, если не выявлен никакой другой генетический синдром, а также если была доказана мутация гена RHOX2B [35].

Врожденный ЦГС является очень редким заболеванием. В США он встречается в 1 случае на 200 тыс. новорожденных. Массовое тестирование показало, что мутации гена RHOX2B – не столь редкое явление, как считалось ранее. Пока статистические данные, скорее всего, занижены. По данным международных исследователей, около 1000 детей во всем мире имеют мутации гена RHOX2B. После описания синдрома клинический исход у детей с этим видом патологии заметно изменился. Смертность связана в основном с осложнениями, возникающими при длительной принудительной вентиляции легких или зависящими от степени вовлече-

ния кишечника при болезни Гиршпрунга либо от опухоли нервного гребня [49].

В доступной литературе нет данных о распространенности центрального апноэ сна у больных СД, хотя связь между ними доказана.

Центральное апноэ сна при СД также характеризуется повторяющимися эпизодами апноэ во время сна в результате временной приостановки вентиляционных усилий. В этом случае апноэ возникает как результат нарушения процессов вентиляции, связанных с метаболической системой управления, в частности как неадекватная реакция на повышение парциального давления углекислого газа (pCO_2) [35]. Примером являются эпизоды центрального апноэ, возникающие при переходе от бодрствования ко сну, когда pCO_2 бодрствования может быть ниже его уровня во время сна и, следовательно, недостаточным для стимуляции вентиляционных усилий (дыхание Чейна – Стокса, периодическое дыхание и идиопатическое центральное апноэ сна) [45]. Другая причина – нарушения механизмов контроля pCO_2 (гиперкапническая дыхательная недостаточность и наркотически индуцированные центральные апноэ). Независимо от причины частые пробуждения во время сна при центральном апноэ ведут к регулярному недосыпанию и сонливости в дневное время. Дыхание Чейна – Стокса достаточно часто наблюдается у больных с застойной сердечной недостаточностью [45].

При СД возникновение центрального апноэ может быть объяснено вегетативной дисфункцией, которая, в свою очередь, ведет к увеличению чувствительности центральных хеморецепторов к гиперкапнии и предрасполагает к возникновению периодического дыхания и центрального апноэ сна. Действительно, у больных СД с автономной нейропатией отмечаются более высокая степень распространенности апноэ сна, более выраженная тяжесть дыхательных нарушений, большая продолжительность эпизодов нарушения дыхания во сне и более значительная десатурация в сравнении с больными СД без вегетативной нейропатии [45]. Вторым потенциальным механизмом, обуславливающим повышение риска развития апноэ сна у больных СД, является хроническая гипергликемия, усиливающая окислительный стресс, который вызывает структурные повреждения нервов и дисфункцию вегетативной нервной системы.

Диагноз центрального апноэ сна может быть установлен только в результате проведения полного полисомнографического исследования.

Лечение центрального апноэ сна должно быть направлено на терапию основной причины его возникновения. Лечение дыхания Чейна – Стокса проводится как с помощью искусственной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением (CPAP-терапия), так и путем применения адаптивной следящей вентиляции (ASV). Больным с идиопатическим центральным апноэ сна и периодическим дыханием помогает лечение кислородом или ацетазоламидом. Апноэ сна смешанного генеза в ряде случаев успешно устраняется при длительной CPAP-терапии. Гиперкапническая дыхательная недостаточность, как правило, требует инвазивной ночной вентиляции. Таким образом, всегда требуется уточнение генеза нарушений дыхания во сне для оптимизации лечения.

Заключение

В настоящее время существует необходимость в разработке единого междисциплинарного подхода к своевременной диагностике и лечению нарушений сна у пациентов с предиабетом и СД 2-го типа на основе серьезной доказательной базы клинических исследова-

ний, что позволит улучшить качество оказания помощи пациентам с нарушениями углеводного обмена.

Эндокринологи, терапевты и специалисты по медицине сна должны знать о связи между нарушениями углеводного обмена, ожирением и апноэ сна. Организаторы здравоохранения и население также должны быть осведомлены об апноэ сна как значительном финансовом и социальном бремени. Для больных СД необходим скрининг на нарушение сна и выявление симптомов апноэ сна: храпа, остановок дыхания во сне, избыточной дневной сонливости. При выявлении нарушений должно быть назначено лечение, которое доказанно снижает риск сердечно-сосудистой патологии и улучшает качество жизни.

Нарушения дыхания во сне, особенно САОС, – повод для исследования углеводного обмена. Пациенты с САОС должны регулярно обследоваться в целях выявления метаболических нарушений и факторов сердечно-сосудистого риска. У пациентов с СД и/или метаболическим синдромом необходимо уточнять сведения о продолжительности сна, его особенностях и при наличии нарушений выявлять причину.

Литература

1. Древаль А.В., Мисникова И.В., Губкина В.А., Агальцов М.В., Федорова С.И. Оценка распространенности нарушений дыхания во сне у лиц с различными нарушениями углеводного обмена // Сахарный диабет. 2012. № 4. С. 4–8.
2. National Center for Health Statistics. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2005.
3. Spiegel K., Tasali E., Penev P., Van Cauter E. Ann Intern Med. 2004 Dec 7. Vol. 141(11). P. 846–850.
4. Yaggi H.K., Araujo A.B., McKinlay J.B. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006 Mar. Vol. 29(3). P. 657–661.
5. U.S. Department of Labor. Washington, DC, USA: Bureau of Labor Statistics. 2005.
6. Peppard P.E., Young T., Barnett J.H., Palta M., Hagen E.W., Hla K.M. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults // Am J Epidemiol. 2013. Vol. 177(9). 1006–1014.
7. Pamidi S., Tasali E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: is there a link? // Front Neurol. 2012. Vol. 3. P. 126.
8. Meslier N., Gagnadoux F., Giraud P., Person C., Ouksef H., Urban T., Racineux J.L. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnea syndrome // Eur Respir J. 2003. Vol. 22(1). 156–160.
9. Resnick H.E., Redline S., Shahar E. et al. Sleep Heart Health Study. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. Diabetes Care. 2003. Vol. 26. 702–709.
10. Foster G.D., Sanders M.H., Millman R. et al. Sleep AHEAD Research Group. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. 1017–1019.
11. Aronsohn R.S., Whitmore H., Van Cauter E., Tasali E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes // Am J Respir Crit Care Med. 2010. Vol. 181. 507–513.
12. Lam D.C., Lui M.M., Lam J.C., Ong L.H., Lam K.S., Ip M.S. Prevalence and recognition of obstructive sleep apnea in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus // Chest. 2010. Vol. 138. P. 1101–1107.
13. 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 (ESADA) study // Chest. 2014. Vol. 146(4). 982–990.
14. Preethi Rajan, Harly Greenberg. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes mellitus // Nature and Science of Sleep. 2015. Vol. 7. P. 113–125.
15. Broussard J.L., Ehrmann D.A., Van Cauter E., Tasali E., Brady M.J. Impaired insulin signaling in human adipocytes after experimental sleep restriction: a randomized, crossover study // Ann Intern Med. 2012. Vol. 157(8). P. 549–557.
16. Tasali E., Leproult R., Ehrmann D.A. et al. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2008. Vol. 105. P. 1044–1049.
17. Khalyfa A., Wang Y., Zhang S.X., Qiao Z., Abdelkarim A., Gozal D. Sleep fragmentation in mice induces nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2-dependent mobilization, proliferation, and differentiation of adipocyte progenitors in visceral white adipose tissue // Sleep. 2014. Vol. 37(5). P. 999–1009.
18. Arnaud C., Poulain L., Lvy P., Dematteis M. Inflammation contributes to the atherogenic role of intermittent hypoxia in apolipoprotein-E knock out mice // Atherosclerosis. 2011. Vol. 219(2). P. 425–431.
19. Drager L.F., Yao Q., Hernandez K.L. et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis via activation of adipose angiopoietin-like 4 // Am J Respir Crit Care Med. 2013. Vol. 188(2). P. 240–248.
20. Htoo A.K., Greenberg H., Tongia S. et al. Activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation // Sleep Breath. 2006. Vol. 10(1). P. 43–50.
21. Lavie L. Intermittent hypoxia: the culprit of oxidative stress, vascular inflammation and dyslipidemia in obstructive sleep apnea // Expert Rev Respir Med. 2008. Vol. 2(1). P. 75–84.
22. Savransky V., Nanayakkara A., Li J. et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis // Am J Respir Crit Care Med. 2007. Vol. 175(12). P. 1290–1297.
23. Stamatakis K., Punjabi N.M. Effects of experimental sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects // Sleep. 2007. Vol. 30. P. 139–140.
24. Louis M., Punjabi N.M., Acute effects of intermittent hypoxia on glucose metabolism in normal subjects // Sleep. 2007. Vol. 30. P. 209–210.
25. Iiyori N., Alonso L.C. Li J. et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. Vol. 175. P. 851–857.
26. Drager L.F., Li J., Reinke C., Bevans-Fonti S., Jun J.C., Polotsky V.Y. Intermittent hypoxia exacerbates metabolic effects of diet-induced obesity // Obesity (Silver Spring). 2011. Vol. 19(11). P. 2167–2174.
27. Rosa D.P., Martinez D., Picada J.N., Semedo J.G., Marroni N.P. Hepatic oxidative stress in an animal model of sleep apnoea: effects of different duration of exposure // Comp Hepatol. 2011. Vol. 10(1). P. 1.
28. Savransky V., Nanayakkara A., Vivero A. et al. Chronic intermittent hypoxia predisposes to liver injury // Hepatology. 2007. Vol. 45(4). P. 1007–1013.
29. Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism // Diabetologia. 2000. Vol. 43. P. 533–549.
30. Xie A., Skatrud J.B., Puleo D.S. et al. Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans // J. Appl. Physiol. 2001. Vol. 91. P. 1555–1562.
31. Follenius M., Brandenberger G., Badesapt J.J. et al. Nocturnal cortisol release in relation to sleep structure // Sleep. 1992. Vol. 15. P. 21–27.
32. Vgontzas A.N., Papanicolaou D.A., Bixler E.O. et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hyper. Cytokines // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 1151.
33. Alberti A., Sarchielli P., Gallinella E. et al. Plasma cytokine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a preliminary study // J. Sleep Res. 2003. Vol. 12. P. 305–311.
34. Tatsumi K., Kasahara Y., Kurosu K. et al. Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome // Chest. 2005. Vol. 127. P. 716–721.
35. Central Hypoventilation Syndrome – Patient and Carer Information Booklet – edited by the EUCHS Consortium – 1st edition. 2012. P. 7.
36. Кузнецов Д.И. Сахарный диабет и синдром обструктивного апноэ во сне // Consilium medicum // 2013. Т. 15. № 4. С. 23–28.
37. Arnaud C., Poulain L., Lvy P., Dematteis M. Inflammation contributes to the atherogenic role of intermittent hypoxia in apolipoprotein-E knock out mice // Atherosclerosis. 2011. Vol. 219(2). P. 425–431.
38. Broussard J.L., Ehrmann D.A., Van Cauter E., Tasali E., Brady M.J. Impaired insulin signaling in human adipocytes after experimental sleep restriction: a randomized, crossover study // Ann Intern Med. 2012. Vol. 157(8). P. 549–557.
39. Drager L.F., Li J., Reinke C., Bevans-Fonti S., Jun J.C., Polotsky V.Y. Intermittent hypoxia exacerbates metabolic effects of diet-induced obesity // Obesity (Silver Spring). 2011. Vol. 19(11). P. 2167–2174.
40. Mokhlesi B., Saager L., Kaw R.Q. Should we routinely screen for hypercapnia in sleep apnea patients before elective noncardiac surgery? // Cleve. Clin. J. Med. 2010. Vol. 77. P. 60–61.
41. Resta O., Foschino-Barbaro M.P., Bonifitto P. et al. Prevalence and mechanisms of diurnal hypercapnia in a sample of morbidly obese subjects with obstructive sleep apnoea // Respir. Med. 2000. Vol. 94. P. 240–246.
42. Trakada G.P., Steiropoulos P., Nena E. et al. Prevalence and clinical characteristics of obesity hypoventilation syndrome among individuals reporting sleep-related breathing symptoms in Northern Greece // Sleep Breath. 2010. Vol. 14. P. 381–386.
43. Mokhlesi B., Tulaimat A. Recent advances in obesity hypoventilation syndrome // Chest. 2007. Vol. 132(4). P. 1322–1336. doi:10.1378/chest.07-0027. PMID 17934118.
44. Яшина Л.А., Ищук С.Г. Избыточная масса тела, ожирение и патология легких: взгляд пульмонолога // Здоровья Украины. 2011. Тематический номер. С. 14–15.
45. Фадеева М.И., Савельева Л.В., Фадеев В.В. Синдром обструктивного апноэ сна в практике врача-эндокринолога // Ожирение и метаболизм. 2010. № 1. С. 3–10.
46. Budweiser S., Riedl S.G., Jorres R.A. et al. Mortality and prognostic factors in patients with obesity-hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation // J. Intern. Med. 2007. Vol. 261. P. 375–383.
47. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance // Circulation. 2007. Vol. 115. P. 1285–1295.
48. Berg G., Delaive K., Manfreda J. et al. The use of health-care resources in obesity-hypoventilation syndrome // Chest. 2001. Vol. 120. P. 377–383.
49. Raghvendra, Tyagi S., Yadav P., Saxena S. et al. Clinical aspects of congenital central hypoventilation syndrome // International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research // 2010. Vol. 4(1). P. 50.

Диабетическая полинейропатия: вопросы патогенеза и возможности лечения

к.м.н. А.В. Садырин, д.м.н. М.И. Карпова, М.В. Долганов

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Для цитирования. Садырин А.В., Карпова М.И., Долганов М.В. Диабетическая полинейропатия: вопросы патогенеза и возможности лечения // РМЖ. 2016. № 1. С. 47–50.

При сахарном диабете (СД) наиболее часто поражаются глаза, почки и все отделы периферической нервной системы (ПНС). СД является ведущей причиной полинейропатии, обуславливая примерно 1/3 всех ее случаев [3].

Диабетическая полинейропатия (ДПН) – это субклиническое или имеющее клинические признаки поражение ПНС у больных СД. Диабетическим можно считать лишь тот тип повреждения ПНС, при котором исключены другие причины развития полинейропатии, например, токсическое (алкогольное) поражение, другие заболевания эндокринной системы (гипотиреоз). ДПН составляет 30% всех полинейропатий, значительно снижает качество жизни пациентов и является одним из основных факторов риска развития язвенных дефектов стоп у больных СД. От 40 до 70% всех нетравматических ампутаций происходит у больных СД [4].

По данным большинства исследований, у каждого второго больного СД имеются симптомы полинейропатии [4, 7]. В свою очередь электронейромиографические признаки поражения периферических нервов удается выявить у 9 больных из 10.

Поражение ПНС у больных СД активно изучается уже не одно десятилетие. Так, исследование почти 5000 больных СД, проведенное J. Pirart (1978), показало, что на момент дебюта заболевания полинейропатия встречалась у 7,5%. В качестве критериев поражения периферических нервов выступали снижение рефлексов и нарушение вибрационной чувствительности. Через 25 лет наблюдения признаки полинейропатии наблюдались у каждого второго больного [20]. P.J. Dyck et al. (1997), используя сочетание клинических симптомов, опросники для выявления чувствительных нарушений и исследование вариабельности сердечного ритма, обнаружили признаки полинейропатии у 54% больных СД 1-го типа и у 45% – СД 2-го типа [13].

Длительность заболевания СД является ведущим фактором риска развития поражения периферических нервов, почти у 5% больных симптомы полинейропатии встречаются в дебюте заболевания. Дополнительными и вместе с тем менее значимыми факторами риска являются возраст, курение, уровень триглицеридов и наличие артериальной гипертензии [12, 31]. В последние годы отмечается наличие и некоторых генетических стигм (активность супероксиддисмутазы и альдозоредуктазы), способствующих более раннему развитию полинейропатии [12, 31].

Схема 1. Классификация диабетической нейропатии (ДН) [4, 7]

I. Субклиническая (бессимптомная):

- электродиагностическое тестирование нерва;
- тестирование чувствительности;
- вегетативные тесты.

II. Клиническая:

1. Диффузная.
2. Дистальная симметричная нейропатия:
 - с преимущественным поражением чувствительных нервов (сенсорная форма ДН);
 - с преимущественным поражением двигательных нервов (моторная форма ДН);
 - с комбинированным поражением (сенсомоторная форма ДН).
3. Автономная:
 - сердечно-сосудистой системы: безболевого инфаркт миокарда, ортостатическая гипотензия, снижение вариабельности ритма сердца, тахикардия покоя, нарушение ритма сердца;
 - желудочно-кишечного тракта: атония желудка, диабетическая энтеропатия (ночная и постпрандиальная диарея), мальабсорбция;
 - мочевого пузыря: нейрогенный мочевой пузырь;
 - половой системы: эректильная дисфункция, ретроградная эякуляция;
 - других органов и систем: нарушение зрачкового рефлекса, нарушение потоотделения, отсутствие симптомов гипогликемии.

III. Локальные:

- мононейропатии (верхних или нижних конечностей);
- множественные мононейропатии;
- плексопатии;
- радикулопатии;
- туннельные синдромы (в строгом смысле это не нейропатии, т. к. клинические признаки обусловлены сдавлением, возможно, неизмененного нерва).

Патогенез

Принято считать, что в основе развития острых и асимметрично протекающих форм моно/полинейропатии лежат иммунные факторы (по некоторым данным, антитела к инсулину перекрестно связывают фактор роста нервов, что ведет к атрофии нервных волокон) и, возможно, ишемическое повреждение, а в основе развития хронических, симметричных форм – метаболические нарушения и микроангиопатия.

Согласно метаболической теории патогенеза нейропатии, ведущим фактором поражения нервной ткани при СД является гипергликемия, которая приводит к значительным патологическим изменениям в метаболизме нервных клеток. Избыток глюкозы, который не может метаболизироваться за счет гексокиназы, подвергается превращению в сорбитол, а затем во фруктозу. Таким образом, глюкоза ферментируется по полиоловому пути посредством фермента альдозоредуктазы. Именно с повышением содержания сорбитола в телах нейронов, шванновских клетках, эндотелии и нервных отростках связывают основное повреждающее воздействие хронической гипергликемии. Сорбитол, являясь шестиатом-

ным спиртом, накапливается в клетке и вызывает нарушение осмотического гомеостаза с последующим ее повреждением [14, 29]. Кроме того, интрацеллюлярная гипергликемия снижает активность сорбитолдегидрогеназы. Клиническое применение эта теория находит в использовании ингибиторов альдозоредуктазы, которые показали свою эффективность в лечении ДПН [16].

Гипергликемия вместе с тем усиливает процессы неферментативного и ферментативного гликирования структурных белков нервного волокна (миелина и тубулина), скорость которого многократно возрастает в присутствии фруктозы. В результате образуются конечные продукты гликирования белков, которые доказанно ухудшают метаболизм нейрона, аксональный транспорт, проведение нервного импульса, регенеративные способности шванновских клеток и стимулируют синтез провоспалительных цитокинов [7, 14].

Метаболизм нейрона в условиях гипергликемии характеризуется также низким синтезом полиненасыщенных жирных кислот, дефицит которых пагубно воздействует на кровоток по *vasa nervorum*, уменьшает синтез простаноидов и нарушает внутриклеточный кальциевый гомеостаз [15].

Микроангиопатический компонент, как правило, присоединяется позднее и оказывает несколько меньшее патологическое воздействие. Тщательный контроль гликемии в дебюте СД позволяет отсрочить клиническую манифестацию полинейропатии почти на 2 года [33]. Также показано, что уже имеющееся поражение периферических нервов может быть приостановлено и даже подвергнуться обратному развитию при тщательном контроле гликемии. Вместе с тем этот эффект больше выражен при СД 1-го типа и в некоторых случаях может не наблюдаться у пациентов с СД 2-го типа. Это, скорее всего, свидетельствует в пользу более весомого сосудистого повреждающего фактора у последних.

Согласно сосудистой теории причиной нейропатии при СД является поражение мелких сосудов. Диабетическая микроангиопатия характеризуется микротромбозами и окклюзиями капиллярного русла, приводящими к ишемии и последующей дегенерации нервных волокон. Значимым фактором выступает эндотелиальная дисфункция, являющаяся следствием сразу нескольких повреждающих воздействий. Прежде всего это вышеупомянутое метаболическое повреждение эндотелия вследствие воздействия избытков сорбитола и фруктозы, а также угнетения антиоксидантной глутатионовой системы из-за нехватки никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ), который в большом количестве расходуется в полиоловом цикле. Вместе с тем конечные продукты гликирования белков индуцируют выделение провоспалительных цитокинов, обладающих известным повреждающим воздействием на эндотелиальные клетки [22].

Гипергликемия прямым и опосредованным через эндотелиальную дисфункцию способами приводит к сдвигам в коагуляционном гомеостазе, увеличивая прокоагулянтную активность плазмы [4]. Нарушение кровотока по *vasa nervorum* приводит к ишемии и гипоксии, в условиях которых увеличивается активность бета-2 подтипа протеинкиназы C, обладающей токсичным воздействием на аксональный транспорт и цитоскелет, что в итоге приводит к дистальной аксонопатии [4, 7, 22, 25].

Патоморфологическим субстратом ДН являются истончение миелинизированных волокон, диффузные или локальные демиелинизированные участки, дегенерация аксонов, уменьшение просвета *vasa nervorum* и утолщение базальной мембраны капилляров [23].

Лечение

Для всех больных клинически значимым мероприятием является коррекция модифицируемых факторов риска: табакокурения, дислипидемии, артериальной гипертензии.

1. Коррекция уровня глюкозы крови. Хроническая гипергликемия вызывает каскад метаболических реакций, который приводит к повреждению практически всех отделов ПНС. Поэтому контроль гликемии представляется самым эффективным мероприятием, которое замедляет прогрессирование нейропатии и оттягивает ее дебют. Взаимосвязь между уровнем глюкозы в крови и степенью поражения нервных волокон неоднократно подтверждалась в крупных мультицентровых исследованиях.

У пациентов на ранних стадиях СД интенсивный контроль гликемии значимо замедляет прогрессирование нейропатии [30]. Также полезным представляется долговременный контроль гликемии на ранних стадиях СД (так называемая «метаболическая память») (DCCT Research Group, 1993) [12]. В исследовании United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) было показано, что поддержание гликемии на уровне <6 ммоль/л уменьшает риск развития полинейропатии спустя 15 лет на 40% в сравнении с больными, поддерживающими уровень гликемии <15 ммоль/л [31]. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), включавшее в исследование больных СД 1-го типа, показало, что на фоне более интенсивной инсулинотерапии спустя 6 лет микроангиопатические осложнения и полинейропатия встречались на 60% реже, чем при традиционном режиме применения инсулина [12].

Снижение уровня гликемии достоверно уменьшает субъективные симптомы нейропатии, нормализует вегетативную функцию и улучшает нейрофизиологические характеристики пораженных нервов [30, 31, 36]. Есть данные, что снижение уровня сахара в крови до близких к эугликемии значений уменьшает болевой синдром, однако не во всех исследованиях прослеживается эта связь [29].

Наилучшим показателем, на который следует ориентироваться при лечении СД, является уровень гликозилированного гемоглобина Hb_{A1c}, который должен быть <7% [3].

2. Патогенетическая терапия ДН включает применение тиоктовой кислоты и витаминов группы В.

Изменение метаболизма при СД характеризуется повышенным уровнем образования свободных радикалов при угнетении естественных антиоксидантных систем. Единственным препаратом с антиоксидантными свойствами с подтвержденной эффективностью в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях и метаанализе (уровень доказательности А) является альфа-липовая (тиоктовая) кислота [10, 15, 19]. Механизм ее действия основан на инактивации свободных радикалов, что уменьшает окислительный стресс. Кроме того, тиоктовая кислота предупреждает ингибирование NO-синтазы, благодаря чему препятствует ухудшению кровотока по *vasa nervorum*, профилируя таким образом ишемическое повреждение нервных волокон. Подавляющее большинство крупных исследований продемонстрировали эффективность тиоктовой кислоты в дозировках 600–1800 мг/сут при приеме в течение 4–6 мес., однако терапевтический эффект наблюдался и по прошествии 3 нед. [4, 10]. Положительный эффект от применения альфа-липоевой кислоты заключался в уменьшении субъективных признаков нейропатии (парестезии, боли, симптомы вегетативной дисфункции), улучшении вибрационной чувствительности и электрофизиологических характеристик нервных волокон. Тиоктовую кислоту назначают по 600 мг/сут в/в или внутрь курсами по 2–3 мес. с дальнейшими перерывами по 3 мес. Рациональной также представляется следующая схема: в/в инфузии 600 мг/сут в течение 1 мес. с дальнейшим переходом на пер-оральный прием в той же дозировке в течение 1–2 мес.

В некоторых исследованиях показано, что почти каждый пятый больной СД 1-го типа имеет дефицит тиамина [17]. Стоит отметить, что сниженный уровень нейротропных витаминов (V_1 , V_6 , V_{12}) делает нервные волокна более уязвимыми к метаболическому и ишемическому повреждению [5, 6, 28].

Витамин V_1 (тиамин) улучшает синаптическую передачу, снижает интенсивность и замедляет темп дегенерации нервных волокон при поражениях различной природы. Показано специфическое воздействие при ДН, заключающееся в замедлении процессов неферментативного гликирования белков [6, 27, 28]. Кроме того, тиамин нивелирует негативное влияние конечных продуктов гликирования на механизмы аксонального транспорта.

V_6 (пиридоксин) метаболизируется до пиридоксальфосфата, который является кофактором для ферментов, регулирующих белковый и жировой обмен. Также известна его роль в синтезе многих нейромедиаторов (норадреналина, серотонина, дофамина, ГАМК). Особо стоит отметить свойство пиридоксальфосфата способствовать процессам усвоения глюкозы нейронами и глиальными клетками [6, 32].

V_{12} (цианокобаламин) регулирует процессы кроветворения, кроме того, витамин V_{12} способствует мелинизации нервных волокон, уменьшает болевые ощущения, связанные с поражением ПНС, стимулирует нуклеиновый обмен через активацию фолиевой кислоты [5, 6, 32].

Очевидно, что в повседневной клинической практике применение каждого из данных витаминов в отдельной лекарственной форме нецелесообразно ввиду снижения приверженности лечению.

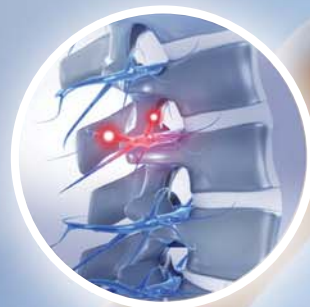
Оптимальным сочетанием витаминов группы В является препарат Мильгамма, представляющий собой комплекс, включающий 100 мг тиамина, 1000 мкг цианокобаламина, 100 мг пиридоксина и 20 мг лидокаина. За годы применения Мильгамма зарекомендовала себя как безопасный препарат, что подтверждается отсутствием значимых побочных эффектов при проведении исследований [5, 18, 26]. Н. Stracke H. et al. (2008) продемонстрировали терапевтическую эффективность Мильгаммы в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании и выявили увеличение скорости проведения импульсов по малоберцовому нерву [27]. Наличие в составе Мильгаммы лидокаина делает обоснованным назначение препарата в качестве стартовой терапии при ДН с умеренным и выраженным болевым синдромом.

Мильгамма выпускается в растворе для в/м введения объемом 2 мл, что является неоспоримым преимуществом, т. к. инъекции препарата переносятся пациентами легче. В то же время и пероральные формы витаминов группы В на сегодняшний день становятся все более востребованными в повседневной клинической практике.

Мильгамма композитум представляет собой драже, содержащее 100 мг пиридоксина в сочетании с 100 мг бенфотиамина. Последний, являясь жирорастворимым производным тиамина, характеризуется гораздо большей биодоступностью и продолжительностью действия. Эффективность применения бенфотиамин при ДН подтверждалась в нескольких многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях [5, 24, 27]. Рациональной схемой патогенетически обоснованной витаминотерапии можно считать применение Мильгаммы первые 10 дней в виде в/м инъекций по 2 мл с последующим переходом на пероральный прием Мильгаммы композитум по 1 драже 3 р./сут в течение 1 мес. При ДПН рекомендуют повторные месячные курсы Мильгаммы *per os* с интервалами в 3 мес. [3, 5, 6].

Таким образом, использование нейротропных комплексов Мильгамма при ДН позволяет положительно

Боль в спине и шее?



Повреждение нервных волокон — причина болей в спине и шее

Лечить, а не просто снимать СИМПТОМЫ

Мильгамма®

- Уменьшает боль¹
- Терапевтическая эффективность подтверждена многочисленными исследованиями²
- Безболезненные инъекции



Рег. уд.: П № 012551/02

Мильгамма® КОМПОЗИТУМ

- Способствует восстановлению нервных волокон³
- Уменьшает вероятность повторных приступов боли
- Восстанавливает физическую активность⁴



Рег. уд.: П № 012551/01



1. Камчатнов Г.Р. Применение препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум у пациентов с болью в спине // Практическому неврологу. — 2011. — Т.1. — №39. — с.120–122.
2. Beltramo et al., 2009; Hammes et al., 2003; Rabbani et al., 2009; Stirban et al., 2004; Both A.A., Khalifah R.G., Hudson B.G., 1996. European Review for medical and pharmacological sciences 2000;4: 53–58. Vitamins B12 in low back pain: a randomized, double-blind, placebo controlled study G.L. Mauro, U. Martorana, Italy; Левин О.С. «Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной ПНС». Журнал неврологии и психиатрии. №10. 2009; Данилов А.Б. «Применение витаминной группы В: новые анальгетики». журнал РМЖ 116 (специальный); Левин О.С., Маторова Т.А. Вертеброгенная шейная радикулопатия // Журнал «Человек и лекарство-Казakhstan», №8 (24), 2013. Инструкция по медицинскому применению препарата Мильгамма от 15.09.2014 г.
3. Franca D.S., Souza A.L., Almeida K.R. et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice // Eur J Pharmacol. — 2001. — 421. — P.157–164.
4. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии // Журнал неврологии и психиатрии. — 2009. — 10. — с.30–35.

влиять на основные патогенетические механизмы развития полинейропатии при СД и облегчать состояние пациента за счет уменьшения болевого синдрома и улучшения показателей чувствительности.

Также в качестве патогенетической терапии слабый положительный эффект показали ингибиторы альдозоредуктазы: эпалрестат, ранирестат (в России не зарегистрированы), витамин Е и депротенинизированный гемодериват крови телят [16, 21, 34, 35].

3. Симптоматическая терапия ДН в основном сводится к устранению вегетативной дисфункции и купированию хронической нейропатической боли, которая достаточно часто осложняет жизнь больных СД. Стоит отметить, что именно устранение болевого синдрома зачастую приводит к значительному улучшению состояния пациентов.

Согласно алгоритму лечения нейропатической боли при ДН, препаратами первой линии являются габапентин, прегабалин, амитриптилин, венлафаксин и дулоксетин (табл. 1).

При неэффективности какого-либо препарата в максимальной переносимой дозировке возможна его замена на другой в пределах этой же линии или комбинацию из двух лекарственных средств. Стоит отметить, что эффективность препаратов первой линии примерно одинакова, и прежде чем выбрать один из них, целесообразно оценить сопутствующую патологию (депрессия, нарушения сна, мочеиспускания). С препаратами первой линии возможно применение местно лидокаина и капсаицина [1, 2, 8, 9].

Если применение вышеприведенных стратегий не приводит к устранению боли, то возможен переход на препараты второй линии: морфин, оксикодон, трамадол [3, 8, 9].

Приводим собственное клиническое наблюдение больного с сенсорно-моторной полинейропатией с поражением нижних конечностей, развившейся на фоне злоупотребления алкоголем и выявленного СД 2-го типа.

Больной Б., 42 года, при поступлении предъявлял жалобы на жгучие, простреливающие боли в стопах, больше в ночные часы, интенсивностью до 8 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), общую слабость. Из анамнеза стало известно, что боли беспокоят около 2 лет. За последние 4 мес. до обращения отметил ухудшение самочувствия в виде усиления болевого синдрома и появления общей слабости. Похудел на 5 кг за последние 4 мес. Связывал состояние своего здоровья с «остеохондрозом», лечился у мануального терапевта. Со слов родственников, в течение 10 лет

злоупотреблял алкоголем, бывали запои. Консультирован наркологом, 3 мес. назад получил терапию дисульфирамом. Объективно: в ясном сознании, астеничен. Сухость кожных покровов. Гипотрофия мышц голени, не вызываются ахилловы рефлексы при хорошей мышечной силе. Выявляются гипалгезия, аллодиния на стопах. В биохимическом анализе крови: глюкоза – 25 ммоль/л, гликированный Hb – 10,5%. Проведена электронейромиография, выявившая признаки преимущественно аксональной полинейропатии – снижение амплитуды М-ответа при незначительно сниженных скоростях распространения возбуждения по моторным и сенсорным аксонам периферических нервов. Признаков периферической вегетативной недостаточности клинически и по данным кардиоинтервалографии не наблюдалось. Был проконсультирован эндокринологом, поставлен диагноз: СД 2-го типа, рекомендовано отказаться от приема алкоголя, начать терапию инсулином с целевыми уровнями Hb_{A1c} <7%, глюкозы крови натощак <7 ммоль/л, глюкозы крови через 2 ч после еды <9 ммоль/л. Получал препарат Тiogамму – в дозе 600 мг/сут, витамины группы В – мильгамму 2,0 мл в/м ежедневно на протяжении 10 дней с последующим переводом на прием препарата в таблетках, габапентин 900 мг/сут. Катамнестически: через 6 мес. пациент отметил улучшение самочувствия, восстановление исходной массы тела. Боли в ногах уменьшились до 3 баллов по ВАШ.

Особенностями данного клинического случая являлись наличие у больного двух конкурирующих состояний, способных приводить к развитию аксональной полинейропатии, ведущее проявление которой – нейропатическая боль. Очевидный хронический алкоголизм снижал настороженность в плане поиска альтернативных причины развития заболевания, и это явилось причиной запоздалой диагностики СД. Необходимо отметить, что диабетическая и алкогольная полинейропатии характеризуются значительным клиническим сходством, поэтому их симптомы у данного пациента разграничить невозможно. Ступенчатое комбинированное лечение с использованием нейротропных витаминов (комплекс Мильгамма), которое показано как при диабетической, так и при алкогольной полинейропатии [5, 6], оказалось эффективным.

Таким образом, комплексный подход к лечению, включающий в себя контроль метаболических нарушений, патогенетическую и симптоматическую терапию болевого синдрома, является наиболее целесообразным и эффективным.

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

Таблица 1. Сводная таблица рекомендаций по лечению нейропатической боли при диабетической нейропатии [8, 9, 11]

Препарат	EFNS	AAN
Прегабалин (300–600 мг/сут)	A	A
Габапентин (900–3600 мг/сут)	A	B
Вальпроевая кислота (500–1200 мг/сут)	A/B*	B
Трициклические антидепрессанты	A	B (амитриптилин 25–100 мг/сут)
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина	A	B (венлафаксин 75–225 мг/сут, дулоксетин 60–120 мг/сут)
Опиаты	A (оксикодон 37–120 мг/сут)	B (морфин до 120 мг/сут, оксикодон 37–120 мг/сут)
Трамадол (210 мг/сут)	A	B
Капсаицин местно (0,075% 4 р./сут)	A/B*	B
Изосорбида динитрат спрей	A	B
Ботулотоксин	B	–
Леводопа	B	–
Лидокаин пластырь	–	C
Ламотриджин	A/B*	B**
Лакосамид	A/B*	B**

Примечания. * – Препарат отнесен к НЕЭФФЕКТИВНЫМ ИЛИ РЕЗУЛЬТАТЫ ЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВОРЕЧИВЫ; ** – ПРЕПАРАТ НЕ РЕКОМЕНДОВАН
 EFNS – European Federation of Neurological Societies task Force, AAN – American Academy of Neurology, A – определено эффективно, C – возможно эффективно, B – вероятно эффективно

Влияние ингибиторов ДПП-4 на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

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

Профессор **И.В. Мисникова**

Для цитирования. Мисникова И.В. Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // РМЖ. 2016. № 1. С. 51–52.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, поэтому современные терапевтические подходы к лечению СД 2-го типа должны быть направлены на профилактику ССЗ. Результаты целого ряда клинических исследований подтвердили, что хороший гликемический контроль снижает риск развития микрососудистых осложнений, в то время как его влияние на снижение риска макрососудистых осложнений окончательно не доказано. Современные требования к сахароснижающим препаратам наряду с эффективностью в плане достижения гликемического контроля обязательно включают и доказательства их безопасности, особенно в отношении влияния на сердечно-сосудистую систему.

Сердечная недостаточность (СН) достаточно часто возникает у пациентов с СД 2-го типа. У мужчин и женщин, больных СД 2-го типа, риск СН повышен от 6 до 8 раз [1]. В то же время 15–26% пациентов с СН имеют СД 2-го типа. Сочетание СН и СД 2-го типа значительно увеличивает риск смерти пациента в результате нарушений в нейрогормональной оси взаимодействия, а также структурных и функциональных нарушений, происходящих в миокарде [2]. У пациентов с СД 2-го типа повышен риск развития СН как с сохранной фракцией выброса (СНСФВ), так и с уменьшенной фракцией выброса (СНУФВ). При этом 5-летняя смертность достигает 50–60% как при СНСФВ, так и при СНУФВ [3]. Последние данные исследований показывают, что пациенты с СД и СНСФВ чаще нуждаются в госпитализации по поводу СН и имеют более высокую смертность вследствие СН по сравнению с пациентами с СНСФВ без диабета (30,9% против 19,0% соответственно) [4]. При одинаковых терапевтических подходах прогноз у больных СД с СН хуже, чем у пациентов с СН без СД 2-го типа [5].

Вопрос о снижении риска СН на фоне хорошего гликемического контроля остается открытым. Данные крупного когортного исследования, включавшего 25 958 мужчин и 22 900 женщин с СД 2-го типа, показали, что повышение уровня Hb_{A1c} на 1% было ассоциировано с увеличением риска СН на 8% [6]. Эти данные не были подтверждены результатами рандомизированных контролируемых исследований ACCORD, ADVANCE и VADT, изучавших влияние интенсивного контроля гликемии на микро- и макрососудистые осложнения СД 2-го типа. Достижение значений $Hb_{A1c} < 7\%$ не было ассоциировано со снижением числа госпитализаций вследствие СН [7]. Следует отметить высокий процент назначений в этих исследованиях глитазонов, повышающих риск развития СН. В то же время результаты клинического исследования, включавшего 531 546 пациентов с высоким кардиоваскулярным

риском и наблюдавшихся в среднем 2,4 года, показали, что дисгликемия является независимым предиктором госпитализации по поводу СН [8]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что гипергликемия может иметь важное значение для возникновения и ухудшения течения СН, и выбор сахароснижающего препарата может повлиять на риск СН у больных СД 2-го типа.

Подбор сахароснижающих препаратов должен проводиться с учетом наличия у пациента ССЗ. Препараты сульфонилмочевины могут провоцировать развитие гипогликемии, которая повышает риск серьезных сердечно-сосудистых событий. Глитазоны повышают риск задержки жидкости и прогрессирование СН. Инсулин также может вызвать задержку жидкости, хотя это не влияет на риск развития СН [9].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (и-ДПП-4), новый класс сахароснижающих препаратов, в последнее время привлекают большое внимание диabetологов и эндокринологов как препараты с хорошим профилем эффективности и безопасности.

Кишечные гормоны инкретины: глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный пептид (ГИП) играют важную роль в гомеостазе глюкозы через глюкозостимулированное повышение секреции инсулина и подавление высвобождения глюкагона. Дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) быстро инактивирует циркулирующие ГПП-1 и ГИП, а и-ДПП-4 замедляют деградацию инкретинов в организме и, соответственно, продлевают действие эндогенных инкретинов. По данным ряда авторов, эффекты и-ДПП-4 выходят за рамки контроля гликемии, в потенциале оказывая положительное воздействие на сердечно-сосудистую и почечную функции. Кардиопротекторные свойства ГПП-1 были подтверждены в экспериментальных моделях СН и инфаркта миокарда [10]. Однако и ингибирование фермента ДПП-4 также может оказывать воздействие на ряд параметров, влияющих на состояние сердечно-сосудистой системы. ДПП-4 не является специфическим ферментом для ГПП-1, субстратом для него является также хемокин, известный как стромально-клеточный фактор 1α (СКФ- 1α). СКФ- 1α играет важную роль в регенерации сосудов и неоангиогенезе, т. е. является регулятором активности эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП), которые способны дифференцироваться в зрелые эндотелиальные клетки и оказывать помощь в реконструкции сосудов. Ингибирование ДПП-4 увеличивает концентрации СКФ- 1α и потенциально повышает доставку ЭКП к измененным участкам сосудов [11].

Предполагается, что помимо основного сахароснижающего действия и-ДПП-4 обладают и рядом других эффектов, включая снижение артериального давления,

улучшение липидного спектра [12], защиту эндотелиальных клеток крови [13], антиатерогенный эффект, что может в потенциале обеспечивать кардиопротективные свойства препаратов этого класса.

В последние годы завершились 3 крупные исследования, посвященные изучению сердечно-сосудистой безопасности терапии и-ДПП-4. В исследовании SAVOR-TIMI 53 16 492 пациента с СД 2-го типа, которые имели в анамнезе или были подвержены риску сердечно-сосудистых событий, были рандомизированы для получения саксаглиптина или плацебо наряду с проводимой сахароснижающей терапией и наблюдались в среднем 2,1 года [14]. Различий в частоте сердечно-сосудистых событий и смертности между группами отмечено не было. В то же время была выявлена большая частота госпитализаций по поводу СН в группе приема саксаглиптина, что породило сомнения относительно его сердечно-сосудистой безопасности.

В исследовании EXAMINE 5380 пациентов с СД 2-го типа и острым коронарным синдромом, произошедшим в прошлом, минимум за 90 дней до включения в исследование, были рандомизированы в группы лечения алоглиптином или плацебо [15]. Никаких различий в плане развития серьезных сердечно-сосудистых событий между группами обнаружено не было. Достоверного отличия по числу госпитализаций по поводу СН не было выявлено, однако имелась тенденция к увеличению их числа в группе алоглиптина. Совокупный анализ SAVOR-TIMI 53 и EXAMINE показал возрастание риска госпитализаций по поводу СН на 25% [16].

После публикаций результатов SAVOR-TIMI 53 и EXAMINE все с нетерпением ждали результатов исследования TECOS, которое должно было прояснить вопрос, чем является возможное ухудшение в течении СН: класс-эффектом и-ДПП-4 или особенностями конкретных молекул. Основной целью указанного исследования являлась оценка долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности при добавлении ситаглиптина (Янувия®) к стандартной терапии в сравнении со стандартным лечением без включения ситаглиптина у пациентов с СД 2-го типа и длительно протекающим ССЗ.

Ситаглиптин был первым препаратом в своем классе, получившим одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration (FDA)) США в 2006 г. Эффективность и безопасность ситаглиптина были изучены в многочисленных клинических исследованиях, которые подтвердили ряд его преимуществ, характерных для этого класса препаратов в целом: низкий риск гипогликемии, нейтральное влияние на массу тела и возможность использования при хронических заболеваниях почек.

Исследование TECOS подтвердило, что ситаглиптин демонстрирует не меньшую сердечно-сосудистую безопасность, чем при применении стандартной терапии. Показатели смертности, не связанной с сердечно-сосудистым событием, были одинаковыми в 2 группах лечения – 2,3% в группах приема ситаглиптина и плацебо. Частота госпитализаций по поводу СН не различалась между группами ситаглиптина и плацебо. Безопасность ситаглиптина в плане СН была подтверждена дополнительным анализом данных TECOS, в котором группы были стандартизированы по наличию СН в начале исследования. Частота госпитализаций по поводу СН осталась одинаковой в обеих группах (ОР [95% ДИ] 1,00 [0,83–1,20], $p=0,98$).

Результаты исследования TECOS очень важны для эндокринологов, диабетологов и кардиологов, которые наблюдают пациентов с СД 2-го типа и ишемической

болезнью сердца и выбирают для них максимально эффективное и безопасное лечение. Ситаглиптин может назначаться без опасения развития сердечно-сосудистых осложнений, даже при наличии в анамнезе СН.

Совсем недавно опубликованы результаты ретроспективного исследования, включавшего данные о 127 555 пациентах с СД 2-го типа, начавших лечение с и-ДПП-4, глитазонов или препаратов сульфонилмочевины в виде монотерапии или в комбинации с метформином и находящихся на такой терапии в среднем 2,6 года [17]. Терапия и-ДПП-4 была ассоциирована с уменьшенным риском госпитализаций по поводу СН по сравнению с терапией препаратами сульфонилмочевины (HR, 0,78; 95% ДИ: 0,62–0,97; $p=0,026$).

Остаются до сих пор открытыми вопросы: насколько хорош гликемический контроль на фоне лечения и-ДПП-4 и каковы возможные плейотропные эффекты этого класса препаратов на состояние сердечно-сосудистой системы и могут ли они повлиять на снижение смертности пациентов с СД 2-го типа.

Недавно были опубликованы результаты ретроспективного исследования, включавшего данные о больных СД 2-го типа, прошедших коронарографию или компьютерную томографию сердца в период с января 2007 по декабрь 2011 г. в больнице Сеульского национального университета [18]. Все пациенты были разделены на принимавших и-ДПП-4 (1866 человек) и не принимавших и-ДПП-4 (5179 человек). Выявлено, что применение и-ДПП-4 было ассоциировано со снижением общей смертности на 81%. После стандартизации групп по возрасту, полу, наличию артериальной гипертензии, Hb_{A1c} , терапии статинами, высокочувствительному С-реактивному белку и степени стеноза достоверная разница между группами по риску общей смертности сохранялась (HR 0,220, 95% CI 0,102–0,474, $p=0,0001$). Причем эффект в отношении снижения смертности наблюдается только у пациентов без значимого стеноза коронарных артерий (сужение <50% по данным коронарографии). Пациенты, принимавшие и-ДПП-4, реже нуждались в реваскуляризации коронарных артерий по сравнению с больными, не получившими препараты этого класса (4,1 и 7,6%, $p<0,0001$).

Таким образом, большинство пациентов с СД 2-го типа нуждаются в сахароснижающей терапии для контроля уровня гликемии. Поскольку эти пациенты относятся к группе повышенного риска развития сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистая безопасность сахароснижающих препаратов является крайне важным аспектом терапии таких больных. И-ДПП-4 эффективно снижают гликемию, обладают низким риском развития гипогликемических реакций и возможными кардиопротекторными свойствами. Результаты исследования сердечно-сосудистой безопасности TECOS продемонстрировали отсутствие риска развития сердечно-сосудистых событий на фоне приема ситаглиптина и повышенного риска госпитализации по поводу СН. Ситаглиптин (Янувия®) может назначаться пациентам с СД 2-го типа, в т. ч. и с СН, без увеличения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Литература

1. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study // JAMA. 1979. Vol. 241. P. 2035–2038.
2. Boudina S., Abel E.D. Diabetic cardiomyopathy revisited // Circulation. 2007. Vol. 115. P. 3213–3223.

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

Янумет

✓ Фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина, эффективно снижает уровень HbA1c на 3,6%. Ситаглиптин обладает доказанной безопасностью с 10-летним опытом применения.^{1,2,7}

✓ Эффективная фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина. Ситаглиптин в комбинации с метформином не увеличивает риск развития гипогликемий и может приводить к снижению массы тела.*^{3,4,5}

✓ Препарат выбора для стартовой терапии пациентам с СД 2 типа и уровнем HbA1c от 7,6-9,0%.³



Янувия

первый партнер к метформину³



Ключевая информация по безопасности препарата ЯНУВИЯ® (ситаглиптин)

Противопоказания: повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата, беременность, период грудного вскармливания, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, применение у детей младше 18 лет.

С осторожностью: почечная недостаточность, панкреатит.

Основные побочные эффекты: гипогликемия, боль в животе, тошнота, рвота, диарея. В пострегистрационных исследованиях (связь с препаратом не установлена) – реакции гиперчувствительности, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, острый панкреатит, включая геморрагическую и некротическую формы с летальным и без летального исхода.

Ключевая информация по безопасности препарата ЯНУМЕТ® (ситаглиптин + метформин)

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, сахарный диабет 1 типа, заболевание почек или снижение функции почек, состояния гипоксии, острый или хронический метаболический ацидоз, проведение инсулинотерапии после хирургических операций и травм, печеночная недостаточность, алкоголизм, беременность, лактоацидоз, период грудного вскармливания, применение в течение не менее чем 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодосодержащего контрастного вещества, соблюдение гипокалорийной диеты, детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: у пожилых.

Основные побочные эффекты: диарея, тошнота, диспепсия, метеоризм, рвота, головная боль, гипогликемия, боль в животе.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

* по сравнению с комбинацией сульфонилмочевина + метформин

1. Engel SS et al. Endocr Pract. 2013;19:751-757
2. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/queyrai.cfm>
3. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», И.И. Дедов, М.В. Шестакова, 7-й выпуск, 2015
4. Arechavaleta R et al. Diabetes Obes Metab. 2011;13:160-168
5. Valensi P et al. Diabetes & Metabolism 41 (2015) 231-238
6. Перечень ЖНВЛП. Распоряжение правительства РФ от 30 декабря 2014 г. № 2782-р, г.Москва, приложение № 1
7. <http://clinicaltrials.gov>
8. <http://galienfoundation.org/en/website/hall-of-fame/prix-galien-usa-winners>



В 2007 году Медалью Галена за лучший фармацевтический продукт награждена компания «Merck&Co.» за препарат Янувия (ситаглиптин)⁸



Адрес: 000 «МСД Фармасьютикалс, Россия, 115093, Москва, ул.Павловская, д.7, стр.1, БЦ «Павловский»
Тел: +7 495 916-71-00; факс: +7 495 916-70-94; www.merck.com ДИАБ-1173008-0008 02.2016

Реклама

Янумет
(ситаглиптин/метформин, MSD)

1 раз в сутки
Янувия
(ситаглиптин, MSD)

Стероид-индуцированный сахарный диабет

к.м.н. И.В. Тригolosова

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

Для цитирования. Тригolosова И.В. Стероид-индуцированный сахарный диабет // PMЖ. 2016. № 1. С. 54–56.

Глюкокортикостероиды (ГКС) широко применяются практически во всех областях медицины. В большинстве случаев ГКС используются для кратковременного лечения (в среднем менее 5 дней): при хронических obstructивных заболеваниях легких, обострении подагры, в химиотерапии, при бактериальном менингите и во многих других случаях. В качестве постоянного или длительного лечения (в 22% случаев – более 6 мес., а в 4,3% случаев – более 5 лет) ГКС применяются при таких заболеваниях, как идиопатическая интерстициальная пневмония, гиперчувствительный пневмонит и саркоидоз, аутоиммунные и неврологические заболевания, воспалительные заболевания кишечника, заболевания кожи [1]. Терапия ГКС широко представлена в трансплантологии. Однако, кроме основного противовоспалительного и иммуносупрессивного действия, лечение ГКС ассоциировано с различными побочными эффектами, среди которых наиболее часто встречаются артериальная гипертензия, остеопороз и сахарный диабет (СД).

Стероид-индуцированный СД (ССД) – это состояние, характеризующееся увеличением уровня глюкозы в крови, связанное с экзогенным введением ГКС у пациентов, в анамнезе которых отсутствует СД 2-го типа. Критерии диагностики ССД и СД 2-го типа не отличаются.

Факторами риска развития ССД являются ожирение, генетическая предрасположенность к СД 2-го типа, гестационный СД в анамнезе, синдром поликистозных яичников, наличие ранних нарушений углеводного обмена (НУО) [2]. Также риск развития НУО на фоне терапии ГКС зависит от дозы и длительности терапии. Например, было показано, что среди 11 855 пациентов, получающих терапию ГКС, риск развития СД возрастал в 3,02, 5,82 и 10,35 раза в условиях приема гидрокортизона 50, 100, 120 мг соответственно [3, 4].

Распространенность ССД на фоне терапии ГКС превышает популяционную и составляет 12,7% у больных системной красной волчанкой, 14,7% у пациентов с респираторными заболеваниями, 23,5% – с заболеваниями кожи [5, 6]. В исследовании Donihí et al. было показано, что у 54% госпитализированных пациентов, у которых по разным причинам применялось лечение преднизолоном в дозе 40 мг не менее 2-х дней, более чем однократно наблюдались эпизоды гипергликемии [7].

Механизм развития ССД – многокомпонентный процесс. Рецепторы к ГКС обнаружены практически во всех клетках организма. Действие ГКС на клетки гипоталамуса, в частности активация нейропептида Y, ведет к увеличению аппетита [8]. Воздействие ГКС на рецепторы преадипоцитов повышает дифференцировку последних в адипоциты, что и определяет увеличение количества жировой ткани. Однако ГКС по-разному влияют на периферическую и висцеральную жировую ткань, определяя типичную картину висцерального ожирения при эссенциальной артериальной гипертензии (ЭГ) [9]. Увеличение уровня свободных жирных кислот, в избытке продуцируемых висцеральным жиром, обеспечивает потенцирование инсулинорезистентности (ИР), липотоксичности, замедление метаболизма инсулина в печени, с одной

стороны. С другой стороны, усиление катаболических процессов (протеолиза и липолиза) в периферических тканях ведет к высвобождению большого количества субстратов для глюконеогенеза в печени. А активизация ферментов глюконеогенеза и повышение секреции глюкагона ведут к усилению глюконеогенеза и расщеплению гликогена. Это в совокупности обеспечивает повышение продукции глюкозы печенью. Снижение утилизации глюкозы в периферических тканях и подавление синтеза инсулина на фоне применения ГКС также являются причинами повышения уровня глюкозы в крови. Снижение секреции инсулина может быть связано как с прямым повреждающим эффектом ГКС на β -клетки поджелудочной железы, так и со снижением активности глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) (рис. 1) [10–13].

Эффекты ГКС в отношении вышеописанных механизмов развития СД могут различаться в зависимости от дозы и длительности их применения. Например, в одном из исследований было показано, что высокие дозы преднизолона (75 мг), введенные однократно, подавляли секрецию инсулина, в то время как длительное использование преднизолона 30 мг в течение 15 дней приводило к увеличению ИР без повреждения секреторной способности β -клеток [14]. В другом исследовании, проведенном в 2011 г. Hansen et al., показано, что на фоне введения ГКС увеличивается уровень глюкагона, при этом изменения элиминации глюкозы и секреции инсулина не происходит [15].

НУО на фоне терапии ГКС проявляются, прежде всего, повышением постпрандиального уровня гликемии, в то время как уровень глюкозы натощак, как правило, остается без изменений. Например, в исследовании влияния терапии ГКС на суточный ритм гликемии у больных с хроническими obstructивными заболеваниями легких было обнаружено, что через 8 ч после утреннего введения 20 мг преднизолона происходит увеличение уровня глюкозы как у лиц с нормогликемией, так и у больных СД 2-го типа (рис. 2) [14, 16].

Ввиду того что ГКС могут вводиться в различных режимах, дозах и формах, время проявления гиперглике-

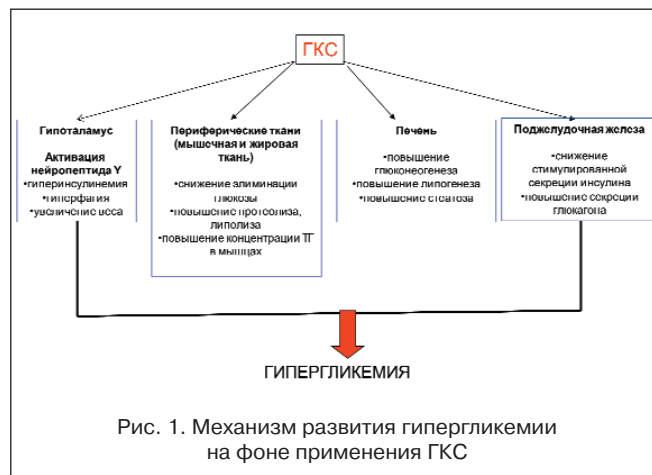


Рис. 1. Механизм развития гипергликемии на фоне применения ГКС

мии может варьировать. Например, введение преднизолона однократно утром будет приводить к увеличению уровня гликемии в полдень и вечером, в то время как в течение ночи и утром уровень глюкозы крови будет нормальным. В связи с этим для данного способа лечения рекомендуется исследование уровня глюкозы перед обедом и перед ужином, а терапия не должна вызывать сахароснижающего эффекта в ночные и утренние часы в целях предотвращения гипогликемии.

Несмотря на высокую распространенность СД при ЭГ и в условиях лечения ГКС, единые подходы к диагностике и терапии до сих пор не разработаны.

Например, Burt et al. рекомендуют ранний контроль гликемии – через 8 ч – после начала терапии преднизолоном [17]. По рекомендациям Канадской диабетологической ассоциации мониторинг уровня гликемии необходимо проводить через 48 ч после начала терапии ГКС [18].

Диабетологическая ассоциация Великобритании рекомендует проводить контроль уровня глюкозы в крови не менее 1 р./сут, желательнее перед обедом или ужином или, в качестве альтернативы, спустя 1–2 ч после обеда или ужина. В том случае, если уровень глюкозы не превышает 12 ммоль/л, более частый контроль гликемии и инициация терапии не рекомендуются. Если же уровень глюкозы превышает 12 ммоль/л, то проводится мониторинг гликемии 4 р./сут: перед каждым основным приемом пищи и на ночь. В ситуации, когда уровень глюкозы за сутки дважды превышает 12 ммоль/л, пациенту выставляется диагноз ССД [19].

Профилактика и своевременное лечение ССД являются важными компонентами алгоритма лечения пациентов, получающих терапию ГКС, особенно в тех слу-

чаях, когда идет речь о необходимости постоянной терапии. Как и при СД 2-го типа, первым шагом в улучшении гликемического контроля является изменение образа жизни – выполнение необходимых диетических рекомендаций и увеличение физических нагрузок. Повышение аппетита на фоне применения ГКС делает малоосуществимым соблюдение диеты, а физические ограничения вследствие тяжести основного заболевания (например, при заболеваниях легких или поражениях костно-суставной системы) не позволяют увеличить физические нагрузки. В связи с этим медикаментозная терапия ССД становится основным компонентом лечения. Учитывая увеличение гликемии в постпрандиальном периоде и нормализацию показателей глюкозы крови в ночные и утренние часы, сахароснижающая терапия должна быть направлена на достижение нормогликемии в постпрандиальном периоде и не приводить к гипогликемии в ночное и утреннее время.

В 2001 г. было установлено, что терапия метформином и тиазолидиндионом (пиоглитазоном) не приводит к улучшению гликемического контроля у больных с СД, развившимся на фоне лечения ГКС. В то же время троглитазон (другой препарат из группы тиазолидиндионов) улучшал показатели гликемии за счет увеличения клиренса глюкогона [20].

Препараты сульфонилмочевины, особенно постпрандиальные регуляторы уровня глюкозы, также могут использоваться для лечения ССД, однако необходимо помнить о том, что препараты пролонгированного (суточного) действия также могут инициировать развитие гипогликемии, особенно в случае нерегулярного приема пищи [20].

Реклама



ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Ассоциация эндокринологов Санкт-Петербурга

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
(Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2).

РЕГИСТРАЦИЯ:

Регистрационная форма доступна на сайте
www.almazovcentre.ru
до 28 мая 2016 года.

ОРГКОМИТЕТ:

Отдел внешних связей
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России:
Тел/факс +7 (812) 702 37 16, 702 37 17
e-mail: conference@almazovcentre.ru
Фонд Алмазова:
Тел.: +7 (812) 702 37 34, +7 (921) 418 12 88
e-mail: fond-hmt@yandex.ru
Адрес для корреспонденции: 197341,
Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

**Всероссийская конференция с международным участием
«Командный подход в современной эндокринологии»**

26–28 мая 2016 года

Санкт-Петербург

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе **Всероссийской конференции с международным участием «Командный подход в современной эндокринологии»**, которая состоится **26-28 мая 2016 года.**

ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ

- **Метаболический синдром** — междисциплинарная проблема. Современные подходы к коррекции ожирения и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД.
- **Печень** — основной орган для интервенции. Место бариатрической хирургии в лечении СД и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.
- **Стандартные и неинвазивные инновационные методы контроля гликемии.**
- **Острые и хронические осложнения СД** — командный подход к лечению и профилактике.
- **Дефицит витамина D** у детей и взрослых. Классические и неклассические эффекты дефицита витамина D.
- **Избранные вопросы гинекологической эндокринологии, эндокринные заболевания и беременность.**
- **Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении заболеваний гипопитуитаризма, надпочечников и щитовидной железы.**
- **Перинатальное программирование ожирения и других метаболических заболеваний.**
- **Мультидисциплинарный подход в оказании помощи при нарушениях половой дифференцировки и полового развития.**

В рамках конференции планируется проведение симпозиумов

- Симпозиум «Дофамин и гормоны», совместно с Российской ассоциацией психонейроэндокринологии (РАПНЭ).
- Школа молодых ученых «Избранные вопросы эндокринологии».

В рамках конференции будет организована выставка медицинской техники и фармацевтической продукции. По всем вопросам участия в выставке обращаться в Оргкомитет.

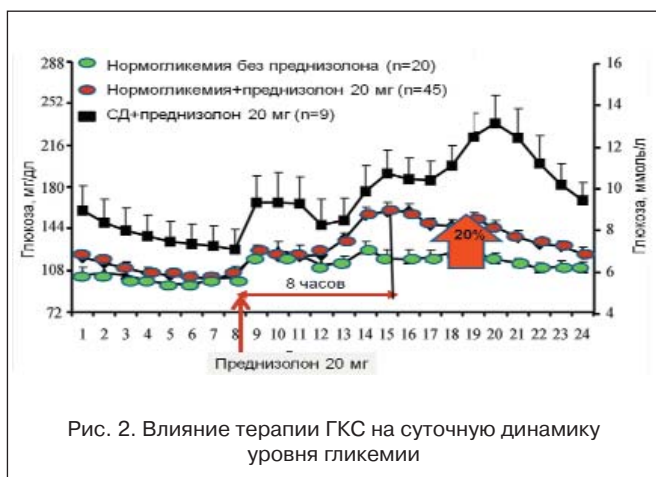
Традиционные и интенсифицированные (базал-болюсные) схемы инсулинотерапии позволяют обеспечить гибкий режим контроля гликемии, однако могут приводить к развитию гипогликемии в ночные часы [17]. Именно поэтому в случае необходимости применения инсулинотерапии целесообразно введение инсулина средней продолжительности действия утром и короткого (или ультракороткого) действия перед приемом пищи.

В 2007 г. впервые было обнаружено, что коррекция гипергликемии при вторичном СД препаратами ГПП-1 более эффективна, чем при СД 2-го типа [21]. Известно, что агонисты ГПП-1 снижают продукцию глюкозы печенью и увеличивают постпрандиальную секрецию инсулина [22, 23]. В исследовании, проведенном в 2011 г., обнаружено, что введение агонистов ГПП-1 пациентам, получающим терапию ГКС, ведет к восстановлению чувствительности к инсулину, подавляет постпрандиальную секрецию глюкагона, что в итоге предотвращает развитие НУО [24].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), широко используемые в терапии СД 2-го типа, также чрезвычайно интересны для лечения ГКС-индуцированной гипергликемии, т. к. обладают постпрандиальным сахароснижающим действием и предотвращают кардиометаболические нарушения. В 2014 г. были опубликованы результаты плацебо-контролируемого исследования эффективности применения ДПП4 ингибитора ситаглиптина для предотвращения развития НУО на фоне терапии ГКС. Участники в течение 14 дней получали терапию преднизолоном 30 мг в сочетании с ситаглиптином/плацебо. По результатам этого исследования было обнаружено увеличение секреции инсулина на фоне терапии ситаглиптином, однако значимого положительного эффекта, а именно предотвращения НУО, получено не было, что, вероятно, связано с крайне ограниченным сроком исследования [25]. У пациентов с подтвержденным СД, получающих терапию ГКС, ситаглиптин показал высокую эффективность в снижении уровня гликированного гемоглобина и веса, что позволяет рекомендовать его для лечения ССД [18, 26].

Широкое применение ГКС и высокая распространенность СД на фоне терапии ГКС, различия в патогенезе ССД и СД 2-го типа диктуют необходимость создания четких алгоритмов диагностики и лечения данных заболеваний.

Своевременная патогенетически оправданная профилактика и адекватное лечение позволяют предотвратить развитие микро- и макрососудистых осложнений, ведущих к ранней инвалидизации и смерти.



Литература

- Fardet L., Peterson I., Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years // *Rheumatology*. 2011. Vol. 50 (11). P. 1982–1990.
- Kim S.Y., Yoo C.G., Lee C.T. et al. Incidence and risk factors of steroid-induced diabetes in patients with respiratory disease // *J Korean Med Sci*. 2011. Vol. 26. P. 264–267.
- Gulliford M.C., Charlton J., Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. P. 2728–2729.
- Gurwitz J.H., Bohn R.L., Glynn R.J., Monane M., Mogun H., Avorn J. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy // *Arch Intern Med*. 1994. Vol. 154. P. 97–101.
- Papang R., John A.S., Abraham S., Rao P.S. A study of steroid-induced diabetes mellitus in leprosy // *Indian J Lepr*. 2009. Vol. 81. P. 125–129.
- Ha Y., Lee K.H., Jung S. et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with systemic lupus erythematosus treated with high-dose glucocorticoid therapy // *Lupus*. 2011. Vol. 20. P. 1027–1034.
- Donihi A.C., Raval D., Saul M. et al. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients // *Endocr Pract*. 2006. Vol. 12. P. 358–362.
- White B.D., Dean R.G., Edwards G.L. et al. Type II corticosteroid receptor stimulation increases NPY gene expression in basomedial hypothalamus of rats // *Am. J. Physiol*. 1994. Vol. 266 (5 Pt 2). P. 1523–9.
- Seckl J.R., Morton N.M., Chapman K.E., Walker B.R. Glucocorticoids and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in adipose tissue // *Recent Prog. Horm. Res*. 2004. Vol. 59. P. 359–393.
- Linssen M.M., van Raalte D.H., Toonen E.J. et al. Prednisolone-induced beta cell dysfunction is associated with impaired endoplasmic reticulum homeostasis in INS-1E cells // *Cell Signal*. 2011. Vol. 23. P. 1708–1715.
- Cadoudal T., Leroyer S., Reis A.F. et al. Proposed involvement of adipocyte glyceroneogenesis and phosphoenolpyruvate carboxykinase in the metabolic syndrome // *Biochimie*. 2005. Vol. 87. P. 27–32.
- Raalte D.H. van, Ouwens D.M., Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? // *Eur J Clin Invest* 2009. Vol. 39. P. 81–93.
- Weinstein S.P., Wilson C.M., Pritsker A., Cushman S.W. Dexamethasone inhibits insulin-stimulated recruitment of GLUT4 to the cell surface in rat skeletal muscle // *Metabolism*. 1998. Vol. 47. P. 3–6.
- Raalte D.H. van, Nofrate V., Bunck M.C. et al. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men // *Eur J Endocrinol*. 2010. Vol. 162. P. 729–735.
- Hansen K.B., Vilsbø T., Bagger J.I. et al. Reduced glucose tolerance and insulin resistance induced by steroid treatment, relative physical inactivity, and high-calorie diet impairs the incretin effect in healthy subjects // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010. Vol. 95 (7). P. 3309–3317, 53.
- Clore J.N., Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia // *Endocr. Pract*. 2009. Vol. 15. P. 469–474.
- Burt M.G., Roberts G.W., Aguilar-Loza N.R. et al. Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD // *J Clin. Endocrinol. Metab*. 2011. V. 96. P. 1789–1796.
- Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada // *Can J Diabetes*. 2013. V. 37(1). P. 1–212.
- Management of Hyperglycaemia and Steroid (Glucocorticoid) Therapy // *JBDS*. October 2014. www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS.htm.
- Morita H., Oki Y., Ito T., Ohishi H. et al. Administration of troglitazone, but not pioglitazone, reduces insulin resistance caused by short-term dexamethasone (DXM) treatment by accelerating the metabolism of DXM // *Diabetes Care*. 2001. Vol. 24. P. 788–789.
- Ritzel R.A., Kleine N., Holst J.J. et al. Preserved GLP-1 effects in a diabetic patient with Cushing's disease // *Exp. Clin. Endocrinol Diabetes*. 2007. Vol. 115. P. 146–151.
- Cervera A., Wajsborg E., Sriwijitkamol A. et al. Mechanism of action of exenatide to reduce postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2008. Vol. 294. P. 846–852.
- Zheng D., Ionut V., Mooradian V. et al. Exenatide sensitizes insulin-mediated whole-body glucose disposal and promotes uptake of exogenous glucose by the liver // *Diabetes*. 2009. Vol. 58. P. 352–359.
- Van Raalte D.H., Van Genugten R.E., Linssen M.M. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment prevents glucocorticoid-induced glucose intolerance and islet-cell dysfunction in humans // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. P. 412–417.
- Van Genugten R.E., van Raalte D.H., Muskiet M.H. et al. Does dipeptidyl peptidase-4 inhibition prevent the diabetogenic effects of glucocorticoids in men with the metabolic syndrome? A randomized controlled trial // *European Journal of Endocrinology*. 2014. Vol. 170. P. 429–439.
- Katsuyama H., Sako A., Adachi H. et al. Effects of 6-Month sitagliptin treatment on metabolic parameters in diabetic patients taking oral glucocorticoids: a retrospective cohort study // 2015. Vol. 7. (6). P. 479–484.

Один раз в сутки
ТРЕСИБА®
 СВЕРХДЛИТЕЛЬНОЕ
 ДЕЙСТВИЕ^{3,4}

ОДОБРЕНО
 ДЛЯ ПОДРОСТКОВ
 И ДЕТЕЙ С 1 ГОДА^{3,5}

Представляем инсулин Тресиба®

СНИЖЕНИЕ HbA_{1c} ПОД КОНТРОЛЕМ

- Успешное снижение HbA_{1c}^{1,2}
- Меньший риск ночных гипогликемий в сравнении с инсулином гларгин^{1,2*}
- Возможность введения в гибком режиме – 1 раз в сутки^{3*}



7.0%

*Только для взрослых пациентов с сахарным диабетом

Ссылки: 1. Rodbard HW, et al. on behalf of the BEGIN Once Long Trial Investigators. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with Type 2 diabetes: a 2-year, randomized, treat-to-target trial. *DIABETIC Medicine* 2013; 30(11):1298–304. 2. Bode BW, et al. on behalf of the BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *DIABETIC Medicine* 2013; 30(11):1293–297. 3. Инструкция по применению Тресиба® ФлексТач®. www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx. 4. Jonasson I, et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharmaceutical Research*, 2012; 29(8):2104–2114. 5. Thalange N, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2015. doi: 10.1111/pedi.12263.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Тресиба® ФлексТач®. Регистрационный номер: ЛП-002234. **Торговое название:** Тресиба® ФлексТач® **МНН или группировочное название:** Инсулин деглудек. **Лекарственная форма:** Раствор для подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** Гипогликемическое средство, аналог инсулина длительного действия. **Код АТХ:** A10AE06. **Фармакологические свойства:** Препарат Тресиба® ФлексТач® – аналог человеческого инсулина сверхдлительного действия, производимый методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*. Продолжительность действия препарата Тресиба® ФлексТач® составляет более 42 часов в пределах терапевтического диапазона доз. Равновесная концентрация препарата в плазме крови достигается через 2–3 дня после введения препарата. **Показания к применению:** Сахарный диабет у взрослых, подростков и детей старше 1 года. **Противопоказания:** Повышенная индивидуальная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов препарата. Период беременности и грудного вскармливания (клинический опыт применения препарата у женщин во время беременности и грудного вскармливания отсутствует). Детский возраст до 1 года, т.к. клинические исследования у детей младше 1 года не проводились. **Применение в период беременности и грудного вскармливания.** **Беременность:** Применение препарата Тресиба® ФлексТач® в период беременности противопоказано, так как клинический опыт его применения во время беременности отсутствует. **Период грудного вскармливания:** Применение препарата Тресиба® ФлексТач® в период грудного вскармливания противопоказано, так как клинический опыт его применения у кормящих женщин отсутствует. **Способ применения и дозы:** Препарат Тресиба® ФлексТач® представляет собой аналог инсулина сверхдлительного действия. Препарат вводится подкожно 1 раз в день в любое время суток, но предпочтительнее вводить препарат в одно и то же время каждый день. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа препарат Тресиба® ФлексТач® может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с ППТГ, агонистами рецепторов ПП-1 или с болюсным инсулином. Пациентам с сахарным диабетом 1 типа назначаются препарат Тресиба® ФлексТач® в сочетании с инсулином короткого/ультракороткого действия, для покрытия потребности в прандиальном инсулине. Доза препарата Тресиба® ФлексТач® должна определяться индивидуально в соответствии с потребностями пациента. Для оптимизации контроля гликемии рекомендуется проводить коррекцию дозы препарата на основании показателей глюкозы плазмы крови натощак. Как и при применении любых препаратов инсулина, коррекция дозы препарата Тресиба® ФлексТач® может быть также необходима при усилении физической активности пациента, изменении его обычной диеты или при сопутствующем заболевании. **Способ применения:** Препарат Тресиба® ФлексТач® предназначен только для подкожного введения. Препарат Тресиба® ФлексТач® нельзя вводить внутривенно, так как это может привести к развитию тяжелой гипогликемии. Препарат Тресиба® ФлексТач®

нельзя вводить внутримышечно, так как в этом случае всасывание препарата изменится. Препарат Тресиба® ФлексТач® нельзя использовать в инсулиновых насосах. Препарат Тресиба® ФлексТач® вводится подкожно в область бедра, передней брюшной стенки или в область плеча. Следует постоянно менять места инъекций в пределах одной и той же анатомической области, чтобы уменьшить риск развития липодистрофии. Препарат Тресиба® ФлексТач® представляет собой предварительно заполненную шприц-ручку, разработанную для использования с одноразовыми инъекционными иглами НовоФан® или НовоВит®. **Побочное действие:** Наиболее частым побочным эффектом, о котором сообщалось во время лечения инсулином деглудек, является гипогликемия. **Перелозировка:** Гипогликемия может развиться постепенно, если была введена слишком высокая по сравнению с потребностью пациента доза препарата. Легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь глюкозу или сахаросодержащие продукты. В случае тяжелой гипогликемии, когда пациент находится без сознания, ему следует ввести глюкозу внутримышечно или подкожно, либо внутривенно раствор декстрозы. Также необходимо внутривенно вводить декстрозу в случае, если через 10–15 минут после введения глюкозы пациент не приходит в сознание. **Несовместимость:** Некоторые лекарственные вещества при добавлении к препарату Тресиба® ФлексТач® могут вызвать его разрушение. Препарат Тресиба® ФлексТач® нельзя добавлять в инфузионные растворы. Нельзя смешивать препарат Тресиба® ФлексТач® с другими лекарственными препаратами. **Одновременное применение препаратов группы тиазолидиндиона и препаратов инсулина.** Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности при лечении пациентов тиазолидиндионами в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития хронической сердечной недостаточности. Следует учитывать данный факт при назначении пациентам комбинированной терапии тиазолидиндионами и препаратом Тресиба® ФлексТач®. При назначении такой комбинированной терапии необходимо проводить медицинские обследования пациентов на предмет выявления у них признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности, увеличения массы тела и наличия периферических отеков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности, лечение тиазолидиндионами необходимо прекратить. **Форма выпуска:** Раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл в предварительно заполненных шприц-ручках ФлексТач® 5х3 мл в картонной пачке. **Срок годности:** 30 месяцев. Не использовать по истечении срока годности. **Условия отпуска из аптеки:** По рецепту. **Производитель и владелец регистрационного удостоверения:** Ново Нордиск А/С, Ново Алле, DK-2880 Бэгсваерд, Дания, www.novonordisk.com. **Претензии потребителей направлять по адресу:** ООО «Ново Нордиск» 119330, Москва, Ломоносовский проспект, 38, офис 11, тел.: (495) 956-11-32, факс: (495) 956-50-13, www.novonordisk.ru.

ООО «Ново Нордиск», Россия, 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. 11
 Тел.: +7 (495) 956-11-32, факс: +7 (495) 956-50-13; www.novonordisk.ru • www.novonordisk.com

Реклама



**ЖИТЬ,
 побеждая
 диабет™**

Победа над диабетом – главная цель компании Ново Нордиск, определяющая всю ее деятельность: создание инновационных методов лечения, неуклонную приверженность принципам социальной ответственности и этики ведения бизнеса.



ТРЕСИБА®
 инсулин деглудек (генно-инженерный) для подкожного введения

№1*

*Первый российский аналог соматостатина
Октреотид • депо
Длительная терапия акромегалии

Улучшение Качества
Жизни

Полный штиль



Непрерывный контроль уровня гормонов

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

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

ЗАО ФАРМ-СИНТЕЗ
115419 Москва, 2-ой Рощинский проезд, 8
Тел(495) 796-94-33, факс (495) 796-94-34
E-mail: info@pharm-sintez.ru
www.pharm-sintez.ru

