

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

журнал для непрерывного
медицинского образования врачей

Том 7, № 1 (22), 2018

Главный редактор
профессор А.С. Аметов

Журнал включен в Перечень российских рецензируемых научных журналов, которые рекомендованы Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации (ВАК) для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

Том 7, № 1 (22), 2018

Главный редактор

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, член Президиума Правления Российской ассоциации эндокринологов

Редакционная коллегия

Анциферов Михаил Борисович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы; главный эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы

Бардымова Татьяна Прокопьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Бирюкова Елена Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Бова Елена Викторовна – доцент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный внештатный эндокринолог Минздрава Ростовской области (Ростов-на-Дону)

Бондарь Ирина Аркадьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирская государственная медицинская академия» Минздрава России, член Правления Российской ассоциации эндокринологов, главный диабетолог Новосибирской области

Вагапова Гульнара Рифатовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Вербовой Андрей Феликсович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Волкова Наталия Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с основами общей физиотерапии № 3 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор Городского эндокринологического центра

Воробьев Сергей Владиславович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону)

Тема номера

85 лет кафедре эндокринологии
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России

Журнал издается совместно

с ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России

Галстян Гагик Радикович – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заведующий отделением терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Гирш Яна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней ФГБОУ ВО «Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа – Югры»

Гринева Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, директор Института эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Гурьева Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Дворяшина Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, эндокринологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (Архангельск)

Демидова Ирина Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Демидова Татьяна Юльевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Догадин Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий Эндокринологическим научным центром КГБУЗ «Краевая клиническая больница», главный эндокринолог Минздрава Красноярского края (Красноярск)

Древаль Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, главный эндокринолог Московской области, заведующий кафедрой эндокринологии факультета усовершенствования врачей, руководитель отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)

Кудлай Инна Степановна – руководитель Эндокринологического центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», главный внештатный эндокринолог Минздрава Краснодарского края (Краснодар)

Мисникова Инна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии, ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ФУВ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)

Мкртумян Ашот Мусаелович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Петунина Нина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии факультета послевузовского профессионального образования ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Рюаткина Людмила Александровна – профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Самсонова Любовь Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Славицкая Елена Семеновна – главный врач ГБУЗ Ставропольского края «Краевой эндокринологический диспансер»; главный внештатный эндокринолог Минздрава Ставропольского края

Стронгин Леонид Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, проректор по международной деятельности, заведующий кафедрой терапии факультета обучения иностранных студентов ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России

Фадеев Валентин Викторович – член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой эндокринологии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, председатель Московской ассоциации эндокринологов

Халимов Юрий Шавкатович – доктор медицинских наук, профессор, главный эндокринолог Комитета по здравоохранению Правительства г. Санкт-Петербурга, начальник кафедры и клиники военно-полевой терапии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (Санкт-Петербург)

Цыганкова Оксана Васильевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Шестакова Марина Владимировна – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ диабета, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва)

Редакционный совет

Гиоргадзе Елена Романовна – доктор медицинских наук, профессор Тбилисского государственного университета им. Ив. Джавахишвили (Тбилиси, Грузия)

Кирилюк Михаил Лазаревич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением клинической эндокринологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации Минздрава Украины (Киев, Украина)

Куликов Александр Геннадьевич – профессор, проректор по научной работе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Мошетьева Лариса Константиновна – академик РАН, ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Поддубная Ирина Владимировна – академик РАН, профессор, заведующая кафедрой онкологии, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Савченко Людмила Михайловна – профессор, ученый секретарь Совета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Тронеко Николай Дмитриевич – академик НАМН Украины, директор Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины (Киев, Украина)

Черныш Павел Павлович – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней Ташкентского института усовершенствования врачей (Ташкент, Узбекистан)

Scherthaner Guntram – professor of medicine, head of the Department of Medicine I Rudolfstiftung Hospital (Vienna, Austria)

Itamar Raz – professor, head of the Prevention of Diabetes and Diabetes Clinical Research Center (Israel)

Chan Juliana C.N. – chair professor department of medicine and therapeutics director, Hong Kong Institute of Diabetes and Obesity director, Clinical Research Management Office consultant endocrinologist, Prince of Wales Hospital (Hong Kong P.R. China)

Ответственный секретарь редакции

Галенина Ирина Владимировна, endocrine.nmo@gmail.com

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС-50408 от 25.06.2012.

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.
Сайт журнала: <http://endocrine-nmo.geotar.ru>

Никакая часть издания не может быть воспроизведена без согласия редакции.
При перепечатке публикаций с согласия редакции ссылка на журнал «Эндокринология: новости, мнения, обучение» обязательна.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Журнал распространяется бесплатно по базе данных врачей-эндокринологов.
Для остальных подписчиков: подписной индекс 25144 (в каталоге Агентства «Роспечать»).

Все права защищены.

© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2018.

Издатель

000 Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12
Телефон: (495) 921-39-07, www.geotar.ru

Медицинский редактор Ефимова Ольга, myahar@geotar.ru
Верстка Килимник А.И.
Корректор Макеева Е.И.
Выпускающий редактор Красникова Ольга, krasnikova@geotar.ru

Подписано в печать 01.03.2018.
Тираж 5000 экземпляров. Формат 60 x 90 1/8.
Печать офсетная. Печ. л. 12.
Отпечатано в ООО «Август Борг».
107497, г. Москва, ул. Амурская, д. 5, стр. 2.

Заказ №

СОДЕРЖАНИЕ

- 5 **ОТ РЕДАКЦИИ**
- 6 **НОВОСТИ**
- ИЗ ИСТОРИИ ЭНДОКРИНОЛОГИИ**
- 13 *Шервинский В.Д.*
Внутренняя секреция и ее клиническое значение
- 22 *Аметов А.С., Кочергина И.И.*
К 85-летию кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
- АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ**
- 37 *Строков И.А.*
Новые возможности лечения неврологических осложнений сахарного диабета
- 42 *Аметов А.С., Дзэюи Т.И., Позднякова Н.В., Чемякова А.Р., Филатова Г.А.*
Генетические маркеры в диагностике рака щитовидной железы
- 50 *Пашкова Е.Ю., Аметов А.С., Демидов Н.А.*
Клиническая значимость непрерывного мониторинга глюкозы у пациентов с сахарным диабетом, находящихся на инсулинотерапии
- 58 *Филатова Г.А., Дзэюи Т.И., Гришина Т.И.*
Ожирение: спорные вопросы, определяющие метаболическое здоровье
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**
- 68 *Капралова И.Ю., Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Мадьянов И.В., Вербовая Н.И., Галкин Р.А., Косарева О.В.*
Адипкины и гормонально-метаболические показатели у женщин с гипотиреозом
- 76 *Аметов А.С., Бутаева С.Г.*
Комбинированная сахароснижающая терапия: iDPP-4 в сравнении с сульфонилмочевинной
- 82 *Пан Ч., Хан П., Йи Я., Ли Ч., Лу Ю., Янг Й., Ли В., Зенг Й., Хсиех А.-Т., Чан Ю.*
Эффективность и безопасность алоглиптина у пациентов с сахарным диабетом типа 2: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы в материковом Китае, на Тайване и в Гонконге
- КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- 93 *Хайкина М.Б., Черникова Н.А., Черницкая Е.Р., Кушнир Н.В., Стасhevская В.Н., Коклина А.В., Кнышенко О.А.*
АКТГ-эктопированный синдром

CONTENT

- 5 **EDITORIAL**
- 6 **NEWS**
- FROM THE HISTORY OF ENDOCRINOLOGY**
- 13 *Shervinsky V.D.*
Internal secretion and its clinical significance
- 22 *Ametov A.S., Kochergina I.I.*
To the 85th anniversary of the Department of Endocrinology of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
- REVIEWS**
- 37 *Strokov I.A.*
Advanced features for diabetes mellitus neurological complications treatment
- 42 *Ametov A.S., Depui T.I., Pozdnyakova N.V., Chemekova A.R., Filatova G.A.*
Genetic markers in the diagnosis of thyroid cancer
- 50 *Pashkova E.Yu., Ametov A.S., Demidov N.A.*
Clinical significance of continuous glucose monitoring in diabetic patients on insulin therapy
- 58 *Filatova G.A., Depuyi T.I., Grishina T.I.*
Obesity: controversial issues that define metabolic health
- ORIGINAL RESEARCHES**
- 68 *Kapralova I.Yu., Verbovoy A.F., Sharonova L.A., Madyanov I.V., Verbovaya N.I., Galkin R.A., Kosareva O.V.*
Adipokines and hormonal and metabolic parameters in women with hypothyroidism
- 76 *Ametov A.S., Butaeva S.G.*
Combined hypoglycemic therapy: iDPP-4 in comparison with sulfonylureas
- 82 *Pan C., Han P., Ji Q., Li C., Lu J., Yang J., Li W., Zeng J., Hsieh A.-T., Chan J.*
Efficacy and safety of alogliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: A multicentre randomized double-blind placebo-controlled Phase 3 study in mainland China, Taiwan, and Hong Kong
- CLINICAL CASES**
- 93 *Khaykina M.B., Chernikova N.A., Chernitskaya E.R., Kushnir N.V., Stashevskaya V.N., Koklina A.V., Knyshenko O.A.*
Case history of ectopic ACTH syndrome

**Главный редактор
Аметов Александр
Сергеевич** – доктор
медицинских
наук, профессор,
заведующий кафедрой
эндокринологии
ФГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия
непрерывного
профессионального
образования»
Минздрава России,
член Президиума
Правления Российской
ассоциации
эндокринологов

Уважаемые читатели!

Редакция журнала «Эндокринология: новости, мнения, обучение» рада представить вашему вниманию первый номер 2018 г., приуроченный к 85-летию кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

В рубрике «Из истории эндокринологии» напечатана статья основателя Российского общества эндокринологов и основателя кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессора Василия Дмитриевича Шервинского «Внутренняя секреция и ее клиническое значение» (из книги «Основы эндокринологии», 1929 г.).

В рубрике «Аналитические обзоры» представлены статьи, посвященные разбору генетических маркеров в диагностике рака щитовидной железы и новым возможностям терапии неврологических осложнений сахарного диабета, в ходе которой наблюдаются снижение оксидантного стресса, улучшение состояния эндотелия и антиноцицептивный эффект. Также на страницах этого номера рассматривается клиническая значимость непрерывного мониторинга глюкозы у пациентов с сахарным диабетом на инсулинотерапии и представлен разбор спорных моментов, посвященных детальному метаболическому фенотипированию лиц, страдающих ожирением, с целью оптимизации стратегии профилактики и лечения для борьбы с кардиометаболическими заболеваниями.

В рубрике «Оригинальные исследования» приведены новейшие данные, полученные нашими коллегами. Большой интерес у читателей вызовет сообщение, что гипoadипонектинемия и гиперлептинемия у пациенток со сниженной функцией щитовидной железы влияют на развитие атерогенной дислипидемии, а терапия левотироксином натрия не приводит к нормализации липидного обмена. Кроме того, комбинированная сахароснижающая терапия (сравнение эффектов иДПП-4 с сульфонилмочевинной) способствует безопасному и эффективному контролю гликемии. А однократный прием алоглиптина (25 мг/сут) снижает уровни гликированного гемоглобина и глюкозы плазмы натощак, улучшает клинический ответ и хорошо переносится пациентами с сахарным диабетом типа 2.

Редакция журнала выражает надежду, что этот номер журнала будет интересен практикующему врачу и поможет в его нелегкой клинической практике!



МЕТАБОЛОМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТИРЕОЗОМ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ТИРЕОСТАТИКАМИ: КОРРЕЛЯЦИЯ С УРОВНЕМ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА

Ключевые слова:

ядерный магнитный резонанс, биомаркер, гипертиреозидизм, метаболомика, многомерный статистический анализ

Источник:

Piras C., Arisci N., Poddighe S., Liggi S., et al. Int J Biochem Cell Biol. 2017; 93: 119–28. doi: 10.1016/j.biocel.2017.07.024. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28782601

Гипертиреоз (ГТ) характеризуется интенсивным метаболическим воздействием, которое влияет на обмен липидов, углеводов и аминокислот, с увеличением затрат энергии в состоянии покоя и усилением термогенеза. Метаболомика – новый комплексный метод, который позволяет зафиксировать мгновенную метаболическую картину организма, отражающую специфические молекулярные и патофизиологические состояния.

Цель настоящего проспективного исследования – выявление явного метаболомического профиля у пациентов с ГТ путем применения ядерного магнитного резонанса (ЯМР) до и после лечения тиреостатиками.

Материал и методы. В данном проспективном исследовании приняли участие 15 пациентов (10 женщин, 5 мужчин) с впервые диагностированным гипертиреозом. Анализ на основе ЯМР проводили на образцах плазмы крови, взятых от тех же пациентов, как при постановке диагноза (НурТ₀), так и в момент достижения эутиреоза (НурТ₁). Полученные данные сопоставляли с данными группы контроля, в которую вошли 26 здоровых добровольцев. Многовариантный статистический анализ проводили с использованием дискриминантного анализа методом частных наименьших квадратов (PLS-DA). В ходе проведения PLS-DA оценивали индивидуальный метаболический профиль в группе контроля и в группе пациентов с гипертиреозом до начала лечения (R²X 0,638, R²Y 0,932, Q² 0,783). Интересно отметить, что после проведенного лечения было выявлено значительное отличие в показателях между группой контроля и группой пациентов с эутиреозом (R²X 0,510, R²Y 0,838, Q² 0,607), в то время как при сравнении данных пациентов с НурТ₀ и НурТ₁ выявлялся аналогичный кластер пациентов.

Результаты. Исследование показало, что гипертиреоз оказывает сильное влияние на метаболомический профиль, которое сохраняется после нормализации концентрации тиреотропного (ТТГ) и свободных тиреоидных гормонов (св. Т₃, св. Т₄). Таким образом, анализа уровней ТТГ, св. Т₃ и св. Т₄ может быть недостаточно для выявления долговременных периферических эффектов действия гормонов щитовидной железы. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения того, может ли и в какой степени оценка метаболомического профиля обеспечить важную информацию при клиническом лечении гипертиреоза.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕВОТИРОКСИНОМ МОДУЛИРУЕТ АКТИВАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ ПОСЛЕ ТИРЕОИДЭКТОМИИ ПРИ НЕДАВНО ВЫЯВЛЕННОМ СУБКЛИНИЧЕСКОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

Ключевые слова:

изопростаны, активация тромбоцитов, тиреоидные гормоны, sCD40-лиганд

Источник:

Desideri G., Bocale R., D'Amore A., Necozone S., et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2017; 27 (10): 896–901. doi: 10.1016/j.numecd.2017.07.002. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28964662

Субклинический гипотиреоз связан с повышенным риском развития атеросклеротических заболеваний. Известно, что растворимый CD40-лиганд (sCD40L), главным образом полученный из активированных тромбоцитов, и продукт перекисного окисления липидов 8-iso-простагландин F₂α (8-iso-PGF₂α) играют важную патофизиологическую роль в атерогенезе. В данном исследовании авторы анализировали связь между гормонами щитовидной железы и циркулирующими уровнями sCD40L и 8-iso-PGF₂α у пациентов с недавно выявленным субклиническим гипотиреозом после тиреоидэктомии на фоне заместительной терапии.

Материал и методы. Уровни циркулирующих гормонов щитовидной железы, sCD40L и 8-iso-PGF₂α оценивали у 40 пациентов с тиреоидэктомией в анамнезе (33 женщины, средний возраст – 52,0±11,7 года): в начале исследования (5–7 сут после операции) и через 2 мес после начала заместительной терапии левотироксином (LT-4). Исходно уровни циркулирующих тиреоидных гормонов указывали на субклинический гипотиреоз [тиреотропный гормон (ТТГ) – 7,7±3,9 мкЕд/мл, св. Т₃ – 1,8 0,6 пг/мл и св. Т₄ – 8,9±3,0 пг/мл]. Уровни циркулирующих sCD40L и 8-iso-PGF₂α непосредственно коррелировали друг с другом (r=0,360, p=0,023) и с уровнями ТТГ (r=0,322, p=0,043 и r=0,329, p=0,038, соответственно). Через 2 мес заместительной терапии с LT-4 уровни циркулирующих ТТГ (от 7,7±3,9 до 2,7±2,8 мкЕд/мл, p<0,0001), sCD40L (от 6,11±2,41

до $2,43 \pm 2,00$ нг/мл, $p < 0,0001$) и 8-iso-PGF 2α (от $45,33 \pm 6,94$ до $40,36 \pm 6,20$, $p < 0,0001$) сильно снизились. Значения изменения уровней циркулирующих sCD40L и 8-iso-PGF 2α непосредственно коррелировали друг с другом ($r = 0,399$ $p = 0,028$) и со значениями изменения уровня ТГГ ($r = 0,367$ $p = 0,020$ и $r = 0,339$ $p = 0,032$ соответственно).

Вывод. Результаты данного исследования позволяют предположить статистически значимое влияние уровня ТГГ на проатерогенную активацию тромбоцитов, что может быть результатом усиленного перекисного окисления липидов. Полученные данные частично могут объяснить повышенный риск развития атеросклеротической болезни у пациентов с субклиническим гипотиреозом.

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СДВИГОВОЛНОВОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ И КЛАССИФИКАЦИИ ТИРЕОИДИТА ХАШИМОТО У ДЕТЕЙ

Цель исследования – оценить эффективность эластографического коэффициента деформации (SI) в диагностике и классификации тиреоидита Хашимото (ТХ) в педиатрии.

Методы. Данное перекрестное контролируемое исследование проводилось в педиатрическом отделении радиологии центра высокоспециализированной помощи, в котором работают авторы. Группа исследования состояла из 63 детей с ТХ; контрольная группа состояла из 47 здоровых детей. Для проведения обычных ультразвуковых исследований (УЗИ) и SI использовали ультразвуковое устройство Aplio™ 500 с линейным преобразователем и эластографическим программным обеспечением 4,8–11,0 МГц. Ученые также изучали уровень корреляции между значениями коэффициента деформации и другими переменными.

Результаты. Средний возраст пациентов с ТХ составлял $139,63 \pm 27,61$ мес. Статистически значимых различий между контрольной группой ($143,09 \pm 27,32$ мес) и группой исследования по таким показателям, как средний возраст и пол, не выявлено. Среднее значение SI в группе здоровых участников и группе пациентов с ТХ составляло $0,26 \pm 0,77$ и $1,75 \pm 1,46$ соответственно ($p < 0,001$). При диагностике ТХ методом эластографии чувствительность составляла 92,1%, а специфичность – 66% (оптимальное среднее пороговое значение SI принималось равным 0,31, $p < 0,001$).

Вывод. Измерение эластографического SI в группе пациентов с ТХ для получения объективных количественных результатов является перспективным методом по сравнению с обычным УЗИ. Была выявлена высокая чувствительность увеличения значения SI по отношению к диагностике ТХ. Также было выявлено, что значение эластографического SI имеет более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с УЗИ у пациентов с ТХ с умеренным и выраженным уплотнением тканей.

Ключевые слова:

дети, эластография, тиреоидит Хашимото, коэффициент деформации, ультразвуковая диагностика

Источник:

Ozturk M., Yildirim R. Radiol Med. 2017; 122 (12): 960–6. doi: 10.1007/s11547-017-0801-3. Epub 2017 Aug 21.

PMID: 28828708

ВЛИЯНИЕ САКУБИТРИЛА/ВАЛСАРТАНА НА МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ, ОПОСРЕДОВАННЫЙ ФИЗИЧЕСКИМИ УПРАЖНЕНИЯМИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И ГИПЕРТОНИЕЙ

Недавно было одобрено применение сакубитрила/валсартана (LCZ696) – нового ингибитора ангиотензиновых рецепторов и неприлизина для лечения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. Неприлизин разрушает несколько пептидов, влияющих на липидный обмен, включая натрийуретические пептиды. В данном исследовании авторы изучили влияние 8-недельного курса терапии сакубитрил/валсартаном на общий липолиз, липолиз жировой ткани и окисление липидов во время выполнения определенных физических упражнений по сравнению с влиянием метаболически нейтрального препарата сравнения амлодипина. В данном многоцентровом рандомизированном двойном слепом контролируемом активным препаратом сравнения исследовании с параллельными группами принимали участие пациенты с абдоминальным ожирением и умеренной гипертонией (среднее систолическое давление крови в положении сидя ≥ 130 –180 мм рт.ст.). Уровень липолиза во время отдыха и выполнения физических нагрузок оценивали с применением микродиализа и индикаторной кинетики [1,1,2,3,3- 2 H]-глицерина. Расход энергии и уровни окисления субстрата измеряли одновременно с использованием непрямой калориметрии. Также определяли концентрации незатерифицированных жирных кислот в плазме крови, уровни глицерина, инсулина, глюкозы, адреналина и норадреналина, артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Физи-

Ключевые слова:

обусловленный физической нагрузкой липолиз, гипертензия, метаболизм липидов, натрийуретический пептид, неприлизин, ожирение, сакубитрил/валсартан

Источник:

Engeli S., Stinkens R., Heise T., May M., et al. Hypertension. 2018; 71 (1): 70–7.

doi: 10.1161/
HYPERTENSIONAHA.
117.10224.
Epub 2017 Nov 27.
PMID: 29180454

ческие упражнения повышали уровни глицерина в плазме крови, свободных жирных кислот, интерстициальную концентрацию глицерина и увеличивали скорость образования глицерина. Тем не менее индуцированная физическими упражнениями стимуляция липолиза не усиливалась при применении сакубитрила/валсартана по сравнению с применением амлодипина. Кроме того, сакубитрил/валсартан не влиял на расход энергии и окисление субстрата во время выполнения физических упражнений по сравнению с амлодипином. Лечение сакубитрилом/валсартаном в течение 8 нед не вызывало клинически значимых изменений в индуцированном физической нагрузкой липолизе или окислении субстрата у пациентов с ожирением и гипертонией. Это значит, что его положительное влияние на сердечно-сосудистую систему нельзя объяснить изменениями липидного обмена во время физических нагрузок.

Регистрация клинического исследования: URL: <https://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT01631864.

ВЛИЯНИЕ СОТАГЛИФЛОЗИНА НА УРОВЕНЬ ИНСУЛИНА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1

Источник:

Garg S.K., Henry R.R.,
Banks P., Buse J.B., et al.
N Engl J Med. 2017;
377 (24): 2337–48.
doi: 10.1056/
NEJMoa1708337.
Epub 2017 Sep 13.
PMID: 28899222

Для большинства пациентов с сахарным диабетом типа 1 (СД1) терапия только инсулином не позволяет достичь адекватного гликемического контроля. Авторы оценили безопасность и эффективность сотаглифлозина – перорального ингибитора натрий-глюкозных котранспортеров 1-го и 2-го типа, назначаемого в сочетании с терапией инсулином пациентам с СД1.

Методы. В ходе проведения данного двойного слепого исследования III фазы на базе 133 клинических центров по всему миру авторы рандомизировали 1402 пациентов с СД1, получавших лечение любым видом инсулинотерапии (инсулиновый насос или инъекции) для приема сотаглифлозина (400 мг/сут) или плацебо в течение 24 нед. Первичной конечной точкой был уровень гликированного гемоглобина <7,0% на 24-й неделе терапии, без эпизодов тяжелой гипогликемии или диабетического кетоацидоза после рандомизации. Вторичные конечные точки включали изменение исходного уровня гликированного гемоглобина, веса, систолического артериального давления и средней дневной дозы болюсного инсулина.

Результаты. Гораздо больше пациентов достигли первичной конечной точки в группе сотаглифлозина, а не в группе плацебо: 200 из 699 пациентов (28,6%) против 107 из 703 (15,2%), $p < 0,001$. Изменение предела среднего от исходного значения было более значимым в группе сотаглифлозина, чем в группе плацебо для гликированного гемоглобина (разница -0,46 процентных пункта), массы тела (-2,98 кг), систолического артериального давления (-3,5 мм рт.ст.) и среднесуточной болюсной дозы инсулина (-2,8 ед/сут) ($p \leq 0,002$ для всех сравнений). Частота эпизодов тяжелой гипогликемии была схожа в группе сотаглифлозина и в группе плацебо: 3,0% (21 пациент) и 2,4% (17 пациентов) соответственно. Частота зарегистрированных эпизодов гипогликемии с уровнем глюкозы в крови ≤ 55 мг/дл (3,1 ммоль/л) была значительно меньше в группе сотаглифлозина по сравнению с группой плацебо. Частота диагностирования диабетического кетоацидоза была выше в группе сотаглифлозина: 3,0% (21 пациент) и 0,6% (4 пациента) соответственно.

Вывод. В группе больных СД1, получающих инсулин, доля пациентов, достигших уровня гликированного гемоглобина <7,0% без диагностированных эпизодов тяжелой гипогликемии или диабетического кетоацидоза, была больше в группе, получавшей сотаглифлозин. Тем не менее уровень диабетического кетоацидоза был выше в группе сотаглифлозина. (Финансируется Lexicon Pharmaceuticals, inTandem3 ClinicalTrials.gov, NCT02531035.)

ВЛИЯНИЕ ПЕРОРАЛЬНОГО СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА НА ПРОФИЛАКТИКУ ДИАБЕТА У РОДСТВЕННИКОВ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Источник:

Writing Committee for the
Type 1 Diabetes TrialNet

Сахарный диабет типа 1 (СД1) требует серьезных изменений образа жизни, к тому же он связан с повышенными уровнями заболеваемости и смертности. Профилактика или задержка развития диабета могут иметь большой клинический эффект.

Цель исследования – определить, может ли пероральный способ введения инсулина отложить начало СД1 у аутоантител-положительных родственников пациентов с СД1.

Дизайн, условия и участники. Со 2 марта 2007 г. по 21 декабря 2015 г. были зарегистрированы данные о родственниках пациентов с СД1, у которых было выявлено по меньшей мере 2 вида аутоантител, включая аутоантитела к инсулину, и не было диагностировано нарушение толерантности к глюкозе (данные поступили из Канады, США, Австралии, Новой Зеландии, Великобритании, Италии, Швеции, Финляндии и Германии). В основной исследуемой группе ($n=389$) уровень высвобождения инсулина в I фазу при проведении внутривенного теста толерантности к глюкозе был выше пороговых значений. У 55 пациентов в страте 1 вторичного деления отмечался профиль антител, идентичный профилю основной исследуемой группы, однако в отличие от показателей последней уровень высвобождения инсулина в I фазу был ниже пороговых значений. У вторичной страты 2 ($n=114$) и страты 3 ($n=3$) отмечались разные комбинации профилей аутоантител и пороговых значений уровней высвобождения инсулина в I фазу. Клиническое наблюдение велось вплоть до 31 декабря 2016 г.

Вмешательство. Была проведена рандомизация пациентов для приема 7,5 мг/сут инсулина перорально ($n=283$) или плацебо ($n=277$). В их число вошли участники основной исследовательской группы, получавшие инсулин перорально ($n=203$) или плацебо ($n=186$).

Основные результаты и измерения. Первичным результатом было время до диагностирования диабета в основной исследовательской группе. Статистическая значимость основывалась на одностороннем пороговом значении 0,05, также были опубликованы односторонние 95% доверительные интервалы (ДИ).

Результаты. В общей сложности в исследовании приняли участие и были рандомизированы 560 человек [средний возраст – 8,2 года, межквартильный интервал (IQR) 5,7–12,1 года, 170 (60%) мальчиков, 90,7% белых не испаноязычных, у 57,6% был брат СД1]. 550 окончили исследование, в том числе 382 (96%) из основной исследовательской группы [средний возраст – 8,4 года, 245 (63%) мальчиков]. Во время медианного наблюдения в 2,7 года (IQR – 1,5–4,6 года) в основной исследовательской группе диабет был диагностирован у 58 (28,5%) участников в группе перорального приема инсулина и 62 (33%) в группе плацебо. Время до диагностирования диабета не отличалось между двумя группами [отношение рисков (HR) – 0,87, 95% ДИ 0–1,2; $p=0,21$]. Во вторичной страте 1 ($n=55$) диабет был диагностирован у 13 (48,1%) участников в группе перорального приема инсулина и 19 (70,3%) участников в группе плацебо. Временной интервал до диагностирования диабета был значительно больше при приеме инсулина перорально (HR – 0,45, 95% ДИ 0–0,82; $p=0,006$). HR для временного интервала до диагностирования диабета для межгрупповых сравнений для 116 участников в другой вторичной страте составил 1,03 (95% ДИ 0–2,11; $p=0,53$), а для всей когорты из 560 участников – 0,83 (95% ДИ 0–1,07; $p=0,11$), однако отличия не были статистически значимыми. Самым распространенным побочным эффектом была инфекция ($n=254$): 134 клинических случая в группе перорального приема инсулина и 120 в группе плацебо, но никаких значительных побочных эффектов, связанных с исследованием, не выявлено.

Вывод и релевантность. Среди аутоантител-положительных родственников пациентов с СД1 пероральный прием инсулина в дозе 7,5 мг/сут по сравнению с плацебо не задерживал и не предотвращал развитие СД1 более чем на 2,7 года. Полученные данные не свидетельствуют в пользу рациональности назначения инсулина перорально для профилактики диабета.

Oral Insulin Study Group, Krischer J.P., Schatz D.A., Bundy B., Skyler J.S., Greenbaum C.J. JAMA. 2017; 318 (19): 1891–902. doi: 10.1001/jama.2017.17070. PMID: 29164254

ЭФФЕКТ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Уровень заболеваемости сахарным диабетом типа 2 (СД2) во всем мире растет и влияет на качество жизни людей. Данное исследование было разработано для оценки влияния медицинского вмешательства на контроль веса и гликемических параметров у пациентов с ожирением и СД2. 126 пациентов с ожирением и СД2 были случайным образом разделены на 2 группы. Пациенты в группе контроля получали традиционное лечение, а пациенты в группе вмешательства соблюдали диетические рекомендации, выполняли физические упражнения и получали психологическую помощь на фоне проведения обычного лечения. Было выполнено 12-месячное клиническое наблюдение для сравнения изменения массы тела и гликемических параметров в обеих группах. 119 пациентов дошли до конца исследования: 60 из группы вмешательства и 59 из группы контроля. Уровни глюкозы в плазме натощак, постпрандиального уровня глюкозы в крови через 2 ч после еды, гликированного гемоглобина и альдозоредуктазы значительно

Источник: Jiang X., Fan X., Wu R., Geng F., Hu C. Medicine (Baltimore). 2017; 96 (42): e7524. doi: 10.1097/MD.00000000000007524. PMID: 29049180

снизились (все $p < 0,05$) в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой после 12 мес наблюдения. Кроме того, масса тела и индекс массы тела также значительно снизились в группе вмешательства, а потеря массы тела была наиболее значительной в группе вмешательства, а не в контрольной группе, во время последующего наблюдения. Таким образом, рассмотренное вмешательство в лечение больных ожирением и СД2 позволило улучшить показатели контроля уровня глюкозы в крови, уменьшить массу тела и частоту осложнений.

НОЧНАЯ СИСТЕМА КОНТРОЛЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ КРОВИ С ОБРАТНОЙ СВЯЗЬЮ УЛУЧШИЛА ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ В ХОДЕ ПРОВЕДЕНИЯ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ГРУППЕ ВЗРОСЛЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1

Источник:

Brown S.A., Breton M.D., Anderson S.M., Kollar L., et al.
 J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102 (10): 3674–82.
 doi: 10.1210/jc.2017-00556.
PMID: 28666360

Система управления с обратной связью (CLC) для лечения диабета типа 1 (СД1) является новым методом оптимизации контроля глюкозы; сейчас разрабатываются стратегии ее индивидуализированной реализации.

Цель исследования – проанализировать уровень гликемического контроля ночной системой CLC, назначение которой заключается в сбросе гликемических показателей пациента до уровней, находящихся в границах нормальных значений каждое утро.

Дизайн. Рандомизированное перекрестное многоцентровое исследование.

Участники. 44 пациента с СД1, нуждающиеся в установке инсулиновой помпы.

Клиническое вмешательство. Сравнивали терапию путем установки инсулиновой помпы с глюкозным сенсором (SAP) в домашних условиях и 5 ночей, проведенных с системой CLC (активна с 23:00 до 07:00) в контролируемой амбулаторной обстановке (исследовательский центр или отель), и дальнейшим подисследованием: еще 5 ночей с системой CLC, но уже в домашних условиях.

Критерии эффективности. Процент времени, в течение которого уровень глюкозы (с непрерывным мониторингом) находился в целевом диапазоне (от 70 до 180 мг/дл).

Результат. 40 участников (возраст – $45,5 \pm 9,5$ года, уровень гликированного гемоглобина – $7,4 \pm 0,8\%$) завершили исследование. Доля времени, в течение которого уровень глюкозы находился в целевом диапазоне (от 70 до 180 мг/дл), значительно увеличилась при использовании системы CLC против SAP за 24 ч ($78,3\%$ против $71,4\%$, $p=0,003$) и в течение ночи ($85,7\%$ против $67,6\%$, $p<0,001$). Время, проведенное в гипогликемическом диапазоне (<70 мг/дл), значительно уменьшилось в группе CLC против SAP за 24 ч ($2,5\%$ против $4,3\%$, $p=0,002$) и в течение ночи ($0,9\%$ против $3,2\%$, $p<0,001$). Средний уровень глюкозы в 07:00 был ниже в группе CLC, чем в группе SAP ($123,7$ против $145,3$ мг/дл, $p<0,001$). Подисследование, проведенное в домашних условиях, в котором приняли участие 10 пациентов с СД1, выявило схожие тенденции с увеличением времени, в течение которого уровень глюкозы находился в целевом диапазоне (от 70 до 180 мг/дл) в течение ночи ($75,2\%$ против $62,2\%$, $p=0,07$) и уменьшением времени, в течение которого уровень глюкозы находился в гипогликемическом диапазоне (<70 мг/дл) в течение ночи в группе CLC против SAP ($0,6\%$ против $3,7\%$, $p=0,03$).

Вывод. Только ночная система CLC увеличивала время, в течение которого уровень глюкозы находился в целевом диапазоне в течение 24 ч и уменьшала время, в течение которого уровень глюкозы находился в гипогликемическом диапазоне в течение 24 ч в контролируемой амбулаторной обстановке. Пилотное дополнительное исследование, проведенное в домашних условиях, показало аналогичную незначительную тенденцию.

ОДНОКРАТНАЯ ДОЗА МЕТФОРМИНА УСИЛИВАЕТ ИНДУЦИРОВАННУЮ ЖЕЛЧНОЙ КИСЛОТОЙ СЕКРЕЦИЮ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Источник:

Bronden A., Alber A., Rohde U., Rehfeld J.F., et al.

Несмотря на то что метформин является препаратом первой линии в лечении сахарного диабета типа 2 (СД2), механизмы снижения уровня глюкозы метформином до конца неясны. Один из предложенных вариантов – кишечный механизм действия через подавление реабсорбции желчных кислот и, как следствие, усиление секреции глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1).

Для жизни с СД 1 и 2 типа*



Туджео

инсулин гларгин 300 ЕД/мл

Уверенность на новом уровне!



Стабильный предсказуемый контроль гликемии 24 часа и более^{1,3}



Меньший риск гипогликемии по сравнению с гларгином 100 ЕД/мл^{2,4,6}



Долгосрочная сердечно-сосудистая безопасность гларгина^{1,5}

ПОСЛЕДНЕЕ ПОКОЛЕНИЕ БАЗАЛЬНОГО ИНСУЛИНА

ОТ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ЛАНТУСА^{1,7}

Инсулин гларгин 100 ЕД/мл



ЛП-003653

Только для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

* Лечение сахарного диабета у взрослых.

СД 1 типа: сахарный диабет 1-го типа; СД 2 типа: сахарный диабет 2-го типа.

1. Инструкция по применению Туджео SoloStar®. 2. Yki-Jarvinen H. et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235–3243. 3. Becker R. H. et al. Diabetes Care 2015; 38 (4): 637–643. 4. Ritzel R. et al. Diabetes Obes. Metab. 2015; 17: 859–867. 5. Gerstein H. C. et al. New Eng. J. Med. 2012; 3667: 319–328. 6. Home P. et al. Diabetes Care 2015; 38: 2217–2225. 7. Инструкция по медицинскому применению Лантус® SoloStar®.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Туджео SoloStar® Регистрационный номер: ЛП-003653. Торговое название препарата: Туджео SoloStar®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Фармакодинамика: инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинации ДНК бактерий вида Escherichia coli (штаммы K12) и имеет низкую растворимость в нейтральной среде. Действие препарата Туджео SoloStar® - более 24 часов (до 36 часов). Лекарственная форма: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 300 ЕД (10,91 мг), а также вспомогательные вещества: метакрезол (м-крезол) - 2,70 мг, цинка хлорид - 0,19 мг (соответствует - 0,09 мг цинка), глицерол (85 %) - 20 мг, натрия гидроксид - до pH 4,0, хлористоводородная кислота - до pH 4,0, вода для инъекций - до 1,0 мл. Показания по применению: сахарный диабет у взрослых, требующий лечения инсулином. Способ применения и дозы: Единицы препарата Туджео SoloStar® (инсулина гларгин 300 ЕД/мл) относятся только к препарату Туджео SoloStar® и не эквивалентны другим единицам, выражающим силу действия других аналогов инсулина. Туджео SoloStar® следует вводить подкожно в подкожно-жировую клетчатку живота, плеча или бедра 1 раз в сутки в любое время дня, предпочтительно в одно и то же время. При необходимости пациенты могут проводить инъекцию в течение 3 часов до или 3 часов после обычного для них времени ее проведения. С помощью шприц-ручки Туджео SoloStar® можно вводить дозы от 1 до 80 единиц на инъекцию с шагом увеличения дозы в 1 единицу. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа препарат Туджео SoloStar® должен применяться один раз в сутки в сочетании с инсулином, вводимым во время приема пищи, и требует индивидуальной коррекции дозы. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа Туджео SoloStar® может применяться, как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. Комбинированная терапия начинается с дозы инсулина гларгина 0,2 ЕД/кг массы тела один раз в сутки и в последующем схема лечения корректируется индивидуально. Инсулин гларгин 100 ЕД/мл и препарат Туджео SoloStar® не биоэквивалентны и непосредственно не взаимозаменяемы. Переход с инсулина гларгина 100 ЕД/мл на препарат Туджео SoloStar® может быть проведен из расчета единица на единицу, но для достижения целевого диапазона концентраций глюкозы в плазме крови может потребоваться более высокая доза препарата Туджео SoloStar®; При переходе с применения препарата Туджео SoloStar® на инсулин гларгин 100 ЕД/мл для снижения риска развития гипогликемии доза должна быть уменьшена (приблизительно на 20 %) с последующей корректировкой дозы при необходимости. Во время перехода на препарат Туджео SoloStar® и в течение нескольких недель после него рекомендуется проведение тщательного метаболического мониторинга. У всех пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови. Препарат Туджео SoloStar® нельзя смешивать с каким-либо другим инсулином или разводить. Препарат Туджео SoloStar® не является инсулином выбора для лечения диабетического кетоацидоза, не предназначен для внутривенного введения и не предназначен для введения с помощью инсулиновой инфузионной помпы. Во избежание возможной передачи заболеваний, передающихся через кровь, инсулиновые шприц-ручки не должны использоваться более чем одним пациентом, даже при условии замены иглы. Срок использования препарата в однодозовой шприц-ручке Туджео SoloStar® после первого применения: - 4 недели. Противопоказания: Повышенная чувствительность к инсулину гларгину или к любому из вспомогательных веществ препарата. Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных, подтверждающих эффективность и безопасность применения препарата у детей и подростков). С осторожностью: У беременных женщин (возможность изменения потребности в инсулине в течение беременности и после родов), пациентов пожилого возраста; пациентов с некомпенсированными эндокринными нарушениями (такими как гипотиреоз, недостаточность адреногипофиза и коры надпочечников); при заболеваниях, сопровождающихся рвотой или диареей; при выраженном стенозе коронарных артерий или сосудов головного мозга; при пролиферативной ретинопатии (особенно если пациентом не проводилось фотokoагуляция); при почечной недостаточности; при тяжелой печеночной недостаточности. Нежелательные эффекты: Обмен веществ. Очень часто: гипогликемия. Орган зрения. Редко: нарушение зрения, ретинопатия. У пациентов с пролиферативной ретинопатией, особенно не получающих лечения фотokoагуляцией, эпизоды тяжелой гипогликемии могут приводить к развитию переходящей потери зрения. Иммунная система. Редко: системные аллергические реакции. Образование антител к инсулину, аллергические реакции немедленного типа на инсулин Кожа и подкожные ткани. Часто: липодистрофия (у 1–2 % пациентов). Нечасто: липоатрофия. Скелетно-мышечная и соединительная ткань. Очень редко: миалгия. Общие расстройства и нарушения в месте введения. Часто: реакции в месте введения (3–4 %) (покраснение, боль, зуд, крапивница, отек или воспаление). Редко: задержка натрия, отеки (особенно, если интенсифицированная инсулинотерапия приводит к улучшению ранее недостаточного метаболического контроля). Профиль безопасности для детей и подростков моложе 18 лет на настоящий момент не установлен. Условия хранения: В защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2,5 года. По истечении срока годности препарат применять нельзя. Условия отпуска: Отпускается по рецепту. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Санofi-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия.

SARU.DIA.16.04.0497

SANOFI DIABETES

J Clin Endocrinol Metab.
2017; 102 (11): 4153–62.
doi: 10.1210/
jc.2017-01091.
PMID: 28938439

Цель исследования – оценить влияние эндогенно выделенной желчи на уровень секреции GLP-1 и глюкометаболический эффект при однократном введении метформина пациентам с СД2.
Дизайн. Рандомизированное плацебо-контролируемое перекрестное двойное слепое исследование.

Условия. Данное исследование было проведено в Центре исследования диабета, госпиталь Гентфорд, Дания.

Пациенты. 15 пациентов с СД2 получали метформин; все участники завершили исследование.

Вмешательство. 4 дня проведения исследования с рандомизированным введением либо 1500 мг метформина, либо плацебо в сочетании с внутривенной инфузией холецистокинина [0,4 пмоль/(кг×мин)] или физиологического раствора.

Главные критерии эффективности. Изменение уровня GLP-1 в плазме крови.

Результаты. Однократная доза метформина дополнительно усиливала опосредованную желчной кислотой индукцию секреции GLP-1 ($p=0,02$), тогда как метформин сам по себе не увеличивал концентрации GLP-1 в плазме по сравнению с плацебо ($p=0,17$). Метформин в сочетании с конкоминантным холецистокинин-индуцированным опорожнением желчного пузыря ($p=0,02$) и без него ($p=0,02$) приводил к снижению уровня глюкозы в плазме крови при сравнении с данными группы плацебо. Никакой GLP-1-опосредованной индукции секреции инсулина или подавления секреции глюкагона не выявлено.

Вывод. Метформин вызвал усиление ответа GLP-1 на холецистокинин-опосредованное опорожнение желчного пузыря у пациентов с СД2, в то время как в краткосрочном периоде не выявлено вторичного влияния на секрецию инсулина или глюкагона.

ВНУТРИИНДИВИДУАЛЬНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ И СУТОЧНЫЙ БИОРИТМ ФАКТОРОВ РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ЛЮДЕЙ С НОРМАЛЬНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТЬЮ К ГЛЮКОЗЕ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Источник:
Hanefeld M.,
Engelmann K., Appelt D.,
Sandner D., et al.
PLoS One. 2017;
12 (10): e0184234.
doi: 10.1371/journal.
pone.0184234.
eCollection 2017.
PMID: 28991900

Повышенный уровень факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) у пациентов с диабетом связан с повышенным риском развития микрососудистых осложнений. В то же время низкие уровни VEGF после интравитреального введения антител могут быть связаны с острыми сердечно-сосудистыми осложнениями и неэффективностью лечения. Индивидуальные уровни системного VEGF варьируют в широком диапазоне в зависимости от применяемых аналитических методов и качества контроля диабета. До сих пор информация о внутрииндивидуальных колебаниях в течение длительных периодов времени и в соответствии с суточными биоритмами ограничена. Авторы проанализировали интраиндивидуальные колебания VEGF-A, VEGF-C и плацентарного фактора роста (PLGF) в СТАД (цитрат-теофиллин-аденин-дипиридамо́л) плазме, а также VEGF-A в сыворотке крови в течение 6 мес у пациентов со стабильным контролируемым диабетом типа 2 (10 мужчин, 10 женщин), а также аналогичных по возрасту и полу пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе. Кроме того, циркадные уровни VEGF контролировали ежедневно с 7:30 до 19:30 при стандартизированном наблюдении за обменом веществ. Также была проанализирована связь с метаболическими, гормональными и воспалительными биомаркерами. Уровни VEGF-A, VEGF-C и PLGF оставались стабильными в плазме крови и VEGF-A в сыворотке в течение 6 мес в обеих группах. Никаких циркадных изменений не наблюдалось по отношению к сывороточным и плазменным концентрациям VEGF-A. Небольшое снижение уровней VEGF-C в плазме выявлялось после 17:00 в обеих группах, а статистически значимый пик концентрации PLGF отмечался после обеда, что было более выражено при сахарном диабете типа 2. Многофакторный анализ показал, что только сывороточный уровень VEGF-A коррелировал с продолжительностью диабета, тогда как уровень VEGF-C коррелировал только с уровнями гликированного гемоглобина и глюкозы натощак. Авторы не отметили значительных внутрииндивидуальных изменений сывороточной VEGF-A и VEGF-A, VEGF-C и PLGF в СТАД плазме в течение 6 мес. В целом однократное утреннее измерение системных уровней VEGF после 7:30 представляется надежным параметром оценки индивидуального риска, связанного с аномальными концентрациями VEGF в крови.

Уважаемые коллеги!

Эндокринология как область науки с каждым годом привлекает к себе все большее внимание исследователей. Развитию ее главным образом способствуют накопление знаний в области гормонов, разработка и усовершенствование старых, уже существующих методов диагностики, включая способы получения прижизненного изображения эндокринных органов и систем.

Эндокринология, как и любые другие медицинские науки, в течение последнего столетия пережила много разных событий, что послужило мощным стимулом к ее развитию.

Рассуждая о перспективах, в первую очередь мы должны хорошо помнить и знать свое прошлое. В этой связи мы посчитали крайне интересным опубликовать именно в этом номере журнала статью основателя Российского общества эндокринологов и основателя нашей кафедры, 85-летний юбилей которой мы отмечаем, профессора Василия Дмитриевича Шервинского «Внутренняя секреция и ее клиническое значение» из книги «Основы эндокринологии» (Москва, 1929 г.).

*Аметов А.С., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России*

Шервинский В.Д.**ВНУТРЕННЯЯ СЕКРЕЦИЯ И ЕЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ¹**

Раскрытие тайн, заложенных, как сказано, в тех ничтожных по величине органах, которые не обращали в течение веков на себя внимание исследователей и которые оказались несущими на себе столь важные функции, произвело в высшей степени существенное влияние на клиническое изучение больных и обогатило в конце концов так называемую частную патологию и терапию целой новой главой. Чем теснее и чаще сопоставлялись клинические наблюдения, экспериментальные данные и патологоанатомические изыскания, тем все более и более выяснялась самостоятельность и этиологическая сущность многих болезней и их связь с изменением функций эндокринных органов. Стоит только взглянуть на перечень статей, помещенных во второй части этого руководства, чтобы составить себе понятие о том количестве болезней, которые связываются в настоящее время с органами внутренней секреции. Само собой разумеется, что одни болезни имеют, может быть, больше оснований считаться зависимыми от нарушения нормальной деятельности эндокринных органов, другие меньше. Как было уже упомянуто выше, базедова болезнь и микседема могут считаться классическими примерами самостоятельных нозологических единиц, развитие которых обусловливается изменениями щитовидных желез. Но, например, такая форма болезни, которая известна под именем несахарного мочеизнурения (*diabetes insipidus*), возбуждает у некоторых исследователей сомнения относительно ее зависимости от изменения функций задней доли мозгового придатка.

Это оправдывается тем непостоянством в патологоанатомических находках при вскрытии страдавших несахарным мочеизнурением, непостоянством, вызывающим даже сомнение: представляет ли *diabetes insipidus* самостоятельную нозологическую единицу и не есть ли это только симптом каких-то неизвестных доселе болезней. Что неизвестно, то пока остается неизвестным; надо только помнить, что не всякая полиурия есть *diabetes insipidus*. Клинически эта болезнь так ярко отделяется от других форм болезней, что трудно сомневаться в ее самостоятельности как нозологической единицы. Мы не будем входить в рассмотрение этого вопроса теперь, ибо это найдет себе место в соответствующей главе руководства. Мы приводим эту форму болезни как пример главы, недостаточно еще разработанной. Нам важна здесь одна сторона дела, а именно: находится

¹ Стиль автора сохранен. – Прим. ред.



ли развитие несахарного мочеизнурения в зависимости от измененной или утраченной функции мозгового придатка. Эксперимент дает нам некоторое указание на это: экстирпация мозгового придатка вызывает у животных увеличенное количество выделяемой мочи. Но это, может быть, происходит вследствие повреждения соседних отделов нервной системы, что особенно оттеняют работы в лаборатории проф. *Богомолец*. Клиническая практика дает нам в этом отношении очень важные данные. Клинический, точно установленный факт благоприятного действия вытяжки из задней доли гипофиза на больных, страдающих несахарным мочеизнурением, которые *почти* с математической точностью начинают выделять гораздо менее мочи и совершенно избавляются от мучительного чувства постоянной жажды, как только им вводят под кожу так называемый питуитрин Р, ясно говорит за указанную выше зависимость. Это клиническое данное носит на себе характер точного эксперимента, пожалуй, даже настолько, что невольно возникает вопрос, нужно ли прибегать к экспериментальному исследованию для решения его. Если видеть противоречие здесь

в том, что ни один случай *diabetes insipidus* еще не был излечен такой заместительной органотерапией, то это возражение несущественно. При микседеме, например, приходится давать препараты щитовидной железы в течение многих лет, потому что в этих случаях необходимо вводить в организм почти постоянно тот биохимический агент, отсутствие которого вызывает болезнь. То же относится и к *diabetes insipidus*.

Я могу, например, указать на случай, где назначенный мною питуитрин Р больная принимала в течение месяцев; жажда у нее прекратилась, силы восстановились, количество мочи значительно уменьшилось, больная прибавила в весе и, главное, сделалась снова работоспособной. Само собой разумеется, что ей предложено вводить в организм то же вещество и далее, ибо что же остается делать, как не пополнять то, чего не достает. Факт благоприятного влияния экстракта из задней доли гипофиза на *diabetes insipidus* есть факт положительный и, несомненно, указывающий на то, что мозговой придаток имеет отношение к этой болезни.

Gley, Camus и др. давно уже указывали на то, что во многих процессах (обмена, водяного баланса), которые связывались с отправлениями мозгового придатка, значительную роль играет не самый придаток, а *pars subthalamica* промежуточного мозга. Эксперименты, поставленные *ad hoc*, действительно указывают на постоянное изменение указанной части мозга при операциях на мозговом придатке. Однако это обстоятельство несколько не меняет дела. Патологоанатомические изменения в нервных элементах этого участка при повреждениях гипофиза указывают только на то, что при операциях в этой трудно доступной области невозможно избежать повреждения мозговой субстанции, а с другой стороны, может быть, повреждения мозгового придатка влекут за собой повреждения промежуточного мозга, если гипофиз имеет некоторое отношение к питанию и отправлениям его. Ясно, что эти два органа, мозговой придаток и промежуточный мозг, тесно связаны между собой, и, вероятно, обмен и водяной баланс находятся в функциональной зависимости от взаимодействия этих двух частей; но вышеприведенный клинический факт несомненно говорит за положительную роль мозгового придатка по отношению к указанным функциям организма. Эксперименты и дальнейшие клинические наблюдения должны изучать подробности этого отдела физиологии, но основной факт и должен оставаться основным. Этот пример я привожу ради того, чтобы показать, какое значение имеют клинические наблюдения при установлении той или другой самостоятельной нозологической единицы. С другой стороны, на этом примере также ясно видна все более и более вырисовывающаяся связь органов внутренней секреции с нервной системой. Клиническая практика давным-давно уже указала, что развитие многих болезней, признанных в настоящее время эндокриногенными, зависит от состояния нервной системы. Базедова болезнь

в огромном большинстве случаев, несомненно, развивается вслед за тем или иным потрясением нервной системы, все равно, будет оно хроническим или острым. Но так как нет базедовой болезни без изменения функции щитовидной железы, то с клинической точки зрения нервная система должна оказывать сильнейшее воздействие на отправления этой железы. С другой стороны, клиническая практика также давно отметила, что симптомокомплекс базедовой болезни складывается из явлений, исходящих от нервной системы больных даже в тех случаях, где базедова болезнь была вызвана не непосредственным поражением нервной системы и где этиологические факторы были совсем иного порядка. По этому поводу можно напомнить, что *Charcot*, работавший в доэндокринологический период, считал базедову болезнь за своеобразное выражение большого невроза, близкого к истерии: так резко бросалась в глаза клиницисту связь этой болезни с нервной системой. Развитие сахарного мочеизнурения во многих случаях также нельзя не поставить в связь с предшествовавшим поражением нервной системы, хотя в этих случаях указываемая зависимость не так рельефно выступает. Эмбриологическое развитие надпочечников указывает на тесную связь этих органов, по крайней мере их мозгового слоя с симпатической нервной системой; адреналин имеет сродство именно к этому отделу вегетативной нервной системы. Этих примеров достаточно, чтобы указать на весьма тесную зависимость, которая как бы спаивает в одно целое эндокринную и нервную систему. Само собой разумеется, что это обстоятельство нисколько не умаляет значения ни той, ни другой. Что в гальванической цепи важнее для ее функционирования: цинк, уголь или жидкость? Только совокупность их образует стройное целесообразное целое. Исследования взаимных соотношений указанных двух систем, эндокринной и нервной, расширяет как область их изучения, так и сферу практического приложения эндокринологических данных. При клинических исследованиях должно всегда помнить про эту связь и про взаимное отношение органов внутренней секреции. Это последнее может зависеть от воздействия одной эндокринной железы на другую или путем непосредственного влияния самих инкретов, или через посредство нервной системы. Этот вопрос, очень интересный и сложный, требует еще многих изысканий, ибо наличные данные в науке, касающиеся этой проблемы, имеют более гипотетический характер, как и все схемы, ради него построенные.

Таким образом, в одних случаях самостоятельные нозологические формы устанавливаются довольно точно, в других – с некоторыми колебаниями, в третьих – дело является настолько неясным и зависящим от стольких факторов, что задача оказывается пока что неразрешимой. Примеры всего этого будут ясно вырисовываться перед читателем по мере чтения этой книги. Надо, впрочем, заметить, что далеко не ко всем болезням, в основе которых лежат ненормальные функции эндокринных органов, можно применить такие же рассуждения, как только что высказанные относительно базедовой болезни. Во многих подобных заболеваниях больше предположений относительно их этиологии, чем прочно установленных данных.

В этом пункте мы касаемся очень трудного общего вопроса об установлении отдельных нозологических форм, о номенклатуре болезней и о их классификации. Эти вопросы не раз были предметом обсуждения специальных международных комиссий ради того, чтобы выработать единую номенклатуру и классификацию болезней, что дало бы возможность сравнивать заболеваемость в различных странах. Но до сих пор мы еще далеки от обладания удовлетворительной номенклатурой и классификацией болезней. Да это и вполне понятно. Мы не можем здесь входить в рассмотрение этого большого вопроса, но раз его коснувшись, нельзя обойти его полным молчанием, тем более что как раз нам приходится говорить о самостоятельности тех или других болезненных состояний, в основе которых лежит изменение функций эндокринной системы. Только там самостоятельность болезни как нозологической единицы может быть строго определена, где имеется несомненная и всегда единая этиология болезни. К этому неизбежно присоединяются определенный патологоанатомический субстрат и клиническое проявление болезни, хотя бы и весьма варьирующее в различных случаях. Возьмем для примера *tbc*. Это – вполне определенная форма болезни, которая может локализоваться и выражаться клинически самым различным образом. Но как бы он ни проявлялся и где бы ни локализовался, это всегда будет *tbc*. Номенклатура здесь сомнений не вызывает, и *tbc* занимает место в классификации болезней совершенно определенное; при медико-статистической разработке материала все проявления *tbc*

должны быть объединены в одну группу. Само собой разумеется, что и все остальные инфекционные болезни, острые или хронические, отличаются той же определенностью, как и приведенный пример. Это обстоятельство очень облегчает и делает более точной разработку медико-статистического материала, а стало быть, и более приближает нас к конечной цели таких разработок, т.е. к применению мер борьбы с этими болезнями в масштабе социальных мероприятий. Чем более мы будем проникать в познание существенных причин болезней, тем должно быть большее объединение разрозненных теперь болезней. Я даже осмелюсь высказать такое предположение. Многие болезни, считающиеся в настоящее время самостоятельными формами, как, например, артриты, атеросклероз, гипертензия, некоторые дерматиты и т.д., объединятся в одну большую группу того неправильного обмена веществ, который теперь мы обозначаем именем артрита. Я этим предположением хочу только сказать, что необходимо гораздо более близкое знакомство с болезнями в смысле их этиологического понимания, чтобы устанавливать номенклатуру и классификацию. Это дело будущего. В настоящее же время провести строго этиологический принцип при определении отдельных нозологических форм невозможно, для этого недостает еще знаний. Вот почему мы не можем отделаться от принципа чисто клинического и отчасти патологоанатомического при определении болезней, и это еще долго будет нами руководить. Возьмем опять-таки для примера базедову болезнь. Совершенно определенная клиническая картина, непрерывное участие в развитии этой болезни измененной функции щитовидной железы и результаты лечения – все это неизбежно заставляет отделить симптомокомплекс базедовой болезни в самостоятельную нозологическую единицу, связанную с поражением щитовидной железы. Но этиология базедовой болезни может быть весьма различна, и в смысле этиологического принципа она может быть отнесена и к *Is*, и к *tbc*, и к неврозам, и т.д. Но в подобном случае дело от этого пока существенно не изменится. Если базедова болезнь развивалась от воздействия сифилитической инфекции, то при статистике такие случаи должны отделяться в рубрику сифилиса, а с другой стороны, отмечаться как и базедова болезнь для суждения о частоте этой болезни в данной местности или среди данного населения. Это можно сравнить, например, с переломами ног; для учета переломов от железнодорожных несчастий, от уличного движения и т.п. надо принимать во внимание причину перелома, а для суждения о том, сколько было переломов ног вообще, надо принимать во внимание только перелом как таковой, т.е. как самостоятельную форму болезни. В этом замечается как бы некоторая двойственность отношения к отдельным болезненным формам, но это есть двойственность разработки, а не по существу.

Изменение в клиническом проявлении той или другой болезни происходит не только вследствие того, что тот или другой эндокринный орган вовлекается в болезненный процесс и присовокупляет к обычным симптомам болезни еще новые явления, свойственные поражению именно этого эндокринного органа, но и по другим обстоятельствам. *Pearce* и *van Allen* путем экспериментов на животных убедились, что сифилис, конечно привитой, гораздо тяжелее протекает у животных тиреоидэктомированных, чем у нормальных. Этого, пожалуй, *a priori* можно было ожидать ввиду ослабления организма, которое следует вслед за тиреоидэктомией. Но это наводит мысль и на другой вопрос: насколько функции желез внутренней секреции могут влиять на проявление той или иной инфекции? Этот вопрос чрезвычайно интересный и важный в практическом отношении. Представим себе, что избыточная функция эндокринного органа влияет ослабляющим образом на известную инфекцию; тогда, естественно, следует вводить инкрет этого органа в организм, пораженный той же инфекцией, ради ослабления ее воздействия на организм. Эти вопросы, однако, совершенно еще не затронуты, но, я полагаю, что скоро и они привлекут на себя внимание исследователей.

Точное распознавание болезней, связанных с изменением функций эндокринных органов, зависит от рельефности их клинического явления. Но, помимо этих форм, встречается в жизни множество заболеваний, только подробное изучение которых и особо внимательное исследование больных дает возможность уяснения настоящего характера их. Многие болезни, которые прежде диагностировались как малокровие, невращения, различные неврозы и т.п., оказываются в настоящее время лишь неясно выраженными формами определенных эндокринных заболеваний, так называемых французами *formes frustes*. Этот термин «*fruste*» очень удачно выражает соединенное

с ним понятие о клиническом проявлении болезни. «Fruste» значит стертый, неясный, как, например, стертая медаль или монета, рисунок которых стерся настолько, что лишь при очень внимательном рассматривании и сравнении с монетами ясной чеканки можно распознать, к какой категории монет или медалей она относится. Точно так же клинические выражения того или другого эндокринного заболевания представляют иногда не типическую картину болезни, по которой ее легко распознать, а являются лишь некоторые черты этой классической картины, по которым только при очень внимательном наблюдении и обсуждении разрозненных симптомов можно поставить правильный диагноз.

Кроме того, при клиническом разборе вообще, как острых, так и хронических больных, следует всегда помнить о возможном участии в данном клиническом случае ненормальной функции тех или других эндокринных органов. Значение этих последних для жизни организма огромно, все равно, проявляется влияние этих органов через посредство нервной системы или непосредственно по действию их инкретов на состояние веществ в клетках и тканях. При различных болезнях органы внутренней секреции подвергаются изменению, т.е. так или иначе они вовлекаются в болезненный процесс, развившийся в организме. Это участие эндокринных органов в различных болезнях непременно отражается на клиническом появлении болезни. Это отражение в иных случаях нерельефно и так мало изменяет привычную клиническую форму болезни, что мы часто не принимаем во внимание влияние органов внутренней секреции, хотя, весьма вероятно, многие типические формы острых и хронических болезней создались при непримечательном участии этих органов. В других случаях мы поражаемся появлением при общем типическом выражении болезни отдельных симптомов, которые обычно не входят в клиническую картину данной болезни. Обсудивши основательно эти необычные симптомы, нередко можно прийти к заключению, что они зависят от большего, чем обычно, участия того или иного эндокринного органа в данной болезни. Так, например, необычно частый пульс или особая потливость в первом периоде течения брюшного тифа могут зависеть от сопутствующего раздражения щитовидной железы, измененная функция которой отклоняет ход брюшного тифа от обычной его колеи. Особая нервная раздражительность, беспокойство, плохой сон и сердцебиение, появляющееся иногда в течение, например, затяжного воспаления легких, также могут быть следствием участия в болезненном процессе щитовидной железы. Благоприятное влияние на таких больных антитиреоидина и устранение указанных симптомов этим средством подтверждают диагностику. Клиническое мышление, должностное всегда быть многосторонним, не может, конечно, оставлять вне своего внимания и эндокринологические функции при разборе симптоматологии различных болезней. Помимо выяснения этим путем клинической картины болезни, это направляет терапию на более правильный путь. Конечно, наше сравнительно малое знакомство с эндокринными органами и сложный комплекс их соотношений между собой и с другими органами очень затрудняет диагностику, но все же клиническое мышление, направленное и в эту сторону, должно способствовать расширению нашего диагностического горизонта. Хорошо известно теперь изменение надпочечников при многих инфекционных болезнях и особенно при дифтерии. Поражение столь необходимых для жизни органов, как надпочечники, должно оказывать резкое влияние на течение и исход болезни: общая слабость, адинамия, падение давления, гипотоническое состояние периферического сердца и ослабление деятельности центрального — все это может быть в зависимости от резко пониженной функции надпочечных желез и хромаффинной системы. Можно представить себе и не столь резкое изменение функции только что указанных органов, как в приведенном примере. Мне встречались случаи необычайной слабости молодых людей, так что они уставали от очень небольшой прогулки, и ни железо, ни мышьяк, ни стрихнин, ранее назначаемые, не устраняли этой слабости, а адреналин производил очень ясный, относительно быстрый положительный эффект. Невольно мыслилась в подобных случаях наличие недостаточности надпочечных желез. Однако, чтобы установить особую нозологическую форму *insuff. suprarenalis* или считать подобный случай за *forme fruste* аддисоновой болезни, необходимо иметь большее количество наблюдений. Невольно задаешься также вопросом, не относятся ли к этой категории и некоторые случаи *hypotensionis*. С другой стороны, могут же быть случаи и усиленной функции надпочечных желез, а стало быть, и избыточное

поступление адреналина в организм. Это вполне вероятно по аналогии с другими железами внутренней секреции. А если так, то перенасыщение организма хотя легко распадающимся, но далеко не безразличным веществом не может оставаться без влияния. Не зависит ли таким образом от измененной функции надпочечников поражающий иногда клинициста ранний артериосклероз у молодых людей, когда тщательно собранный анамнез не указывает никаких обычных этиологических моментов для этого болезненного состояния. Проф. *В.А. Оппель*, как известно, считает спазм артерий и облитерирующий артериит конечностей, ведущие к гангрене, за результат усиленного воздействия секреции надпочечников на сосуды. Результаты его операций удаления одного надпочечника ради уменьшения выделения адреналина и прекращения длительного спазма во многих случаях оказались безусловно положительными. Если этот взгляд еще не общепризнан, то этим не умаляется значение благоприятных результатов операции, хотя для окончательного признания взглядов проф. *Опделя* необходимы дальнейшие наблюдения и исследования. Важно уже то, что мысль клинициста направляется по иному пути сравнительно с привычным, и клиническое суждение становится более многосторонним. Недавние наблюдения французских авторов (*H. Vaquez, I. Jacoel*) над благоприятным действием инсулина также при спазме артерий, обуславливающим стенокардию, перемежающуюся хромоту и даже омертвление, подтверждают до известной степени воззрение проф. *В.А. Опделя*, ибо, если эти наблюдения подтвердятся, то благоприятное влияние инсулина в приведенных случаях можно объяснить предполагаемым антагонизмом по влиянию на симпатическую нервную систему адреналина и инсулина, некоторым как бы умеряющим влиянием инсулина на силу воздействия адреналина. Наконец, некоторые случаи гипертензии разве не могут обуславливаться избыточным поступлением адреналина в общий кровоток? Повторяем, все это требует проверки, но приводим эти соображения как примеры того направления, по которому может и должна следовать мысль клинициста и в котором кроются пути расширения наших клинических заключений. Нечего и говорить, что к выводам и обобщениям при подобного рода наблюдениях надо относиться очень осторожно и критически. Эндокринологические функции в организме насколько важны, настолько же и сложны, следовательно, необходима сугубая осмотрительность в своих заключениях со стороны экспериментаторов и клиницистов.

Из всего сказанного ясно, что в настоящее время нельзя рассчитывать на удовлетворительную классификацию «эндокринных» болезней. Классификация является всегда выражением большего или меньшего совершенства в развитии данной науки; находящаяся же в периоде развития и формирования наука может давать материал лишь попыток классификации составляющих его частей. Так, в нашем руководстве последняя часть его озаглавлена как «дополнения». В эту часть входят такие болезни, относительно которых нет еще твердо установившихся воззрений и точное определение которых должно зависеть от успешности дальнейших исследований. Я хотел бы здесь обратить внимание на первую главу этого дополнения; она озаглавлена как «плюригландулярный синдром». Этот последний термин употреблен в данном случае намеренно, чтобы указать на неопределенность тех форм болезней, при которых находят патологоанатомические изменения во многих эндокринных органах; так, например, встречается иногда сифилитическое поражение щитовидной железы, которое вызывает сложную картину дистиреоза. Можно представить себе, что одновременно или последовательно той же инфекцией будут поражены и некоторые другие члены эндокринной системы; клинически это выразится плюригландулярным синдромом, но, если задать вопрос, какая перед нами в таком случае нозологическая единица, то, я полагаю, не колеблясь, надо ответить: люэс. То же может относиться к *tbc* и к другим этиологическим агентам. Кроме того, при многих заболеваниях точно так же одновременно или чаще последовательно выступают симптомы множественного поражения желез внутренней секреции. При ожирении, например, дело нередко начинается с того, что больной, будучи ребенком, был толст, но не настолько, чтобы на это обращалось особенное внимание; с возрастом это ожирение увеличивается то постепенно, то толчками, и к этому рано или поздно присоединяются ненормальности со стороны половых органов (неправильности регул или даже аменорея у женщин, ослабление половой функции при нормально развитых половых органах у мужчин). Кроме этого, отмечаются такие явления, как уменьшенная потливость, уплотнение подкожной клет-

чатки голеней, выпадение волос, ослабление прежде хорошей памяти и т.п., – одним словом, симптомы, ясно указывающие на измененную функцию щитовидной железы. Таким образом, в подобных случаях мы имеем дело, несомненно, с множественно-эндокринным заболеванием, и надо думать, что первичным поражением было изменение гипофиза, а последовательно и половых органов, и щитовидной железы. Клинически отметить, что в данном случае изменена функция многих желез внутренней секреции, конечно, очень важно и необходимо для понимания клинической картины, и только в этом смысле можно говорить здесь о плюригландулярном заболевании, но создавать из подобных синдромов самостоятельные нозологические единицы в настоящее время вряд ли возможно. Во многих заболеваниях, основанных на эндокринной ненормальности главным образом той или другой железы, можно очень часто, если не всегда, отметить отклонения от нормального состояния и некоторых других желез; правда, иногда в очень слабой степени. А если так, то понятие о множественном эндокринном заболевании явится очень распространенным. На это обстоятельство я указываю ради того, чтобы обратить внимание на отличительную черту эндокринных заболеваний в том смысле, что они редко бывают совершенно унитарными. Я, помещая это замечание во введении, повторяю, что этот вопрос требует еще разрешения и критического к себе отношения.

Если учение о процессах внутренней секреции значительно изменило, дополнило и уяснило многие стороны клинических наблюдений и наших воззрений на отдельные формы болезней, то и некоторые состояния организма, которые мы не считаем болезнями, но которые имеют огромное значение в социально-бытовом отношении, находят свое объяснение в тех же эндокринных влияниях на организм. Теперь нам известно, что рост, питание, развитие, интеллект развивающегося организма находятся в зависимости от функции эндокринных органов, помимо воздействия внешних агентов на организм вообще. Воспитывать растущие организмы надо было бы так же, как и лечить, т.е. индивидуально, а не по шаблону. Начало такому подходу при воспитании детей было положено уже несколько лет тому назад проф. *Россолимо*, давшим методы и схемы для определения и регистрации индивидуальной характеристики детей. Правда, это относилось главным образом к дефективным детям, но этот метод исследования должен бы быть распространен на всех детей вообще, тогда воспитание и образование их получило бы более прочную основу, было бы более целесообразным и плодотворным. При таком изучении детского организма, несомненно, можно было бы установить во многих случаях влияние эндокринных органов. Это влияние рельефно выступает при резко выраженной микседеме, инфантилизме, чрезмерно раннем половом развитии и т.п., однако и при нерезко выраженных отклонениях от нормы, не считающихся патологическими, можно также найти объяснение этих состояний в ненормальных функциях одной или многих желез внутренней секреции; уместное применение органотерапевтических препаратов даст возможность во многих случаях в значительной мере устранить или ослабить эти дефекты. Таким образом, влияние эндокринологии распространится в будущем не только на область клинических проявлений, но войдет и в сферу педологии.

Открытие инсулина *Бантингом* в 1922 году оказало огромное влияние на дальнейшее развитие эндокринологии, показав на новом и ярком примере, что может она нам дать. Если в настоящее время, несмотря на большое количество работ, посвященных изучению факторов, совокупные действия которых выражаются в инсулинном эффекте, еще многое остается неясным, то во всяком случае изучение действия инсулина должно очень способствовать уяснению процессов углеводного и жирового обмена и роли в этом обмене адреналина.

Изучение эндокринологии привело к практическому приложению в жизни добытых этим путем данных. Попытки *Brown Sequard'a* омолодить организм при помощи введения тестикулярных экстрактов и *Murray'я* по отношению к щитовидной железе, о чем было уже упомянуто, положили начало органотерапии. Идея о возможности применения для лечения больных органов выделений животных мелькала в умах врачей еще с древних времен. В китайской медицине также много есть препаратов, относящихся к органотерапии; можно, например, упомянуть о знаменитых пантах. Это измельченные рога самцов маралов (род оленей), развивающиеся у этих животных в пору их полового стремления. Можно думать, что гормоны половых желез, вызывая

вторичные половые признаки и обуславливая половое возбуждение животных, скопляются и сохраняются во внутренней богатой кровью мякоти этих рогов, употреблению которой приписывается омолаживающее или по крайней мере бодрящее действие на слабый или стареющий организм. Имеет ли это органотерапевтическое средство действительное значение, мы точно не знаем, но веками не исчезнувшее практическое применение пант и их необычайно высокая цена как бы говорят за реальное значение этого средства. Однако эта, как и все другие попытки применения органов животных для терапии, отличалась в доэндокринологический период исключительно эмпирическим характером. Но когда взорам исследователей открылась совершенно новая глава в физиологии, получившая затем наименование эндокринологии, и когда многое уже было усвоено из этой главы, только тогда органотерапия получила надлежащее развитие. Не только физиология и патология были обогащены эндокринологией, но и фармация с фармакологией должны были увеличить свое содержание и ввести в свою сферу много нового и ценного. Если большой микседемой совершенно перерождается под влиянием только одного тиреоидина (тиреокрина); если очень ослабленные или даже прекратившиеся сокращения беременной матки вновь с силой возникают под влиянием препаратов из задней доли мозгового придатка; если инсулин, введенный сахарному диабету, находящемуся уже в коматозном состоянии и готовому умереть, воскрешает его и возвращает к жизни; если большой несхарным мочеиспусканием избавляется от мучительной жажды и от непомерно частого мочеиспускания благодаря только приемам питуитрина, то достаточно и этих примеров, чтобы дать понятие о значении и ценности органотерапевтических препаратов. Да и в самом деле, что может быть рациональнее той терапии, при помощи которой мы вводим в организм физиологический агент, недостаток которого или отсутствие обуславливает болезнь. Мы вводим средство, добываемое из органов другого животного, так как по отношению к веществам, называемым гормонами, все животные, обладающие соответственными органами, по-видимому, эквивалентны. Это обстоятельство как бы объединяет весь животный мир и именно в сфере воздействия на жизненные процессы тех агентов, которые стимулируют и регулируют эти процессы. Спорынья давно уже известна своим влиянием на матку, аналогичным питуитрину, но, конечно, нетождественным. Можно полагать, что в растительных организмах, как и в животных, вырабатываются вещества, действующие фармакологически весьма сходно, а это еще более подкрепляет идею о единстве жизненных процессов во всем царстве жизни. Само собой разумеется, что это нисколько не уменьшает значения фармацевтических средств как таковых. Органотерапия обещает в будущем очень много; она явится не только дополнением к фармации, но, может быть, и займет в терапии преобладающее место. Пока это лишь область предположений, основанных, впрочем, на солидных положительных данных. Органотерапия находится пока еще в зачаточном периоде, и нужно еще очень много работ, чтобы достигнуть представляющихся нашему сознанию результатов. Здесь я бы хотел указать еще на одну, по моему мнению, очень важную сторону дела, до сих пор еще едва затронутую. Аналогия или антагонизм в действии на животный организм органотерапевтических и фармацевтических препаратов наводит на мысль о необходимости изучения взаимного влияния тех и других на организм. Проф. *Сошественский* своей работой над влиянием хинина и адреналина на сосуды изолированного уха кролика показал, что обычное влияние адреналина значительно ослабляется хинином: сосуды переживающего уха, если через них был пропущен предварительно *Рингер-Локковский* раствор, содержащий хинин, уже не суживаются при последующем пропускании через те же сосуды *Рингер-Локковского* раствора с адреналином, так резко суживающим сосуды, если пропускать этот раствор без предварительного влияния хинина на сосуды.

В этом отношении представляют большой интерес опыты *Reid Hunt'a*, американского фармаколога. Оказывается, что введение малых доз (0,0001) сухого вещества щитовидной железы белым мышам задерживает разложение ацетонитрила в организме, и эти мыши становятся устойчивыми к ацетонитрилу: он их не отравляет, так как только при разложении ацетонитрила в организме образуется из этого соединения отравляющая животная синильная кислота. Точно такое же задерживающее действие препаратов щитовидной железы относится и к морфию. Но только в этом случае эффект получается обратный: насыщенные препаратом щитовидной железы животные

скорее отравляются морфием, ибо разложение его задержано этим препаратом. *Gottlieb* подтвердил эти данные *Hunt'a* количественным определением морфия в крови нормальных и тиреоидизированных животных. Лишенные же щитовидной железы крысы разрушают морфий быстрее и переносят его лучше, чем нормальные (*D. Med. W.*, 1911, № 47).

Эти примеры дают право предполагать, что во многих фармацевтических препаратах мы, вероятно, найдем средства и усиливающие, и ослабляющие, и изменяющие обычные воздействия на организм наших органотерапевтических препаратов, и наоборот, не говоря уже о том, что те же фармацевтические средства могут оказывать влияние и на внутрисекреторную деятельность организма. Подтверждение или опровержение этих идей принадлежит будущему, но нельзя не признать, что эндокринология и в этом отношении может оказать огромную услугу клинической практике.

Мы здесь еще совершенно не касаемся вопроса о влиянии физических факторов на эндокринную деятельность организма. Но вряд ли возможно сомневаться в том, что эти факторы изменяют деятельность органов внутренней секреции. Этот вопрос почти еще совсем не затронут экспериментальными исследованиями, да и клиническая практика дает в этом отношении очень мало указаний. Нам хорошо известно, например, вредное влияние, оказываемое солнечными ваннами на больных базедовой болезнью или на только предрасположенных к ней. Солнечными ваннами в настоящее время так бессмысленно злоупотребляют, что недостатка в подобных наблюдениях нет, но от чего зависит это вредное влияние, на это можно ответить только более или менее остроумными предположениями.

Резюмируя все вышеизложенное, можно сказать следующее. Клиническая картина была тем *primum movens*, который дал толчок к знакомству с процессами внутренней секреции. Открывшийся мало-помалу новый отдел физиологии обратно оказал огромное и благотворное влияние на клиническую практику, обнаружилась этиология многих до того времени неясных заболеваний, получилась возможность более точной диагностики как отдельных болезней, так и многих симптомов, появляющихся в течение острых хронических болезней. Эндокринология дала клинической практике органотерапию, нашедшую себе ценное приложение у постели больных и могущую оказать не менее ценные услуги при воспитании подрастающих поколений. Таким образом, эндокринология существенно пополнила фармацевтический арсенал вполне рациональным материалом. Что добыто в области эндокринологии, то и теперь уже представляет собой солидный научный капитал, а обещает она еще больше. Заманчивая перспектива, открываемая эндокринологией в сфере экспериментальных и клинических исследований, невольно увлекает. Вот почему на этом пути надо быть особенно осторожным и неодносторонним. Увлечение одной какой-нибудь стороной той или другой науки бывает плодотворно для деятеля, работающего в этой области, ибо оно одухотворяет и стимулирует; но оно же подчас может привести к излишнему увлечению в том смысле, что значение разрабатываемой им отрасли знания слишком переоценивается и представляется более распространенным, чем оно на самом деле есть. В настоящее время, как уже было упомянуто, слышатся голоса, говорящие об уменьшающемся значении эндокринологии, так как она лишается будто бы самостоятельности, ибо внутрисекреторные функции могут оказывать свое влияние лишь при содействии нервной системы, при изменении ионизации окружающей клетку среды или при изменении коллоидального состояния самих клеток. В силу этих обстоятельств говорят о нервнокринном, об ионнокринном и, пожалуй, о коллоиднокринном влиянии, а не только о чисто эндокринном. Но разве все это умаляет хоть сколько-нибудь значение эндокринологии как таковой? Да и все вышеупомянутые процессы разве не зависят в иных случаях от функций органов внутренней секреции? Все это только расширяет наши эндокринологические сведения и более многосторонне знакомит нас с соотношениями, которые имеют место в животном организме между процессами внутренней секреции, с одной стороны, и с явлениями в нервной системе и в физико-химических отношениях — с другой. Обусловливаемая этими обстоятельствами необходимость многостороннего изучения вопросов, соприкасающихся с эндокринологией, ставит эту последнюю на более правильный и твердый путь; перспективы же, открываемые процессами внутренней секреции как в научном, так и в практическом отношении, становятся от этого еще более обещающими, а стало быть, и еще более заманчивыми.



К 85-летию кафедры ЭНДОКРИНОЛОГИИ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

**Аметов А.С.,
Кочергина И.И.**

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Охрана здоровья человека – одно из важнейших направлений деятельности любого государства. Особое значение в создании и успешной работе системы здравоохранения имеют подготовка высококвалифицированных кадров врачей различных специальностей и их дальнейшее непрерывное усовершенствование.

1 декабря 1930 г. в соответствии с решением Правительства РФ был открыт Центральный институт усовершенствования врачей. Первыми профессорами-преподавателями стали такие известные ученые, основатели будущих кафедр института, как профессор М.И. Авербах (кафедра глазных болезней), профессор М.П. Киреев (кафедра инфекционных

болезней), профессор Р.А. Лурия (первая терапевтическая кафедра), профессор М.С. Маргулис (кафедра нервных болезней), профессор В.Н. Розанов (кафедра хирургии), профессор А.Н. Сысин (кафедра коммунальной гигиены), профессор В.Т. Талалаев (кафедра патологической анатомии) и др. Кафедры Института усовершенствования врачей работали на базе ведущих научно-исследовательских и клинических институтов. В течение первого года работы в институте было создано 25 кафедр.

Основатель кафедры эндокринологии – профессор **Василий Дмитриевич Шервинский**. В 1922 г. по его инициативе был организован Институт органопрепаратов и органотерапии, получены первые отечественные гормональные препараты и разработана методика производства инсулина. В 1925 г. институт был реорганизован в Государственный институт экспериментальной эндокринологии (ГИЭЭ) Наркомздрава РСФСР, и Василий Дмитриевич стал его первым директором. В 1924 г. благодаря его энергии и настойчивости создано Российское общество эндокринологов, а в 1933 г. – курсы подготовки врачей-терапевтов по эндокринологии, которые стали основой для создания кафедры эндокринологии Центрального института усовершенствования врачей.

Первый заведующий кафедрой с 1933 г. и на протяжении последующих 20 лет – заслуженный деятель науки РСФСР, профессор **Николай Адольфович Шерешевский**. Выдающийся ученый Н.А. Шерешевский был автором более 100 научных работ, 3 учебников и 3 монографий, воспитал 40 кандидатов и 20 докторов наук.

Вся жизнь Н.А. Шерешевского была посвящена больным: за 42 года работы огромное количество пациентов обязаны ему избавлением от болезней или облегчением страданий, а очень многие обязаны жизнью. В 1925 г. Н.А. Шерешевский дал первое описание новой болезни – синдрома моносомии по X-хромосоме. Позднее, в 1938 г. аналогичный синдром описал Г. Тернер. По фамилиям этих ученых данное заболевание называется синдромом Шерешевского–Тернера.



В.Д. Шервинский

С 1962 по 1981 г. кафедру эндокринологии Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей (ЦОЛИУВ, в настоящее время – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, РМАНПО) возглавляла ученица Н.А. Шерешевского – профессор **Екатерина Алексеевна Васюкова**.

По окончании Московского государственного университета Е.А. Васюкова с 1932 г. работала в Институте экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР научным сотрудником, заведующей терапевтическим отделением, заместителем директора по научной работе, а с 1952 по 1962 г. – директором этого института. На базе института была создана проблемная комиссия союзного значения «Физиология и патология эндокринной системы», первым председателем которой была Е.А. Васюкова.

С 1965 по 1981 г. Екатерина Алексеевна Васюкова руководила кафедрой эндокринологии ЦОЛИУВ. Е.А. Васюкова была талантливым организатором эндокринологической службы, много сил и внимания уделявшим подготовке научных и врачебных кадров.

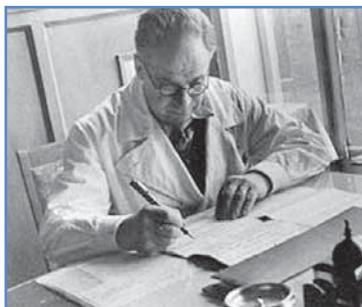
Под руководством профессора Е.А. Васюковой впервые в стране детально разработаны вопросы взаимоотношений гормонов при гипоталамо-гипофизарных заболеваниях, таких как болезнь Иценко–Кушинга и акромегалия. Ей принадлежит более 200 научных работ, в том числе 13 монографий, сборников и руководств по эндокринологии. Ее лекции и клинические разборы отличались яркостью формы и глубиной содержания. Под ее руководством защищено 16 докторских и 63 кандидатские диссертации.

Научные исследования кафедры были тесно связаны с дальнейшим развитием клинической эндокринологии. Под руководством Е.А. Васюковой проводились широкие международные исследования, кафедра не только являлась кузницей отечественных научных кадров, но и подготовила много специалистов высшей категории из Болгарии, Германии, Монголии, Доминиканской Республики, Боливии, Никарагуа, Венгрии, Польши и других стран.

Под руководством Е.А. Васюковой кафедра эндокринологии стала базой Фармкомитета, которой доверяли проведение клинических исследований по изучению и внедрению в клиническую практику новых лекарственных препаратов для лечения эндокринных заболеваний, разработанных ведущими учеными как нашей страны, так и зарубежных. По результатам научных исследований кафедры регулярно проводились международные симпозиумы, посвященные современным вопросам патогенеза, диагностики и лечения эндокринных заболеваний.

Возглавляя кафедру эндокринологии, профессор Е.А. Васюкова вела большую общественную, научную и лечебную работу. С 1952 по 1970 г. Е.А. Васюкова была главным редактором газеты «Медицинский работник». С 1960 г. она – консультант 4-го Главного управления при Минздраве СССР. За большие заслуги перед страной награждена орденами Ленина, Октябрьской Революции, Дружбы народов, двумя орденами Трудового Красного Знамени, медалями Советского Союза.

После Е.А. Васюковой обязанности заведующего кафедрой в течение нескольких последующих лет исполняли сначала профессор Э.П. Касаткина, а затем доцент Г.С. Зефирова.



Н.А. Шерешевский



Е.А. Васюкова



Сотрудники кафедры эндокринологии: 1-й ряд слева направо: Н.С. Казей, В.Ф. Шахновская, А.М. Грановская-Цветкова, Е.А. Васюкова, Э.П. Касаткина, И.В. Писарская, А.Н. Матковская; 2-й ряд: вторая слева – Э.А. Войчик, 4–6: О.М. Смирнова, Г.С. Зефирова, Е. Гуляева

Профессор **Эльвира Петровна Касаткина** в 1955 г. окончила педиатрический факультет II Московского ордена Ленина государственного медицинского института (МОЛГМИ) им. Н.И. Пирогова, в 1965 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: клинко-патогенетическая характеристика, диагностика, лечение», с 1966 г. работала на кафедре эндокринологии ЦОЛИУВ/ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (РМАПО). В 1977 г. защитила докторскую диссертацию на тему «Дифференциальная диагностика и терапия гермафродитизма».

Э.П. Касаткина – ученица Е.А. Васюковой, всю свою жизнь посвятила проблемам детской эндокринологии; в 1990 г. она организовала и возглавила в нашем институте кафедру эндокринологии детского и подросткового возраста, на которой успешно работает по настоящее время. Она первой предложила и добилась создания новой медицинской специальности – «детская эндокринология» (приказ Минздрава России № 364).

Профессор Э.П. Касаткина – блестящий клиницист, заслуженный врач РФ, прекрасный и требовательный педагог, является автором первой в нашей стране монографии «Сахарный диабет у детей и подростков», которая много-



Э.П. Касаткина



Г.С. Зефирова



Л.Н. Аносова



А.М. Грановская-Цветкова

кратно переиздавалась и до настоящего времени является настольной книгой как для врачей, так и для пациентов с сахарным диабетом. Профессор Э.П. Касаткина, будучи главным детским эндокринологом Минздрава России, руководила кафедрой эндокринологии детского и подросткового возраста на протяжении 20 лет.

В 2007 г. за разработку и внедрение в практическое здравоохранение организационно-функциональной модели оказания помощи детям с заболеваниями органов репродуктивной системы Э.П. Касаткиной присуждена премия г. Москвы в области здравоохранения.

Научные исследования в области нарушения полового развития, сахарного диабета, патологии щитовидной железы широко известны, внедрены в практику, легли в основу около 300 научных статей, учебных лекций, учебных пособий и методических рекомендаций.

Профессор Э.П. Касаткина – член редколлегии журнала «Сахарный диабет», диссертационных советов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России и РМАНПО.

Галли Сергеевна Зефирова окончила I Московский медицинский институт (ММИ) им. И.М. Сеченова в 1948 г., по распределению была направлена в эндокринологическое отделение Клинической больницы им. С.П. Боткина, где училась у таких корифеев медицинской науки, как профессора Б.Е. Вотчал, Н.А. Шерешевский и др. С 1956 по 1995 г. Г.С. Зефирова работала на нашей кафедре, где прошла путь от ассистента до доцента и заведующего кафедрой. В 1962 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Особенности клинического течения аддисоновой болезни», по материалам которой в 1963 г. была опубликована монография.

Блестящий клиницист, Галли Сергеевна прекрасно владела методами клинической, лабораторной и функциональной диагностики, всегда с любовью и вниманием относилась к своим пациентам. Обладая широчайшим научным кругозором, разрабатывала и внедряла в практику новые методы диагностики и лечения эндокринных заболеваний, ей принадлежат два изобретения: «Способ дифференциальной диагностики гипокортицизма» (1982) и «Способ диагностики диабета» (1983).

Галли Сергеевна занималась также научными исследованиями, она автор более 300 печатных работ, в том числе

множества клинических лекций, учебных пособий и 6 монографий. Среди них такие как «Аддисоновая болезнь» (1963), «Сахарный диабет» (1964), главы в руководстве для врачей «Клиническая эндокринология» (1991), «Заболевания щитовидной железы» (1999), «Неотложные состояния эндокринно-метаболической природы» (2003).

В 1995–2002 гг. Г.С. Зефирова работала эндокринологом-консультантом в отделении медицинской генетики ЦКБ МПС РФ – базовой клиники кафедры, была научным редактором журнала «Клиническая медицина». В течение ряда лет Г.С. Зефирова – член правления Всесоюзного, Всероссийского и Московского городского обществ эндокринологов, а также редактор Большой Медицинской энциклопедии, ряда центральных медицинских журналов, редактор первого в нашей стране журнала для пациентов с сахарным диабетом «Диабет. Образ жизни».

За 40 лет работы на кафедре эндокринологии Г.С. Зефирова обучила не одно поколение врачей-эндокринологов. Она была отличным воспитателем молодежи и подготовила целую плеяду кандидатов и докторов наук.

Первые преподаватели кафедры были цветом советской эндокринологии, у них учились врачи всей страны. Они создали традиции отечественной клинической эндокринологии и преподавания эндокринологии в системе последипломного образования.

На кафедре работали такие прекрасные клиницисты, как доцент **Лидия Николаевна Аносова**, которая защитила в 1933 г. кандидатскую диссертацию на тему «Основной обмен при эндокринных заболеваниях», опубликовала 10 статей и в 1964 г. монографию «Гипергликемический синдром».

Талантливая ученица профессора Е.А. Васюковой **Александра Михайловна Грановская-Цветкова** работала на кафедре эндокринологии ЦОЛИУВ с 1959 г. – сначала ординатором, затем аспирантом, в 1965 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Функциональное состояние почек при сахарном диабете у детей», с 1965 г. она ассистент, с 1971 г. – доцент.

Прекрасный лектор, преподаватель, клиницист и ученый, А.М. Грановская-Цветкова активно участвовала в разработке унифицированных программ по эндокринологии и диабетологии, тестовых заданий, ситуационных задач, компьютерной программы для оценки знаний курсантов. По ре-



Н.С. Казей



В.Ф. Шахновская



Р.А. Манушарова



И.В. Писарская

зультатам научных исследований было опубликовано более 160 научных работ, в том числе более 20 лекций и учебных пособий, методических рекомендаций и 9 монографий.

С 1970 г. успешно работала на кафедре эндокринологии **Нонна Семеновна Казей**, вначале ассистентом, с 1983 г. – доцентом. В 1970 г. Н.С. Казей защитила кандидатскую диссертацию на тему «Некоторые вопросы распространения и клиники синдрома Клайнфельтера». В лекциях и практических занятиях Н.С. Казей детально рассматривались вопросы диагностики и лечения хромосомной патологии, нарушения половой системы, заболевания щитовидной железы, несахарный и сахарный диабет. По результатам научных исследований Нонна Семеновна опубликовала более 30 научных работ, из них 4 монографии, 14 лекций, учебных пособий и методических рекомендаций.

Ассистент кафедры **Вера Фоковна Шахновская** специализировалась на эндокринной гинекологии, выступала с лекциями, читала лекции и проводила практические занятия, а также опубликовала лекции «Предменструальный синдром», «Виральный синдром овариального генеза» и др., а также 30 научных статей.

Профессор **Роза Анастасьевна Манушарова** – врач гинеколог-эндокринолог. В 1972 г. защитила кандидатскую диссертацию в НИИ экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР на тему «Функциональное состояние инсулярного аппарата поджелудочной железы у больных инсулиномами до операции и в отдаленные сроки после удаления опухоли». В 1988 г. защитила докторскую диссертацию на тему «Функциональное состояние репродуктивной системы у женщин в различные периоды активности болезни Иценко–Кушинга».

В 2001 г. Р.А. Манушаровой присвоено звание профессора, с 2001 г. работала профессором на кафедре эндокринологии РМАПО. Читала лекции по эндокринной гинекологии. Подготовила 10 аспирантов. С 1997 г. была членом специализированного ученого совета РМАПО по защите кандидатских и докторских диссертаций. Опубликовала более 260 научных работ, 9 методических рекомендаций и учебно-методических пособий для врачей и студентов медицинских институтов. Участвовала в работе российских и международных конгрессов.

Доцент **Ирина Викторовна Писарская** занималась на кафедре изучением системы свертывания крови. В 1969 г.

защитила кандидатскую диссертацию на тему «Система свертывания крови при болезни Иценко–Кушинга и изменение ее под влиянием терапии». В центре научных интересов И.В. Писарской были заболевания щитовидной железы и гипоталамо-гипофизарной системы, ею опубликованы 5 учебных лекций: «Лечение акромегалии», «Применение бромэргокриптина (парлодела) в терапии эндокринных заболеваний», «Пролактин и его клиническое значение», «Синдром персистирующей галактореи-аменореи», «Эндемический зоб».

Профессор кафедры **Ирина Владимировна Гурьева** после окончания I ММИ им. И.М. Сеченова обучалась в клинической ординатуре на нашей кафедре, в 1988 г. под руководством доцента Г.С. Зефириной защитила кандидатскую диссертацию, в 2001 г. защитила докторскую диссертацию на тему «Синдром диабетической стопы: клинико-диагностические аспекты, медико-социальная экспертиза, реабилитация и организация междисциплинарной помощи» (научный консультант – профессор А.С. Аметов). В 1992 г. в рамках международной общественной организации (МОО) «Международная программы Диабет» был создан центр «Диабетическая стопа», директором которого является воспитанница кафедры эндокринологии И.В. Гурьева.

Центр «Диабетическая стопа» работает на базе Федерального бюро медико-социальной экспертизы (ФБ МСЭ) Минтруда России. С момента организации Центра работа по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы ведется на самом высоком уровне. Директор центра профессор И.В. Гурьева прошла стажировку в ряде зарубежных клиник в университетской клинике Женева и Королевской клинике Манчестера по оказанию помощи больным с диабетической стопой; Университете штата Вирджиния по реабилитационной диагностике и техническим средствам реабилитации инвалидов.

За 25 лет сотрудники Центра участвовали в разработке основ профилактической, лечебной и реабилитационной помощи больным с синдромом диабетической стопы в России.

С 1996 г. И.В. Гурьева работает на кафедре эндокринологии РМАНПО доцентом, с 2003 г. – профессором. Разработала и подготовила новый лекционный цикл по проблемам сахарного диабета и его поздних осложнений, синдрому диабетической стопы, медико-социальной экспертизы. Прово-



И.В. Гурьева



Т.Ю. Демидова



Л.В. Кондратьева



И.И. Кочергина

дит практические семинары с курсантами и ординаторами. Активно выступает с лекциями на российских и международных конференциях и конгрессах.

Педагогическую работу профессор И.В. Гурьева сочетает с научными исследованиями. Автор более 200 печатных работ по проблемам эндокринологии, диабетологии, медико-социальной экспертизе, в том числе учебных пособий, глав в монографиях и учебниках по эндокринологии. Руководитель 1 докторской и 11 кандидатских диссертаций. Член диссертационного совета РМАНПО.

Профессор И.В. Гурьева – заведующая сектором медико-социальной экспертизы и реабилитации при эндокринных заболеваниях ФБ МСЭ Минтруда России, представитель России в международной рабочей группе по диабетической стопе (IDDFP/ IWGDF), член Совета Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), сопредседатель курсов последипломного образования врачей России от EASD, член Международного общества по изучению вопросов старения мужчин (ISSAM) член редакционной коллегии журнала «Эндокринология: новости, мнения, обучение».

Профессор **Татьяна Юльевна Демидова** – на кафедре с 1992 г. Окончила Московскую медицинскую академию (ММА) им. И.М. Сеченова по специальности «лечебное дело», обучалась в ординатуре, аспирантуре на кафедре эндокринологии. В 1997 г. защитила кандидатскую диссертацию, в 2005 г. – докторскую диссертацию на тему «Многофакторное управление метаболическими и сосудистыми нарушениями при сахарном диабете 2 типа в сочетании с ожирением и артериальной гипертензией», в 2007 г. ей присвоено ученое звание профессора.

Основную область профессиональной деятельности профессора Т.Ю. Демидовой составляет изучение особенностей патогенеза и лечения сахарного диабета типа 2, а также развития сердечно-сосудистых заболеваний и микрососудистых диабетических осложнений. Ключевым направлением научно-практического интереса является оценка патогенетической роли и возможностей управления такими факторами, как ожирение, инсулинорезистентность, гипергликемия и артериальная гипертензия.

Под руководством профессора Т.Ю. Демидовой защищены 4 кандидатские диссертации. Опубликовано более 400 печатных работ, среди них 12 монографий, глав в учеб-

никах по эндокринологии, 7 учебных пособий, в том числе утвержденных в Минздраве России. Т.Ю. Демидова член диссертационного совета РМАНПО.

Профессор Т.Ю. Демидова – член Всероссийского общества эндокринологов, председатель секции по ожирению и метаболическому синдрому Российской ассоциации эндокринологов, член Европейской ассоциации по изучению диабета, Всемирной федерации диабета, президиума Российского медицинского научного общества терапевтов (РМНОТ), член редколлегии журналов «Терапия», «Проблемы женского здоровья».

В мае 2017 г. профессор Т.Ю. Демидова возглавила кафедру эндокринологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Доцент **Лариса Васильевна Кондратьева** в 1973 г. окончила II МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова по специальности «педиатрия». С 1973 г. клинический ординатор, затем аспирант кафедры.

В 1980 г. успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Синдром анорхизма». С 1986 по 1994 г. работала в научной группе ЦНИЛ при кафедре эндокринологии. С 1994 г. по настоящее время – доцент кафедры эндокринологии РМАНПО. Прекрасный лектор и педагог, читает лекции по разным разделам эндокринологии: сахарному диабету, заболеваниям щитовидной железы, гипоталамо-гипофизарной системы, половой патологии для эндокринологов, терапевтов и врачей других специальностей. Врач высшей категории, постоянный участник клинических исследований, регулярно консультирует пациентов с разными заболеваниями эндокринной системы.

Автор более 200 печатных работ по проблемам клинической эндокринологии и диабетологии, в том числе учебных пособий, глав в монографиях и сборниках лекций. Постоянно участвует в российских научных конференциях, съездах, международных конгрессах. Член Российской ассоциации эндокринологов, Европейской диабетической ассоциации. Наставник молодых специалистов.

Доцент **Ирина Ивановна Кочергина** в 1964 г. окончила II МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова по специальности «лечебное дело». Впервые пришла на кафедру эндокринологии ЦОЛИУВ/РМАПО на цикл усовершенствования по эндокринологии в 1965 г.



Е.В. Доскина



Л.П. Иванова



Н.А. Черникова



О.П. Пьяных

В 1967–1969 гг. обучалась в клинической ординатуре, во время которой подготовила и в 1971 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Тиреокальцитонин и светлые клетки щитовидной железы при эутиреоидном и токсическом зобе». Работает в ЦОЛИУВ/РМАНПО с 1974 г. по настоящее время. В 1998 г. ей присвоено ученое звание доцента. Врач-эндокринолог высшей категории, участник клинических исследований. Прекрасный педагог, читает лекции по диагностике и лечению коматозных состояний при сахарном диабете, по несахарному диабету, заболеваниям щитовидной железы. Имеет более 200 публикаций, в том числе 12 зарубежных. Автор/соавтор 4 монографий, 10 способов диагностики и лечения эндокринных заболеваний, из них 1 изобретения «Способ лечения больных сахарным диабетом» (1998 г.) и 9 методов диагностики и лечения эндокринных заболеваний, защищенных рационализаторскими предложениями, из них 2 – отраслевого значения Минздрава РСФСР.

Член Всероссийского общества эндокринологов, Европейской ассоциации по изучению диабета, Европейской тиреоидологической ассоциации. Активно участвует в работе научных конгрессов, конференций и симпозиумов в России и за рубежом.

Доцент **Елена Валерьевна Доскина** – член Комитета по этике научных исследований РМАНПО. Окончила ММА им. И.М. Сеченова по специальности «лечебное дело», обучалась в клинической ординатуре по кардиологии, с 1996 г. обучалась в аспирантуре на кафедре эндокринологии. В 1999 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Диагностика и лечение кардиальных осложнений у женщин в период климактерия». С 1999 г. – ассистент, с 2007 г. по настоящее время – доцент кафедры эндокринологии РМАНПО. Читает лекции по диагностике и лечению климактерического синдрома, остеопороза и акромегалии. Врач высшей категории, активный участник клинических исследований. Автор более 200 статей и тезисов, соавтор 8 монографий и учебных лекций.

Постоянно участвует в работе научных конгрессов, конференций и симпозиумов в России и за рубежом в качестве слушателя, так и докладчика.

Доцент **Людмила Павловна Иванова** – заведующая учебной частью кафедры, окончила Витебский государственный медицинский институт в 1983 г. по специальности «лечебное дело».

Обучалась в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре эндокринологии ЦОЛИУВ. В 1994 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Роль и место инсулинотерапии в оптимизации лечения инсулиннезависимого сахарного диабета».

Работает на кафедре с 1994 г. Была старшим научным сотрудником научной группы ЦНИЛ при кафедре эндокринологии, затем ассистентом, в настоящее время – доцент кафедры. С 2000 г. выполняет обязанности заведующего учебной частью. В сфере научных и практических интересов – проблемы сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, общей терапевтической практики. Врач высшей квалификационной категории. Имеет более 80 печатных работ, в том числе учебно-методических разработок, образовательных программ послевузовского и дополнительного профессионального образования по эндокринологии и диабетологии.

Доцент **Наталья Альбертовна Черникова** на кафедре с 1995 г. Окончила РГМУ им. Н.И. Пирогова по специальности «лечебное дело», обучалась на кафедре эндокринологии в ординатуре, аспирантуре. В 2000 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Оценка качества жизни у больных сахарным диабетом типа 2 в сочетании с артериальной гипертензией». С 2000 г. – ассистент, с 2010 г. – доцент кафедры эндокринологии.

Работает на базе Центральной клинической больницы гражданской авиации. Наставник молодежи: ежегодно занимается с 10–15 ординаторами. Врач высшей категории, участвует в клинических исследованиях, консультирует больных с эндокринными заболеваниями в других отделениях ЦКБ ГА. Читает лекции по диагностике и лечению болезни Иценко–Кушинга, лечению сахарного диабета. Ответственная за разработку новых технологий в диагностике и лечении сахарного диабета на кафедре. Директор Центра обучения больных сахарным диабетом МОУ «Международная программа Диабет». С 2003 г. ведет направление на кафедре по обучению врачей и пациентов новым технологиям в диагностике и лечении сахарного диабета (методы непрерывного мониторинга гликемии – CGMS), помповой инсулинотерапии, глюкокардиомониторированию.

Автор более 100 печатных работ, в том числе 5 монографий по проблемам эндокринологии и диабетологии в российской и зарубежной печати. Автор учебно-методических



М.Б. Анциферов



В.С. Пронин



Т.И. Дэюи



В.О. Бондаренко

пособий по новым технологиям в диагностике и лечении сахарного диабета, учебных материалов для обучения больных сахарным диабетом. Ведущий сотрудник по разработке новых технологий в диагностике и лечении сахарного диабета на кафедре. Участвует в работе научных конгрессов, конференций и симпозиумов в России и за рубежом как слушатель, так и докладчик.

Член Всероссийского общества эндокринологов, Европейской ассоциации по изучению диабета, Американской диабетической ассоциации, стипендиат Конкурса молодых ученых имени Дональда Этцвайлера (США).

Доцент **Ольга Павловна Пьяных** окончила РГМУ им. Н.И. Пирогова по специальности «лечебное дело» в 2001 г., клиническую ординатуру и аспирантуру по эндокринологии в РМАПО, в 2011 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Клиническое значение синхронного мониторинга гликемии и ЭКГ у больных с ИБС и сахарным диабетом 2 типа». Имеет сертификаты специалиста по эндокринологии и диабетологии. С 2012 г. – ассистент, с 2016 г. – доцент кафедры эндокринологии РМАНПО. Имеет более 50 печатных работ по проблемам сахарного диабета, диетологии.

Профессор **Михаил Борисович Анциферов** – заслуженный врач РФ, главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы, главный эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы.

После окончания I ММИ им. И.М. Сеченова в 1979 г. всю свою профессиональную деятельность посвятил эндокринологии. В настоящее время работает главным врачом эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения г. Москвы. На протяжении последних 20 лет руководит эндокринологической службой Москвы в качестве главного эндокринолога Департамента здравоохранения города. При активном личном участии М.Б. Анциферова создавалась система специализированной медицинской помощи пациентам с эндокринными заболеваниями в медицинских организациях Департамента здравоохранения г. Москвы: окружные эндокринологические отделения, кабинеты диабетической стопы, школы для больных сахарным диабетом.

Михаил Борисович – член президиумов Российской и Московской ассоциаций эндокринологов, Европейской ассоциации изучения диабета (EASD), редколлегии журналов «Проблемы эндокринологии», «Сахарный диабет», «Фарматека»,

«Эндокринология: новости, мнения, обучение» и др., эксперт Общественной палаты г. Москвы, член профильной комиссии Минздрава России по специальности «эндокринология».

Под руководством М.Б. Анциферова защищено 16 кандидатских диссертаций. В течение многих лет до прихода на нашу кафедру преподавал на кафедре детской эндокринологии ФППО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Автор более 400 научных работ, из них около 100 издано за рубежом, 5 монографий и ряда клинических руководств.

Профессор **Вячеслав Сергеевич Пронин** – доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ. В 1976 г. окончил I ММИ им. И.М. Сеченова по специальности «лечебное дело». Учился в клинической ординатуре и аспирантуре в Институте экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН по специальности «эндокринология». В 1983 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-патогенетическая характеристика различных клинических форм акромегалии». С 1981 по 1991 г. работал научным сотрудником в клинических подразделениях Эндокринологического научного центра РАН.

С 1991 г. – ассистент, доцент, профессор кафедры эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова. В 2003 г. было присвоено ученое звание доцента, в 2008 г. – почетное звание «заслуженный врач РФ». С 1995 по 2010 г. – главный врач клиники эндокринологии. В 2012 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Диагностические и прогностические факторы, определяющие особенности клинического течения и тактику лечения акромегалии». С 2016 г. – профессор кафедры эндокринологии РМАНПО.

Основная сфера научных интересов В.С. Пронина – заболевания гипоталамо-гипофизарной системы. Он принимал активное участие в создании и поддержании московского регистра больных акромегалией, участвовал в разработке алгоритмов медикаментозной и комбинированной терапии акромегалии с учетом клинико-морфологических особенностей опухолевой ткани. В 2011 г. получил первую премию на Международном нейроэндокринологическом конгрессе в Мюнхене за доклад по агрессивным опухолям гипофиза. Автор 210 научных работ, включая монографии, научно-методические пособия, главы в клинических руководствах, патенты на изобретения.



Е.Ю. Пашкова



Н.Н. Зубович



И.В. Галенина



А.С. Аметов

Профессор **Татьяна Игоревна Дэпюи** работает на кафедре с 2015 г. В 1990 г. окончила I ММИ им. И.М. Сеченова по специальности «лечебное дело», клиническую ординатуру и аспирантуру по эндокринологии в РМАПО. В 1996 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Диагностика и лечение гипотиреоза у больных, оперированных по поводу диффузного токсического зоба», в 2003 г. защитила докторскую диссертацию на тему «Объемные образования надпочечников: клинико-морфологические варианты, диагностика и лечение». Имеет сертификаты специалиста по эндокринологии, ультразвуковой диагностике, организации здравоохранения, заслуженный врач РФ.

Автор более 80 научных работ, включая статьи, монографии и руководства в российских и зарубежных изданиях. Автор 2 изобретений по диагностике и лечению эндокринных заболеваний. Т.И. Дэпюи неоднократно принимала участие в международных конференциях и симпозиумах в России, Германии, Японии, Италии, Аргентине, Латвии, где выступала с докладами по вопросам эндокринологии, диабетологии, тиреоидологии, репродуктивного здоровья.

Профессор **Владимир Олегович Бондаренко** – заслуженный врач РФ, окончил Львовский государственный медицинский институт по специальности «лечебное дело», клиническую ординатуру и аспирантуру по хирургии. Защитил кандидатскую и докторскую диссертации по специальностям «хирургия» и «эндокринология». Имеет сертификаты специалиста по хирургии, онкологии, лучевой диагностике, эндокринологии. Врач-хирург высшей категории. Автор 12 изобретений, более 170 печатных работ, в том числе 9 монографий. Руководитель 2 докторских и 7 кандидатских диссертаций. Лауреат серебряной медали ВДНХ СССР, поощрений правительства Москвы и Торговой палаты РФ в области диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы.

Член редколлегии журналов «Московский хирургический вестник», «Ультразвуковая диагностика», «Эндокринная хирургия».

Доцент **Евгения Юрьевна Пашкова** окончила с отличием ММА им. И.М. Сеченова в 2001 г., затем клиническую ординатуру и аспирантуру по специальности «эндокринология», ею опубликовано более 40 печатных работ. Кандидат медицинских наук по специальности «Эндокринология», гинеколог-эндокринолог.

После окончания клинической интернатуры по специальности «акушерство и гинекология» в РГМУ им. Н.И. Пирогова работала в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, а затем в МОНКИ им. М.Ф. Владимирского. Имеет большой опыт ведения беременных с различными эндокринными заболеваниями, лечения пациентов с нарушениями функции щитовидной железы, а также по ведению пациентов с метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом и другими эндокринологическими нарушениями. Является заведующей отделением эндокринологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Старший лаборант кафедры **Наталья Николаевна Зубович** пришла в лабораторию кафедры эндокринологии в 1979 г. сразу после окончания школы. После окончания медучилища № 18 Мосгорисполкома, с 1983 г. по настоящее время – наш неизменный помощник в проведении клинических исследований.

Старший лаборант **Ирина Владимировна Галенина** работает на кафедре с 2003 г. В 1982 г. окончила Московский институт инженеров водного транспорта по специальности «экономист». С 2011 г. является редактором журнала «Диабет. Образ жизни», с 2016 г. – ответственным секретарем журнала «Эндокринология: новости, мнения, обучение». Кроме того, на нее возложены обязанности секретаря и координатора клинических исследований кафедры. С 1992 г. по настоящее время параллельно работает референтом правления МОО «Международная программа “Диабет”».

В разные годы за эти 85 лет на кафедре работали талантливые, перспективные ученые-врачи – И.И. Дорохова, Е.И. Исаченко, А.Н. Матковская, М.Н. Конарева, Т.И. Волкова, Е.Н. Гуляева, которые внесли существенный вклад в развитие нашей специальности.

С 1988 г. по настоящее время кафедрой руководит заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор **Александр Сергеевич Аметов**, один из ведущих ученых и специалистов-эндокринологов нашей страны, ученик и последователь Екатерины Алексеевны Васюковой. Профессор А.С. Аметов вырос и сформировался как ученый в ЦОЛИУВ (РМАНПО).

После окончания аспирантуры на кафедре эндокринологии успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему

«Гормон роста и тиреоидные гормоны при акромегалии». В 1980 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Клиническое значение радиоизотопных методов исследования в диагностике заболеваний системы гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников». С 1980 г. доктор медицинских наук по специальности «эндокринология» и «радиология», в 1983 г. ему присвоено ученое звание профессора.

Основные научные исследования профессора А.С. Аметова в эти годы были посвящены изучению функциональных взаимоотношений гормонов при болезни Иценко–Кушинга, акромегалии и диффузном токсическом зобе. На основании установленных физиологических закономерностей им разработаны комплексная программа и алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний системы гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников: первичного и вторичного гиперкортицизма, первичного и вторичного гиперальдостеронизма; диффузного токсического зоба, а также первичного и вторичного гиперпаратиреоза.

Профессор А.С. Аметов – автор 14 изобретений и патентов, в том числе 5 международных, лауреат Государственной премии БССР за разработку и внедрение радиоиммунологических наборов для определения ряда гормонов и онкомаркеров.

Главные научные исследования последних лет направлены на изучение вопросов патогенеза, патогенетических методов терапии и профилактики сахарного диабета типа 2, метаболического синдрома, артериальной гипертензии при сахарном диабете, современных методов лечения ожирения.

Профессор А.С. Аметов фактически основал в нашей стране новую медицинскую специальность – диабетология. В 1991 г. профессор А.С. Аметов создал и стал первым и единственным директором Центра ВОЗ по обучению и информатике в области диабета.

Профессор А.С. Аметов ведет огромную научную, научно-педагогическую и общественную деятельность – он автор около 900 печатных работ, среди которых более 90 зарубежных, ряд монографий, более 50 учебных лекций, учебных пособий и методических рекомендаций, многие из них утверждены Минздравом России.

Под руководством профессора А.С. Аметова защищены 130 диссертаций, из них 118 кандидатских и 12 докторских. Профессор А.С. Аметов ведет большую общественную, научную и лечебную работу: является председателем специализированного диссертационного совета РМАНПО по хирургии и эндокринологии, лучевой диагностике (Д 208.071.05), членом Совета экспертов аналитического центра при Правительстве РФ, президентом МОО «Международная программа Диабет», членом президиума Всероссийского общества эндокринологов, Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), Всемирной федерации диабета (MDF), главным редактором трех журналов: «Эндокринология: новости, мнения, обучение», «Диабетография» и «Диабет. Образ жизни», членом редколлегии и редсоветов журналов «Остеопороз и остеопатия», «Consilium Medicum», «Сахарный диабет», «Клиническая тиреоидология», «Русский медицинский журнал», «Ожирение и метаболический синдром».

Светлая память всем, кого уже нет с нами, и долгие годы жизни всем, кто работает в настоящее время!

На протяжении 85 лет главной задачей кафедры эндокринологии РМАНПО является последипломное обучение и повышение квалификации врачей-специалистов в области эндокринологии.

За длительную историю кафедры эндокринологии разработаны цели и задачи непрерывного медицинского образования в области эндокринологии и диабетологии. И наконец, впервые в нашей стране была создана и утверждена Министерством здравоохранения РФ «Унифицированная программа подготовки врача-специалиста в области эндокринологии».

Ежегодно на кафедре эндокринологии обучаются 20–30 преподавателей медицинских университетов и 350–400 практических врачей на циклах усовершенствования, 20–40 ординаторов и аспирантов.

Подготовка проводится по разработанной сотрудниками кафедры унифицированной программе и включает следующие разделы:

- основы социальной гигиены и организации лечебно-профилактической службы по эндокринологии;
- теоретические основы эндокринологии и диабетологии;
- методы исследования эндокринных желез в клинической практике;
- заболевания гипоталамо-гипофизарной системы;
- патология надпочечников;
- заболевания островкового аппарата поджелудочной железы;
- заболевания щитовидной железы;
- заболевания околотитовидных желез;
- ожирение;
- эндокринные аспекты патологии половых желез;
- эндокринные синдромы, обусловленные патологией эпифиза;
- оценка иммунного статуса при эндокринных заболеваниях;
- эндокринные аспекты патологии костной ткани.

Продолжение непрерывного медицинского образования включает регулярное (не реже одного раза в 5 лет) повышение квалификации врачей-эндокринологов со сдачей сертификационного экзамена и подтверждением сертификата специалиста-эндокринолога.

Для получения или подтверждения квалификационной категории врача первой, второй или высшей квалификации по специальности «эндокринология» врач сдает квалификационный экзамен. Непрерывная система образования позволяет врачу-эндокринологу постоянно получать новые знания и применять в своей работе новые методы диагностики и лечения эндокринных заболеваний.

Традиционно в программе усовершенствования используются такие мероприятия, как лекции, практические занятия, семинары и клинические разборы, также в процесс обучения включены работа с компьютерными программами и решение ситуационных задач. Внедряются симуляционные практические занятия, позволяющие имитировать ряд клинических ситуаций, особенно неотложных состояний, для отработки практических навыков.

Немаловажным является тот факт, что большинство врачей, прошедших первичную подготовку на кафедре, оста-



Открытие первого совместного советско-американского цикла усовершенствования врачей по терапевтическому обучению больных сахарным диабетом. Выступает проректор РМАПО Минздрава России профессор Ф.Е. Вартамян (1990 г.)

ются верными своей альма-матер, ощущают потребность в продолжении обучения и многократно повторно возвращаются на кафедру для дальнейшего совершенствования знаний, умений и навыков на циклы усовершенствования, в клиническую ординатуру по эндокринологии, в очную или заочную аспирантуру.

Крайне актуально обучение врачей на местах, т.е. проведение выездных циклов. Это позволяет охватить большой контингент обучаемых врачей, сэкономить бюджетные средства краевым и/или областным отделам здравоохранения. Ежегодно сотрудники кафедры эндокринологии осуществляют 1–2 выездных цикла в различные регионы Российской Федерации. В ряде случаев проводятся совместные циклы усовершенствования с базовыми медицинскими вузами.

Очень важным является тот факт, что в число курсантов, не только первичных, но и постоянно повышающих свои знания, входят представители ближнего зарубежья из Казахстана, Узбекистана, Белоруссии, Армении, Молдовы и др.

На кафедре эндокринологии проводится подготовка научных кадров в клинической ординатуре, аспирантуре и докторантуре. Аспиранты и докторанты кафедры активнейшим образом участвуют в научно-исследовательской и преподавательской деятельности кафедры.

В настоящее время на кафедре эндокринологии ведется активная научно-исследовательская работа. Сотрудники кафедры принимают участие в работе по трем инициативным программам:

1. Отраслевой научно-исследовательской программе «Последипломное образование медицинских кадров».

2. «Оптимизация диагностики и терапии заболеваний щитовидной железы». Основными целями и задачами данного направления исследования являются:

- анализ клинико-морфологических и лабораторных особенностей заболеваний щитовидной железы и разработка методов лечения пациентов данных

групп с использованием различных современных медикаментозных средств;

- оценка эффективности новых лекарственных препаратов как в комплексном лечении, так и в виде монотерапии различных заболеваний щитовидной железы (диффузного токсического зоба, узлового зоба и др.), а также их осложнений.

Широкая распространенность заболеваний, протекающих с тиреотоксическим синдромом, состояниями гипо- и гипертиреоза и их осложнениями, а также значительная частота узловых образований в щитовидной железе, послеоперационных рецидивов определили актуальность данного исследования.

Для обследования пациентов используются как традиционные, так и самые современные методы: иммуноферментные методы определения уровней гормонов в венозной крови, УЗИ щитовидной железы с исследованием кровотока, КТ орбит, МРТ, ЭхоКГ, ЭКГ, биохимическое и общеклиническое исследование крови, тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ), данные цитоморфологических исследований и др.

3. «Разработка новых подходов к диагностике и терапии сахарного диабета, метаболического синдрома и их осложнений».

Основными целями и задачами данного направления исследования являются:

- разработка алгоритмов диагностики и оптимальной терапевтической тактики ведения пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом, а также лечение их осложнений;
- разработка и оптимизация лечения сахарного диабета типа 2 на основе новейших фармакологических разработок, в том числе с использованием новейших и наиболее перспективных классов противодиабетических препаратов, таких как агонисты ГПП-1, ингибиторы ДПП-4 и CGLT-2, а также различных комбинированных и пролонгированных препаратов, некоторые из них можно вводить 1 раз в неделю;

- разработка и внедрение новых методов диагностики и лечения пациентов с сахарным диабетом и его осложнениями – диабетической периферической нейропатией, нефропатией, дислипидемией, остеопорозом, а также сочетания сахарного диабета типа 1 и 2 и различных соматических заболеваний (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, остеопорозаи др.);
- оценка эффективности новых методов лечения и профилактики сахарного диабета типа 1 и 2, метаболического синдрома и других эндокринных заболеваний;
- оценка влияния на развитие как ранних, так и поздних осложнений сахарного диабета и метаболического синдрома обучения в специализированных школах для больных сахарным диабетом.

Результаты и достижения современной эндокринологии, полученные методами доказательной медицины, находят свое отражение и в преподавательской деятельности. Они включаются в лекционный материал или обсуждаются на семинарских и практических занятиях. Концептуальной основой академической работы кафедры эндокринологии стала разработка и непрерывное и постоянное внедрение в клиническую практику и учебный процесс новейших научных разработок.

По результатам научных исследований сотрудники кафедры регулярно участвуют в международных симпозиумах и конференциях, выступают с докладами, посвященными самым современным вопросам патогенеза, диагностики и лечения эндокринных заболеваний. Ежегодно кафедра эндокринологии принимает активнейшее участие в работе российского национального конгресса «Человек и лекарство». Результаты научной работы кафедры публикуются как в отечественных, так и зарубежных научных медицинских периодических изданиях, монографиях, учебных пособиях, тезисах, учебных лекциях, методических рекомендациях и т.д.

Мы очень гордимся тем, что кафедра впервые в нашей стране разработала и заложила основы терапевтического обучения – обучения пациентов, страдающих хроническими, неизлечимыми заболеваниями на примере сахарного диабета. Для этого на базе кафедры был создан Центр ВОЗ

по подготовке и информатике в области диабета. Главной идеей создания Центра был основной тезис о том, что терапевтическое обучение больных дает возможность людям с хроническими заболеваниями управлять своей болезнью и добиваться успеха как с лечебной, так и с финансовой точки зрения.

В этой связи очень своевременным и важным было подписание договора о сотрудничестве между ЦОЛИУВ (проректор – профессор Ф.Е. Вартамян) и Международным центром диабета (Миннеаполис, США, профессор Доннелл Этцвайлер). В рамках договора была проведена первая акция – совместный цикл, посвященный эффективному и безопасному управлению сахарным диабетом. В учебной программе цикла ведущее место занимали:

1. Бригадный подход в управлении.
2. Роль терапевтического обучения в эффективном и безопасном управлении сахарным диабетом.

В работе международного цикла приняли участие 59 ведущих ученых, заведующих кафедрами и курсами эндокринологии нашей страны и 14 ученых-специалистов в области диабетологии из США. Главным результатом этого мероприятия явилось создание в нашей стране принципиально новой структуры – международной общественной организации (МОО) «Международная программа “Диабет”» – первой в России общественной организации, деятельность которой непосредственно связана с координацией и осуществлением социальных и культурных мероприятий, направленных на повышение качества профилактики и лечения диабета, улучшение качества жизни, защиту прав и интересов детей и взрослых, страдающих сахарным диабетом.

Под эгидой кафедры эндокринологии и МОО «Международная программа Диабет» была создана целая сеть учебно-консультативных центров для больных сахарным диабетом в регионах РФ: Москве, Калининграде, Архангельске, Новосибирске, Кирове, Иркутске, Красноярске, Владивостоке, Нижнем Новгороде, Самаре, Саратове, Ижевске, Омске, Ростове-на-Дону, Владикавказе, Ставрополе, Уфе и других городах, а также в ближнем зарубежье: Тбилиси (Грузия), Харькове (Украина), Бишкеке (Киргизия). К началу 2000 г. их насчитывалось уже 42 – более чем в половине субъектов РФ работали наши школы для больных диабетом, куда направлялись и команды специалистов, и учебная литература,



ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина»
Департамента здравоохранения г. Москвы,
2-й Боткинский пр., д. 5
(10 коек)



Научный клинический центр
ОАО «Российские железные дороги»,
Центральная клиническая больница № 1
ОАО «Российские железные дороги»,
Волоколамское ш., д. 84
(30 коек)



ФБУ «Центральная клиническая
больница гражданской авиации»,
Иваньковское ш., д. 7
(40 коек)

и оборудование для учебных классов, включая компьютеры, оргтехнику, демонстрационные материалы и т.п. Это было, без преувеличения, революционное событие в отечественной диабетологии.

Центр «Диабетическая стопа» был создан МОУ «Международная программа Диабет» в 1992 г., он и по сей день является крупнейшим центром такого профиля в России, в котором проходят обучение врачи и средний медицинский персонал для организации подиатрической службы в регионах России. Служба «Диабетическая стопа» успешно работает в половине регионов Российской Федерации.

МОУ «Международная программа Диабет» является членом Российской диабетической федерации (РДФ). РДФ в 2000 г. принята в члены Международной диабетической федерации (IDF) и участвует во всех программах, проводимых этой международной организацией, в сфере лечения и профилактики сахарного диабета, популяризации знаний об управлении сахарным диабетом, правах и льготах для пациентов с сахарным диабетом.

Следует особо отметить, что начиная с 1991 г. и по настоящее время кафедра, Центр ВОЗ и МОУ «Международная программа Диабет» в сотрудничестве с учеными из более чем 20 стран издает журнал «Диабет. Образ жизни», в котором полностью реализованы принципы «терапевтического обучения» для больных сахарным диабетом. На протяжении 26 лет журнал занимает первое место в рейтинге изданий для больных сахарным диабетом, пользуется популярностью не только среди пациентов, но и среди врачей-эндокринологов (главный редактор – профессор А.С. Аметов, редакторы – в разные годы – Г.С. Зефирова, Е.И. Исаченко, Е.А. Одуд, в настоящее время – И.В. Галенина).

Журнал издается с периодичностью 6 номеров в год. Особое внимание в издании уделяется современным методам и возможностям лечения сахарного диабета и мерам по профилактике его осложнений, отражаются современные разработки медикаментозных средств. В работе над журналом принимают активное участие и читатели – пациенты с сахарным диабетом или родственники, в чьих семьях есть больные этим недугом.

С 1995 г. на кафедре издается международный журнал для врачей «Диабетогрфия», в котором публикуются передовые статьи отечественных и зарубежных ученых, публикуются разборы клинических случаев и ситуационные задачи.

С 2012 г. начат выпуск нового журнала – «Эндокринология: новости, мнения, обучение» для непрерывного медицинского образования врачей, который включен в перечень журналов ВАК.

Немаловажным аспектом деятельности преподавателей кафедры эндокринологии является обучение самих пациентов. С этой целью на базе кафедры активно работает Международная некоммерческая программа «Диабет» и был создан Центр ВОЗ по подготовке и информатике в области диабета, издается специализированный журнал для больных сахарным диабетом – «Диабет. Образ жизни».

Помимо этого, в базовых клиниках в эндокринологических отделениях Научного клинического центра, Центральной клинической больницы № 1 НУЗ ОАО «Россий-

ские железные дороги», эндокринологическом отделении Центральной клинической больницы гражданской авиации и в эндокринологическом отделении больницы им. С.П. Боткина созданы и активно работают школы для больных сахарным диабетом, занятия в которых проводят сотрудники кафедры, а также ординаторы и аспиранты, обучающиеся на кафедре. Все пациенты с сахарным диабетом, находящиеся на стационарном лечении в базовых отделениях, в обязательном порядке проходят обучение в школе для больных сахарным диабетом. В связи с тем что в многочисленных исследованиях было доказано, что для достижения наилучшей компенсации сахарного диабета недостаточно правильных назначений лечащего врача, а очень важны мотивация и знания самого пациента, так как на 95% успех лечения зависит от его участия в лечении, в программы циклов усовершенствования врачей-эндокринологов в обязательном порядке были введены занятия по их обучению методологии преподавания в специализированных школах для больных.

Школа для больных с ожирением рассчитана на посещение как стационарных, так и амбулаторных больных. Кафедра эндокринологии стала пионером в организации школ для больных, когда пациент мотивируется и активно привлекается к участию в лечении хронического заболевания. В настоящее время организуются школы для лечения больных гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца и другими хроническими заболеваниями.

Аспиранты и ученики кафедры эндокринологии РМАНПО, понимая всю важность и необходимость просветительской деятельности и обучения пациентов с различной эндокринной патологией, на своих рабочих местах продолжают традиции кафедры.

Созданы школы для больных с постменопаузальным остеопорозом, тиреозколом для больных с заболеваниями щитовидной железы и др.

Практика подтвердила состоятельность и высокую эффективность разработанной на кафедре эндокринологии модели триединства:

- следования историческим традициям;
- применения новейших технологий в обучении врачей;
- обучения пациентов.

Выдающиеся успехи кафедры эндокринологии тесно связаны с плодотворным сотрудничеством и многолетними партнерскими отношениями с клиническими базами. На протяжении многих лет (с 1965 г.) кафедра эндокринологии сотрудничает с железнодорожной медициной, используя в качестве клинических баз Центральные клинические больницы № 3 и № 1, в настоящее время объединенные в негосударственное учреждение здравоохранения «Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги» (директор – доктор медицинских наук С.Ю. Шеховцов, заведующая эндокринологическим отделением – Л.А. Рогова).

НУЗ НКЦ ОАО «Российские железные дороги» – медицинское учреждение федерального железнодорожного транспорта, имеющее статус научно-практического и образовательного медицинского центра. В его стенах постоянно разрабатываются и внедряются в практику новейшие высокотехнологичные методики, позволяющие быстро

и наиболее эффективно диагностировать и лечить многие заболевания, включая тяжелую и сочетанную патологию. Здесь обучаются наши клинические ординаторы, слушатели циклов профессиональной переподготовки, ведут лечебную работу сотрудники кафедры.

После капитального ремонта значительно улучшились условия работы сотрудников кафедры на базе НУЗ НКЦ ОАО «Российские железные дороги». Удобные и просторные кабинеты, прекрасные аудитории, оборудованные по последнему слову науки и техники, позволяют вести преподавание, проводить научные и научно-практические конференции на самом высоком современном уровне, используя в том числе и широчайшие возможности телемедицины.

С 1995 г. клинической базой кафедры эндокринологи РМАПО/РМАНПО является ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации» (главный врач – Н.Б. Забродина). ЦКБ ГА – многопрофильное лечебное учреждение, в котором оказывается медицинская помощь при заболеваниях терапевтического и хирургического профиля в объеме первичной, специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи. В составе больницы – поликлиника, диагностические отделения, оснащенные самой современной аппаратурой, многопрофильный стационар. Эндокринологическое отделение на 40 коек является базой кафедры. Руководит отделением эндокринологии воспитанница Е.А. Васюковой, заслуженный врач РФ, врач высшей категории, кандидат медицинских наук **Мария Борисовна Хайкина**. Здесь ежегодно обучаются 15–20 клинических ординаторов и аспирантов, ведут лечебную работу сотрудники кафедры, проходят клинические исследования, работает школа обучения здоровому образу жизни.

Совместно проводится работа по решению важнейшей проблемы авиационной медицины – медицинское обеспечение безопасности полетов, продление летного долголетия. Профилактика эндокринной патологии – основа здорового образа жизни работников летных профессий. Сотрудники кафедры активно помогают в решении вопросов врачебно-летней экспертизы.

В сентябре 2016 г. в ГКБ им С.П. Боткина открыто отделение эндокринологии. Научный руководитель отделения – профессор А.С. Аметов, заведует отделением доцент нашей кафедры кандидат медицинских наук Е.Ю. Пашкова. В отде-



М.Б. Хайкина

лении внедрены новейшие методики диагностики и лечения эндокринных заболеваний, позволяющие оказывать помощь пациентам с тяжелой декомпенсацией заболеваний и сократить сроки госпитализации. Благодаря междисциплинарному подходу, доступному в многопрофильном стационаре, в отделении успешно пролечены более 600 пациентов с различной эндокринной патологией. Помимо этого, с августа 2017 г. появилась возможность установки инсулиновых помп пациентам с осложненным течением сахарного диабета типа 1 и 2, за 5 мес помощь оказана 16 пациентам.

Совместно с кафедрой хирургии РМАНПО внедрена методика малоинвазивного варианта бариатрической хирургии – эмболизации левой желудочной артерии для лечения пациентов с морбидным ожирением.

По инициативе кафедры была разработана специальная программа для подготовки врачей скорой медицинской помощи и специалистов-эндокринологов «Неотложные состояния в эндокринологии», рассчитанная на 3 дня обучения. Начиная с октября 2017 г. занятия проводятся в симуляционном центре ГКБ им. С.П. Боткина на регулярной основе.

Первый день посвящен теоретической части в виде лекций по основным острым состояниям, встречающимся в повседневной практике: острые осложнения сахарного диабета (гипогликемия, диабетический кетоацидоз, гиперосмолярность, лактат-ацидоз), декомпенсация первичной и вторичной надпочечниковой недостаточности, синдром гипокальциемии, тиреотоксикоз и его осложнения. Второй и третий день посвящены отработке практических навыков при помощи специально обученного актера. Курсанты самостоятельно, на основании клинической картины и данных лабораторных исследований, ставят диагноз и назначают лечение.

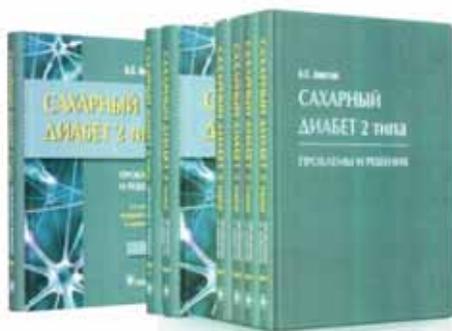
В соответствии с постановлением Правительства РФ от 04.08.2017 № 513-ПП «О мерах, направленных на реализацию государственной программы города Москвы “Развитие здравоохранения города Москвы (столичное здравоохранение)”», в 2017 г. был дан старт масштабного проекта Департамента здравоохранения г. Москвы «Московский врач» по выявлению лучших профессионалов среди медицинского сообщества, доказавших, что их опыт и уровень квалификации соответствуют высоким профессиональным стандартам и значительно выше базовых требований.

Статус «Московский врач» – это результат признания со стороны медицинского сообщества профессиональных компетенций специалиста, в том числе с учетом особенностей московского здравоохранения, и утвержденный отраслевым органом исполнительной власти г. Москвы, осуществляющим функции по реализации государственной политики в сфере здравоохранения, после успешного прохождения специалистами добровольных оценочных процедур по присвоению статуса «Московский врач».

РМАНПО организует проведение добровольных оценочных процедур по присвоению статуса «Московский врач» по специальностям: хирургия, травматология и ортопедия и эндокринология. Для реализации программы по добровольной аттестации специалистов сотрудниками кафедры эндокринологии РМАНПО были подготовлены необходимые



Профессор А.С. Аметов, доценты Н.А. Черникова и И.И. Кочергина с врачами-ординаторами кафедры после заседания школы молодых эндокринологов



методические материалы по объективной оценке профессионального уровня врачей-эндокринологов. Разработано 3000 тестовых заданий с компьютерным тестированием знаний, 500 клинических задач, 300 практических навыков, охватывающих все известные эндокринологические нозологии. II и III этапы экзамена по программе «Московский врач» проводятся на базе симуляционного центра ГКБ им. С.П. Боткина.

Кафедра эндокринологии РМАНПО поистине является кузницей врачебных и научных кадров. В течение последних лет кафедра эндокринологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России достигла высоких научных и производственных результатов.

В течение последних 10 лет кафедра 2 раза в год совместно с некоммерческим партнерством «Сахарный диабет и ожирение» проводит научные конференции «Мультидисциплинарное и многофакторное управление сахарным диабетом типа 2». С целью внедрения современных знаний в практическое здравоохранение кафедра ежегодно проводит в различных регионах нашей страны (Белгород, Краснодар, Кисловодск, Барнаул) аналогичные научные форумы, пользующиеся огромной популярностью.

Следует особо отметить, что сотрудники кафедры ежегодно докладывают результаты научных исследований на таких медицинских форумах, как «Человек и лекарство», Всероссийский конгресс эндокринологов, Московский форум врачей-эндокринологов и др., а также участвуют в работе международных форумов – European Association for the Study of Diabetes (EASD), American Diabetes Association (ADA) и др. За последние 10 лет сотрудниками кафедры сделано 185 докладов на российских конгрессах и конференциях и 20 – на зарубежных форумах.

В 2016 г. на базе кафедры эндокринологии РМАНПО создана научно-практическая школа молодых эндокринологов. Работа школы направлена в первую очередь на формирование научно-ориентированного мышления у молодых врачей. В рамках встреч школы участники учатся писать научные работы, готовить и представлять постерные и устные доклады для выступлений на отечественных и зарубежных конференциях. На заседаниях школы обсуждаются наиболее актуальные вопросы современной медицины через призму эндокринологии: персонализированная сахароснижающая терапия, высокие технологии, междисциплинарный подход при ведении эндокринологических пациентов, профилактическая направленность в работе эндокринолога.

Собрания школы активно посещают ординаторы и аспиранты кафедры, а также студенты московских медицинских вузов. За год существования школы проведено 8 заседаний, на которых участниками были представлены доклады, посвященные проблемам диабетологии, тиреодологии, нарушениям фосфорно-кальциевого обмена, нейроэндокринологии, заболеваниям надпочечников и другим проблемам, лежащим на стыке эндокринологии и других дисциплин. В рамках конференции «Актуальные вопросы эндокринологии» выступили 8 участников школы; важно, что тезисы представленных докладов были опубликованы в журнале «Эндокринология: новости, мнения, обучение». Кроме того, в российских изданиях молодыми авторами было опубликовано несколько клинических случаев.

Принципиально важно отметить, что на протяжении ряда лет кафедра эндокринологии РМАНПО является организатором и участником международных курсов повышения квалификации Европейской ассоциации по изучению сахар-

ного диабета (EASD). Членами оргкомитета со стороны России, благодаря которым курсы состоялись, были профессор А.С. Аметов и директор центра «Диабетическая стопа» профессор И.В. Гурьева. Лучшие представители EASD не только читают лекции, но и проводят семинарские занятия по практическим вопросам ведения больных, а также посвященные сахарному диабету 1 и 2 типов, ожирению, диабетической стопе, диабетической нейропатии, современным технологиям лечения и профилактики диабета и его осложнений.

Участники международных курсов единодушно отмечают, что их уровень соответствует мировым стандартам доказательной медицины, а эффективность бесспорна, особенно для молодых специалистов, которые стремятся совершенствовать качество медицинской помощи и профилактики.

Предметом нашей гордости являются несколько международных проектов, в которых сотрудники кафедры приняли самое активное участие:

1. Сотрудничество со всемирно известным медицинским центром Mayo (США) в области изучения патогенетически обоснованной терапии диабетической нейропатии.

2. Сотрудничество с Центром IDC (Миннеаполис, США) в области изучения эффективности и безопасности поэтапного управления сахарным диабетом (Stage Diabetes Management). Проект был реализован в 5 городах нашей страны (Москве, Ставрополе, Ростове-на-Дону, Краснодаре, Перми).

Предметом не меньшей нашей гордости является наша издательская, просветительская активность. За последнее время были изданы:

1. «Избранные лекции по эндокринологии», книга была дополнена и переиздана 3 раза.

2. Учебник «Эндокринология», издан совместно с учеными Санкт-Петербургской военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

3. Книга «Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения», дополнена и переиздана 3 раза. Последнее издание (9 томов), так же как и предыдущие, получило регистрационный индекс ФИРО № 389 от 19.09.2013. Проект завершается в 2018 г., а последний в этой серии 9-й том посвящен 85-летию нашей кафедры.

4. Образовательный проект совместно с ООО «ГЛОБУС-ТЕЛЕКОМ». В мае 2017 г. началась работа мобильного приложения «Диабет. Образ жизни». Это электронный журнал, который можно скачать на любой смартфон или планшет. За 2017 г. в электронной версии вышли 1–6-й номера издания, а также 3 отдельных тематических выпуска по различным аспектам сахарного диабета и здоровому образу жизни. Ежедневно в электронном журнале обновляются новости, публикуется информация о новейших исследованиях и достижениях мировой науки в области профилактики и лечения сахарного диабета и здорового образа жизни в целом.

Со времени основания и по сей день на кафедре эндокринологии прекрасный микроклимат, теплые дружеские отношения между сотрудниками; мы все всегда готовы прийти на помощь друг другу в трудную минуту. Под руководством профессора А.С. Аметова коллектив кафедры пришел к 85-летию кафедры с хорошими достижениями и полон новых творческих планов для дальнейшей плодотворной работы на благо медицинской науки, образования и отечественного здравоохранения.



Новые возможности лечения неврологических осложнений сахарного диабета



Строков И.А.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Метаболические и микрососудистые нарушения при сахарном диабете формируют дефицит образования энергетических фосфатов, приводя к клеточной патологии. Восстановить энергетический клеточный дисбаланс помогает препарат ацетил-L-карнитин (АЛК), улучшающий перенос длинноцепочных жирных кислот в митохондрии, где они служат субстратом для образования аденозинтрифосфата. АЛК оказывает плейотропные эффекты: уменьшает оксидантный стресс, улучшает состояние эндотелия, проявляет антиноцицептивное действие. АЛК является препаратом выбора у большого числа больных, особенно пожилого возраста с сахарным диабетом типа 2, из-за многоцелевого действия и эффективности при неврологической патологии, характерной для этой группы пациентов: диабетические полиневропатия и энцефалопатия, астения, легкая депрессия.

Ключевые слова:

диабетическая невропатия, энцефалопатия, астения и депрессия у больных сахарным диабетом, нарушение клеточной энергетики, лечение, ацетил-L-карнитин

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7. № 1. С. 37–41.

Статья поступила в редакцию: 05.02.2018. Принята в печать: 26.02.2018.

Advanced features for diabetes mellitus neurological complications treatment

Strokov I.A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

In diabetes mellitus the metabolic and microvascular disorders form a deficit of energy-generating phosphates, which leads to cell pathology. The medicine acetyl-L-carnitine helps to restore cell energy imbalance, improving transport of long-chain fatty acid in mitochondria, where they serve as a substrate for adenosine triphosphate formation. Acetyl-L-carnitine has various effect: reduction of oxidative stress, improvement of endothelium condition, antinociceptive action. Acetyl-L-carnitine is a medicine of choice for a large number of patients, in particular of old age, with type II of diabetes mellitus due to multi-purpose activity and efficiency in neurological pathology which is characteristic for this group of patients: diabetic polyneuropathy and diabetic encephalopathy, asthenia, a low-grade depression.

Keywords:

diabetic neuropathy, encephalopathy, asthenia and depression in patients with diabetes mellitus, disorder of cellular metabolism, treatment, acetyl-L-carnitine

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2018; 7 (1): 37–41.

Received: 05.02.2018. Accepted: 26.02.2018.

Сахарный диабет (СД) вызывает широкий диапазон поражений нервной системы, причем как ее периферического отдела, так и центральной нервной системы (ЦНС): множественные мононевропатии, радикулопатии, плексопатии, полиневропатии, энцефалопатии. Самым ча-

стым неврологическим осложнением СД является дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия (ДПН).

Основной причиной формирования клеточной патологии при СД является оксидантный стресс [1]. Согласно совре-

менным представлениям, гипергликемия вызывает структурные и функциональные нарушения деятельности таких важных клеточных органелл, как митохондрии. Свободный супероксид-радикал нарушает процессы энергообразования в митохондриях. В этих условиях возникает энергетический клеточный дисбаланс. При гипергликемии активизируется полиоловый путь утилизации глюкозы, что также оборачивается дефицитом энергетических фосфатов с развитием феномена псевдогипоксии. Существенный вклад в энергетический дефицит вносит поражение кровеносных сосудов микроциркуляторного русла, вызывая ишемию и гипоксию.

Для патогенетической терапии неврологических осложнений СД применяют лекарственные препараты, уменьшающие оксидантный стресс и улучшающие состояние кровотока в микроциркуляторном русле: α -липоевую кислоту, актовегин. Была показана способность этих препаратов уменьшать клинические проявления ДПН (α -липоевая кислота, актовегин) и выраженность когнитивных нарушений при поражении структур головного мозга (актовегин). Вместе с тем отмечается, что эти лекарственные препараты не продемонстрировали способность изменять естественное течение ДПН [2, 3].

В этой связи большой интерес проявляется к разработке новых подходов к лечению неврологических осложнений СД. Один из механизмов развития клеточной патологии при СД, который можно подвергнуть коррекции, – это энергетическая недостаточность.

Образование энергетических фосфатов, в первую очередь аденозинтрифосфата (АТФ), происходит в митохондриях из длинноцепочных жирных кислот и из глюкозы. Затем энергетические фосфаты поступают в цитоплазму клетки, обеспечивая энергией деятельность всех клеточных структур. Поступление длинноцепочных жирных кислот внутрь митохондрий для их последующего участия в β -окислении и образовании АТФ невозможно без участия L-карнитина.

Ацетил-L-карнитин (АЛК) – биологически активная форма L-карнитина, ключевого вещества в процессе катаболизма жиров и образования энергии в организме. Фармакологическое действие АЛК во многом обусловлено метаболическими эффектами входящих в его состав L-карнитина, обеспечивающего транспорт жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрии, и ацетильной группы, необходимой для образования ацетил-КоА, участвующего в цикле трикарбоновых кислот, без дополнительного расхода энергии. За счет полноценного энергетического обеспечения организма при меньшем потреблении кислорода тканями АЛК защищает ткани от ишемии.

Препарат карнидетин (ацетил-L-карнитин) выпускается в капсулах, содержащих 250 мг активного вещества, и в настоящее время широко используется для лечения различных заболеваний нервной системы, включая ДПН. Помимо основного эффекта (полноценного энергообеспечения клеток) АЛК проявляет плейотропные эффекты, важные для лечения неврологической патологии: уменьшает оксидантный стресс, улучшает аксональный транспорт, улучшает состояние эндотелия, подавляет апоптоз клеток, модулирует

активность фактора роста нерва, улучшает холинергическую нейротрансмиссию, оказывает антиапоптотический эффект [4].

Лечение АЛК имеет длинную историю. К настоящему времени в литературе можно найти около 200 статей, посвященных использованию АЛК для лечения болевого синдрома при различных полиневропатиях, в том числе 12 статей анализируют реакцию болевого синдрома при лечении болевой ДПН. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании de Grandis и соавт. [5] при годовом лечении болевой ДПН ацетил-L-карнитином в дозе 2000 мг/сут интенсивность боли (по визуально-аналоговой шкале) уменьшилась на 39%, в то время как в группе плацебо только на 8% [5]. Проведение метаанализа по результатам 4 исследований подтвердило выводы, сделанные в отдельных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ): лечение АЛК достоверно уменьшает выраженность болевого синдрома у больных с ДПН [6]. Уменьшение боли отражало улучшение структурного и функционального состояния периферических нервов, что подтверждалось анализом данных электромиографии. Отмечено увеличение амплитуды двигательного и сенсорного ответа при стимуляционной электромиографии, а также увеличение скорости распространения возбуждения по двигательным и чувствительным нервам после лечения АЛК. Крайне важными являются данные плацебо-контролируемого исследования Sima и соавт., которые показали, что при морфометрии биопсии икроножного нерва после лечения АЛК отмечается увеличение числа, среднего размера и плотности миелинизированных и регенерирующих кластеров нервных волокон [7]. В настоящее время возможности АЛК в лечении ДПН, прежде всего ее болевой формы, не вызывает сомнений. Особый интерес к этому препарату вызывает возможность его использования при персонифицированной терапии больных СД с неврологическими осложнениями.

В большинстве обзоров, посвященных патогенетическому лечению ДПН, рассматриваются различные препараты, которые применялись в РКИ, но практически не обсуждается их персонифицированное использование. Лишь в отдельных исследованиях рассматривается влияние некоторых препаратов на конкретную симптоматику. Вместе с тем странно выглядит назначение одного и того же препарата больным 20–60 лет с СД типа 1 и 2 и больным старше 60 лет с СД типа 2 только на том основании, что в отношении этого препарата имеется уровень доказанности эффективности А, так как с ним проведено много РКИ. Ведь при этом не учитываются другие процессы в нервной системе, обусловленные СД, например, метаболическая энцефалопатия при СД типа 1 и 2 и смешанная (сосудисто-метаболическая) энцефалопатия у пожилых больных преимущественно с СД типа 2.

Возможность с помощью АЛК улучшать энергообеспечение нейронов ЦНС была показана в экспериментальной работе с использованием токсического вещества ротенон, вызывающего энергодефицит в митохондриях. Добавление АЛК приводило к достоверному увеличению содержания АТФ в нейронах ЦНС, в то время как α -липоевая кислота уровень АТФ не изменяла [8]. Эти данные объясняют клинический эффект АЛК при когнитивных нарушениях, основных

Карнитин®

ацетилкарнитин



Энергетическая реанимация клеток

Карнитин при диабетической полинейропатии:

- Увеличивает образование энергии (АТФ) в митохондриях нервных клеток
- Улучшает регенерацию нервных волокон
- Повышает скорость проведения и амплитуду нервного импульса



ПИК-ФАРМА

www.pikfarma.ru

Рег. № ЛСР-00167/08

при диабетической энцефалопатии [9]. Важность лечения когнитивных нарушений у больных СД связана с тем, что у данной группы пациентов снижен контроль гликемии: они забывают сделать инъекции, принять сахароснижающие препараты, ошибаются при расчете дозы инсулина, утрачивают контроль за питанием. Все это приводит к увеличению риска смерти на 20% за 2 года жизни с когнитивными нарушениями. Исследования эффективности применения АЛК при когнитивных нарушениях показали, что его целесообразно использовать при легком и умеренном (додементном) снижении [10]. Учитывая, что у больных СД часто имеется не только метаболическая (диабетическая), но и сосудистая энцефалопатия, важны данные о том, что использование АЛК при хронической ишемической болезни головного мозга приводит к уменьшению когнитивных нарушений [11]. В отдельных исследованиях показано уменьшение когнитивных нарушений при начальных стадиях сосудистой деменции и болезни Альцгеймера на фоне терапии АЛК, но нет ни одной работы, в которой бы препарат использовали для лечения деменции, что определяет область его применения только для терапии легких и умеренных когнитивных нарушений.

Еще один важный момент в лечении больных СД, хронического многолетнего заболевания, – лечение практически неизбежно возникающих проявлений астении и депрессии. Для больных СД типичны повышенная утомляемость, общая слабость, постоянное чувство усталости, которое не проходит после отдыха, раздражительность, нарушение сна, сниженный фон настроения, тревога. В нескольких исследованиях было отмечено, что прием больными СД АЛК приводил к уменьшению умственной и физической утомляемости. Дис-

тимия типична для лиц пожилого возраста, в том числе для больных СД. Любопытно, что сравнение эффекта АЛК и антидепрессанта флуоксетина при приеме в течение 7 нед у этой группы больных ($n=80$) выявило достоверно более ранний и более хороший результат, полученный при использовании АЛК [12]. По данным метаанализа 2018 г. по результатам 12 РКИ, лечение АЛК способствует достоверному снижению депрессивных расстройств по сравнению с плацебо, оказывает сходное с некоторыми распространенными антидепрессантами действие, но со значительно меньшим количеством побочных эффектов [13].

Рассматривая спектр клинических эффектов АЛК (карнитин) с целью определения показаний для персонализированного назначения больным с СД и неврологическими осложнениями, можно отметить, что препарат целесообразно рекомендовать для использования у больных с болевой ДПН (при болевом синдроме интенсивностью более 4 см по визуально-аналоговой шкале вместе с габапентиноидами), у пожилых больных с легкими и умеренными когнитивными нарушениями, а также с астеническим синдромом и легкой и умеренной депрессией. Не вызывает сомнения, что АЛК является препаратом выбора у большого числа больных, особенно пожилого возраста с СД типа 2 из-за многоцелевого действия и эффективности при неврологической патологии, характерной для этой группы пациентов. Терапевтическое окно для карнитина – 1000–3000 мг/сут, наиболее часто применяемая доза препарата – 1500 мг (по 2 капсулы 3 раза в сутки). Согласно инструкции по медицинскому применению, длительность курса терапии карнитинном варьирует от 1 до 4 мес. В клинической практике имеется опыт успешного применения препарата до 1 года.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Строков Игорь Алексеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
E-mail: strigoral@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature*. 2001. Vol. 414. P. 813–820.
2. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40. P. 136–154.
3. Boulton A.J., Kempner P., Ametov A. et al. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? // *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2013. Vol. 29. P. 327–333.
4. Traina G. The neurobiology of acetyl-L-carnitine // *Front. Biosci*. 2016. Vol. 21. P. 1314–1329.
5. De Grandis D., Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levace-carnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Drugs R. D*. 2002. Vol. 3. P. 223–231.
6. Veronese N. et al. Effect of acetyl-L-carnitine in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. A systematic review and meta-analysis // *Eur. Geriatr. Med*. 2017. Vol. 8, N 2. P. 117–122.
7. Sima A., Calvani M., Mehra M et al. Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy: an analysis of two randomized placebo-controlled trials // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. P. 89–94.
8. Sawsan A., Zaitone C. et al. Acetyl-L-carnitine and α -lipoic acid affect rotenone-induced damage in nigral dopaminergic neurons of rat brain, implication for Parkinson's disease therapy // *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2012. Vol. 100. P. 347–360.
9. Строков И.А., Захаров В.В., Строков К.И. Диабетическая энцефалопатия // Аматов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. 2-е изд. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 647–669.
10. Montgomery S., Thal L., Amrein R. Meta-analysis of double blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease // *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2003. Vol. 18, N 2. P. 61–71.

11. Щукин И.А., Лебедева А.В., Бурд Г.С. и др. Хроническая ишемия головного мозга: синдромологические подходы к терапии // *Consilium Medicum Неврология/Ревматология*. 2015. № 1. С. 3–10.

12. Bersani G. et al. L-acetylcarnitine in dysthymic disorder in elderly patients: a double-blind, multicenter, controlled randomized

study vs fluoxetine // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 38, N 11. P. 2220–2223.

13. Veronese N., Brendon S. et al. Acetyl-L-carnitine supplementation and the treatment of depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis // *Psychosom. Med.* 2018. Vol. 80, N 2. P. 154–159.

REFERENCES

1. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001; 414: 813–20.

2. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40: 136–54.

3. Boulton A.J., Kempler P., Ametov A., et al. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev.* 2013; 29: 327–33.

4. Traina G. The neurobiology of acetyl-L-carnitine. *Front Biosci.* 2016; 21: 1314–29.

5. De Grandis D., Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levace-carnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R.D.* 2002; 3: 223–31.

6. Veronese N., et al. Effect of acetyl-L-carnitine in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. A systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med.* 2017; 8 (2): 117–22.

7. Sima A., Calvani M., Mehra M., et al. Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy: an analysis of two randomized placebo-controlled trials. *Diabetes Care.* 2005; 28: 89–94.

8. Sawsan A., Zaitone C., et al. Acetyl-L-carnitine and α -lipoic acid affect rotenone-induced damage in nigral dopaminergic neurons of rat brain, implication for Parkinson's disease therapy. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012; 100: 347–60.

9. Strokov I.A., Zakharov V.V., Strokov K.I. Diabetic encephalopathy. In: Ametov A.S. *Diabetes mellitus type 2. Problems and solutions*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2013: 647–69. (in Russian)

10. Montgomery S., Thal L., Amrein R. Meta-analysis of double blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003; 18 (2): 61–71.

11. Shchukin I.A., Lebedeva A.V., Burd G.S., et al. Chronic cerebral ischemia: syndromological approaches to therapy. *Consilium Medicum. Neurology / Rheumatology.* 2015; (1): 3–10. (in Russian)

12. Bersani G., et al. L-acetylcarnitine in dysthymic disorder in elderly patients: a double-blind, multicenter, controlled randomized study vs fluoxetine. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013; 38, 11: 2220–3.

13. Veronese N., Brendon S., et al. Acetyl-L-carnitine supplementation and the treatment of depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med.* 2018; 80 (2):154–9.

Генетические маркеры в диагностике рака щитовидной железы



Аметов А.С.¹,
Дэпюи Т.И.¹,
Позднякова Н.В.²,
Чемякова А.Р.¹,
Филатова Г.А.³

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

² ООО «Алель. Центр инновационных биотехнологий», Москва

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Проблема дифференциальной диагностики рака щитовидной железы остается актуальной в связи с распространенностью бессимптомных узловых образований этой области и отсутствием методов их неинвазивной дифференциальной диагностики. В связи с актуальностью темы в ближайшее время можно ожидать увеличения научных исследований, касающихся изучения ассоциированных генов, мутаций, других маркеров, имеющих клиническую значимость в диагностике и персонализации терапии у пациентов со злокачественными образованиями. В данной статье представлены возможности различных современных молекулярно-генетических исследований в диагностике злокачественного потенциала опухолей щитовидной железы.

Ключевые слова:

щитовидная железа, узловое образование щитовидной железы, рак щитовидной железы, диагностика рака щитовидной железы, генетические исследования, молекулярно-генетические исследования, генетические панели, генетические маркеры рака щитовидной железы, экспрессия гена, микроРНК, RAS-мутации, многокомпонентный каскад RAS/MAPK (Ras-Raf-MAP-киназный путь), внутриклеточная и секретируемая (экзосомальная) фракция малых регуляторных РНК

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7. № 1. С. 42–49.

Статья поступила в редакцию: 17.01.2018. Принята в печать: 07.02.2018.

Genetic markers in the diagnosis of thyroid cancer

*Ametov A.S.¹, Depui T.I.¹,
Pozdnyakova N.V.²,
Chemekova A.R.¹, Filatova G.A.³*

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

² Allele Center for Innovative Biotechnologies, Moscow

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

The problem of differential diagnosis of thyroid cancer remains relevant in connection with the prevalence of asymptomatic nodular thyroid formations and the absence of methods for their non-invasive differential diagnosis. In connection with the urgency of the topic, in the near future, one can expect an increase in scientific research related to the study of associated genes, mutations, and other markers of clinical significance in the diagnosis and personalization of therapy in patients with malignant tumors. This article presents the possibilities of various modern molecular genetic studies in the diagnosis of malignant tumorigenic thyroid tumors.

Keywords:

thyroid gland, thyroid nodules, thyroid cancer, thyroid cancer diagnosis, genetic studies, molecular genetic studies, genetic panels, genetic markers of thyroid cancer, gene expression, microRNA, RAS mutations, RAS/MAPK multicomponent cascade (Ras-Raf-MAP kinase pathway), intracellular and secreted (exosomal) fraction of small regulatory RNAs

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2018; 7 (1): 42–9.

Received: 17.01.2018. Accepted: 07.02.2018.

Злокачественные образования щитовидной железы (ЩЖ) являются самой распространенной онкологической патологией в эндокринологии и достигают 0,5% в структуре общей онкопатологии и 5% среди всех злокачественных образований головы и шеи.

Современные высокоинформативные алгоритмы обследования пациентов с подозрением на злокачественные образования ЩЖ позволяют быстро, точно и эффективно установить наличие заболевания, степень выраженности злокачественного процесса и определить оптимальные методы лечения.

Ни у кого сегодня не вызывает сомнений необходимость выполнения гормонального обследования (для исключения функционального нарушения), ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ (для определения наличия образований, их структуры, установления поражения лимфатических коллекторов), проведения пункционной биопсии (тонкоигольной аспирационной биопсии – ТАБ) узла под контролем УЗИ (для установления дооперационной морфологической верификации патологического процесса).

УЗ-диагностика занимает лидирующее место в исследовании узловых образований ЩЖ благодаря своей доступности, отсутствию лучевой нагрузки, скорости исследования и экономической эффективности. При УЗИ оцениваются анатомические структуры, размеры ЩЖ и характеристика узлов (узловые новообразования и их характеристики). По данным УЗИ и полученным характеристикам узла можно предположить его злокачественный потенциал.

В настоящее время при постановке диагноза наиболее распространена описательная классификация Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS), предложенная в 2011 г. Kwak и соавт., нацеленная на допункционную верификацию узла.

С 2011 по 2017 г. было предложено несколько новых модификаций этой системы.

В настоящий момент принято учитывать следующие УЗ-признаки злокачественности [1]:

1. Структура (кистозная – 0; губчатая – 0; смешанная кистозная и плотная – 0; плотная, солидная – 2).
2. Эхогенность (анэхогенная – 0; гипер- или изоэхогенная – 1; гипозэхогенная – 2; выражено гипозэхогенная – 3).
3. Форма (ширина преобладает над высотой – 0; высота преобладает над шириной – 3).
4. Характеристика краев (ровные, четкие – 0; не определяются – 0; неровные – 2; прорастание капсулы – 3).
5. Кальцинаты (нет – 0; артефакт «хвост кометы» – 0; макрокальцификаты – 1; кальцификация капсулы – 2; микрокальцификаты – 3).

Каждой характеристике в зависимости от выраженности присваивается балл. Рекомендуется проведение ТАБ при ≥ 3 баллов. Выделяют 5 типов узлов по данным TIRADS: от 1 балла – вероятно доброкачественный, до 5 баллов – вероятно злокачественный.

В последние годы ТАБ в России считается «золотым стандартом», оптимальным методом диагностики узловых образований ЩЖ, так как обеспечивает относительно высокие показатели чувствительности и специфичности (65–98 и 72–100% соответственно). Однако существенный недо-

статок этого метода – высокий процент неинформативных исследований, когда в силу различных объективных причин не удается установить цитологический диагноз. По данным разных авторов, от 10 до 25% проведенных ТАБ не дают клинически значимой информации.

По рекомендациям дооперационной описательной классификации TIRADS пункционной биопсии подвергаются все узлы >10 мм в диаметре или при наличии выраженных признаков злокачественности, согласно УЗИ. По результатам биопсии можно судить о злокачественном потенциале образования. Согласно цитологической классификации Bethesda, предложенной в 2009 г. E.S. Cibas и соавт., [2], выделяют 6 типов цитологических заключений.

1. Неинформативный пунктат. Вероятность злокачественности 1–4%.
2. Доброкачественный узел. Вероятность злокачественности 0–3%.
3. Атипия неопределенного значения или фолликулярная неоплазия неопределенного значения. Вероятность злокачественности 5–15%.
4. Фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию. Вероятность злокачественности 15–30%.
5. Подозрение на злокачественность. Вероятность злокачественности 60–75%.
6. Злокачественный узел. Вероятность злокачественности 97–99%.

Большая часть узловых образований представлена коллоидным зобом (КЗ) и 14% – раком ЩЖ (РЩЖ). Наибольший диагностический интерес представляют категории III и IV – фолликулярная неоплазия, подозрение на фолликулярную неоплазию и атипия неопределенного генеза. Эти типы цитологического заключения являются «возможно» злокачественными, «серой» зоной. Их злокачественность можно подтвердить при гистологическом заключении по признакам прорастания капсулы узла тканью опухоли или ее сосудами.

Согласно рекомендациям Bethesda от 2017 г. [3], в случае получения цитологического варианта атипичной неопределенного значения рекомендуется удаление доли ЩЖ или использование молекулярного либо генетического тестирования для определения прогноза.

Существует два типа клеток, из которых происходит РЩЖ, – фолликулярные и С-парафолликулярные клетки.

Фолликулярные тиреоидные клетки являются родоначальниками таких видов РЩЖ, как папиллярный (70–80%), фолликулярный (15%), слабо дифференцированный (1–2%), анапластический (<1%).

Папиллярный (ПРЩЖ) и фолликулярный РЩЖ объединяются в классификацию дифференцированных видов РЩЖ. Парафолликулярные С-клетки дают рост медуллярному РЩЖ, распространенность которого составляет около 5% [4].

В последние десятилетия отмечен рост онкопатологии ЩЖ [5]. Абсолютное количество впервые в жизни установленного диагноза злокачественного новообразования ЩЖ в 2016 г. составило 1873 случая, что в среднем на 7,2% больше выявленных в 2015 г. Возможная причина роста заболеваемости – в доступности УЗИ и широкой диагностики папиллярных микрокарцином, которые, согласно исследова-

нию, проведенному в Корее в 2015 г. [6], не влияют на продолжительность жизни и не отличаются злокачественным течением.

Медуллярный рак находится на 3-м месте по распространенности. Он может быть как наследственным, так и спорадическим. Наследственный РЩЖ наблюдается в синдромах множественных эндокринных неоплазий (МЭН) IIA и B. Маркером медуллярного РЩЖ является высокий уровень кальцитонина в крови и смыве иглы после ТАБ. Для того чтобы подтвердить генетическую наследственную предрасположенность заболевания, можно провести молекулярно-генетическое исследование полученной ткани узла на наличие транслокаций в протоонкогене *RET*.

В случае наиболее распространенных карцином – ПРЩЖ и фолликулярного РЩЖ их генетические маркеры достоверно не определены, но по ряду научно-исследовательских работ зарубежных исследователей определен ряд генов-регуляторов, мутации в которых характеризуют предрасположенность к тому или иному варианту новообразования. Среди них протоонкогены *KRAS*, *NRAS*, *HRAS*, гены *BRAF*, *PI3K*. Также проводятся исследования для определения генов-кандидатов в диагностике папиллярной карциномы.

Молекулярно-генетической основой для развития онкологических заболеваний является активация онкогенных каскадных сигнальных путей внутри клетки. Активация патологического сигнального пути запускает процессы, влияющие на основные факторы канцерогенеза: пролиферацию, ангиогенез, адгезию, дифференциацию клеток.

В концепции развития РЩЖ наиболее актуальны такие каскадные пути, как RAS/MAPK (Ras-Raf-MAP-киназный путь), митоген-активная протеинкиназа, включающая RAS- и BRAF-мутации, NF-κB, PI3K-AKT-пути. В развитии опухоли может играть роль как один каскадный путь, так и несколько. В зависимости от вида соматических мутаций и функциональных изменений, кодируемых микроРНК, развиваются разные цитологические типы опухолей. Достоверно продемонстрировано, что в опухолевой ткани по сравнению с неопухолевой происходят существенные изменения уровней экспрессии различных микроРНК – малых кодирующих РНК, которые играют важнейшую роль в регуляции транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов [7]. При этом сами изначальные изменения, которые инициируют рост опухоли (например, RAS- или BRAF-мутации), непосредственно не связаны с последующими агрессивными клиническими проявлениями. Повышенный уровень экспрессии многих микроРНК способствует процессам развития пролиферации и миграции опухолевых клеток. Например, типичная онкогенная микроРНК (микроРНК-21) способствует прогрессированию опухоли посредством ряда механизмов, таких как активация сигнального пути EGFR/AKT [8], ингибирование экспрессии гена фосфатазы с двойной субстратной специфичностью (*PTEN*), тормозящего передачу сигнала по онкогенному сигнальному пути PI3K/AKT/mTOR [9], снижение чувствительности к лиганду, индуцирующему ФНО-зависимый апоптоз (TRAIL) благодаря снижению экспрессии транскрипционного фактора Тар63 [10]. МикроРНК, уровни экспрессии которых значительно изменяются в тканях при развитии онколо-

гического процесса, могут служить биомаркерами онкогенеза. В ряде зарубежных работ в качестве таких маркерных микроРНК приводятся гиперэкспрессируемые miR-29b-1-5p, miR-31-5p, miR-138-1-3p, miR-139-5p, miR-146b-5p, miR-155, miR-204-5p, miR-222-3p, miR-375, miR-551b-3p [11, 12], исследование которых позволяет снизить количество диагностических хирургических операций при узловых новообразованиях ЩЖ до 69%. Злокачественность опухоли связана с последующими изменениями, которые нарушают адгезию клеток, их рост, выживаемость и другие важные клеточные функции. Как уже говорилось, изменения сигнальных путей носят каскадный характер и с течением времени приводят к появлению новых мутаций. Так, дальнейшие изменения, такие как мутации генов *TERT* и *TP 53*, которые встречаются в тканях агрессивных, плохо дифференцированных карцином, могут сочетаться с менее злокачественными мутациями, но в совокупности предрекают неблагоприятный прогноз.

RAS-мутации

Одним из хорошо изученных сигнальных путей является нисходящий многокомпонентный каскад RAS/MAPK (Ras-Raf-MAP-киназный путь), который тесно связан с пролиферацией опухолевых клеток. Сигналы, передаваемые при активации рецептора EGFR по сигнальному пути RAS/MAPK, определяют пролиферативную активность опухолевой клетки, способность к дифференцировке, метастазированию, уход от апоптоза, индукцию ангиогенеза и т.д. Мутации в каскадном пути RAS встречаются практически при каждом онкологическом заболевании человека. Пути RAS были исследованы первыми в качестве кандидатов маркеров РЩЖ. Существуют 3 изоформы RAS: протоонкогены *HRAS*, *KRAS* и *NRAS*. Их роль в развитии РЩЖ хорошо известна. Мутации *HRAS* преимущественно обнаруживаются в опухолях ЩЖ. Мутации генов *RAS* встречаются в среднем в 30–45% случаев при развитии фолликулярного РЩЖ, 30–45% – при развитии фолликулярного варианта ПРЩЖ, 20–40% – при низкодифференцированном РЩЖ, 10–20% – при анапластическом варианте РЩЖ и редко – в случае классического ПРЩЖ [13].

В случае доброкачественной фолликулярной аденомы RAS-мутации встречаются в 20–25% случаев. Однако сами по себе RAS-мутации имеют низкую чувствительность и специфичность. Необходимы другие предраковые изменения, кроме как в системе RAS, чтобы фолликулярная аденома трансформировалась в рак. Это предположение доказывается в исследованиях, в которых *in vivo* была выведена популяция тиреоцитов с RAS- и HRAS-мутациями, в итоге развились только высокодифференцированные клетки ЩЖ [14]. В целом роль RAS-мутации в диагностике РЩЖ до сих пор остается неясной.

Ввиду того что наличие той или иной мутации отличает доброкачественное новообразование от потенциально злокачественного, наличие RAS-мутации в доброкачественном узле дает повод для беспокойства. Поэтому некоторые специалисты рекомендуют удалять все RAS-положительные узлы. Другие группы исследователей не рекомендуют удаление цитологически доброкачественных узлов, что согласуется с существующими международными рекомендациями [15], и советуют вести динамическое наблюдение. Группы *Medici*

и Alexander исследовали этот вопрос [16]. По результатам одиночная мутация была малоинформативна в диагностике РЩЖ. Доброкачественные по цитологии и инструментальным исследованиям RAS-положительные узлы имели благоприятные прогноз и на протяжении 8 лет исследования не давали клинически значимого роста образований. Это служит одним из подтверждений того, что цитологически доброкачественные RAS-узлы могут контролироваться консервативно на протяжении длительного времени.

Неясен прогноз RAS-положительных узлов в отношении фолликулярной аденомы и атипии неясного генеза [17]. Не установлено, на протяжении какого времени узлы остаются доброкачественными и их можно контролировать консервативно.

В настоящее время распространена оценка УЗ-картины ЩЖ 1 раз в 1–2 года. По результатам исследований Medici, при обследовании 1200 человек с общим количеством узловых образований 1600, не было отмечено случаев малигнизации и значимого увеличения доброкачественных узлов за 4 года наблюдения. Таким образом, авторы рекомендуют сократить частоту наблюдения за пациентами с узловым зобом до 3 лет [16]. Одиночная RAS-мутация не является предиктором злокачественности образования в случае доброкачественно верифицированных узлов. По результатам ранних исследований Medici подтверждается, что выявление RAS-мутации в злокачественных узлах не означает агрессивного течения рака. Обычно это фолликулярный вариант папиллярного РЩЖ, характеризующийся доброкачественным течением без прорастания и отдаленных метастазов. Эти опухоли хорошо излечимы и имеют благоприятный прогноз [18].

В случае выявления одиночной RAS-мутации в дифференцированном РЩЖ можно говорить о благоприятном прогнозе. RAS-мутация может рассматриваться как молекулярный маркер злокачественности в одном из следующих случаев.

1. В качестве элемента генетической панели, имеющего высокую прогностическую отрицательную ценность для исключения РЩЖ.

2. Если RAS-мутация обнаружена, но цитологически узел доброкачественный, ситуация имеет хороший прогностический потенциал и не требует операции. Частота проведения УЗИ примерно 1 раз в 3 года.

3. Если RAS-мутация обнаружена, то дифференцированный РЩЖ имеет хороший прогноз и его можно лечить менее агрессивными методами – гемитиреоидэктомией, без последующего применения радиоактивного йода.

4. Если клинические признаки отрицательны, по результатам цитологии выявлена фолликулярная аденома или атипия неопределенного генеза, то в случае RAS-положительной мутации можно провести гемитиреоидэктомию с последующим консервативным ведением.

Ориентироваться на наличие RAS-мутации можно только в случае ее одиночной диагностики. Если были обнаружены другие мутации, такие как *TERT* *PI3K*, опухоль стоит рассматривать как более агрессивную и наблюдать в соответствующих клинических условиях.

BRAF

Мутация BRAF V600E наиболее распространена в случае ПРЩЖ, ее частота достигает 45% [19, 20]. В исследовании Medici подтвердили связь мутации BRAF V600E с агрессивностью рака и неблагоприятным прогнозом [16]. При оценке линии BRAF V600E трансгенных мышей отмечался рост агрессивного тиреоидного папиллярного рака [21]. Проведенный крупный метаанализ подтверждает более агрессивное течение ПРЩЖ при наличии мутации BRAF V600E [22]. По результатам исследований Хенке, мутация BRAF V600E не является предиктором развития агрессивного ПРЩЖ [23]. В работе сделаны выводы, что мутация BRAF V600E невыраженно коррелирует с клинико-патологическими признаками ПРЩЖ.

Мутация BRAF T1799A 600E часто встречается в человеческих раковых клетках, особенно меланоме и ЩЖ. Несколько больших исследований ассоциируют BRAF-мутацию с агрессивным течением РЩЖ, таким как лимфатические метастазы, прорастание капсулы, распространенный процесс опухолевого роста, рецидивы [24, 25]. Проведенные многоцентровые исследования показали ассоциацию BRAF V600E-мутации с тяжелым течением ПРЩЖ с возрастанием риска рецидива, нечувствительности к радиоактивному йоду, более агрессивному течению, неэффективности терапии [26, 27], доказывающие агрессивную роль этой мутации в развитии ПРЩЖ. Оценки BRAF-мутации улучшают диагностику ПРЩЖ.

Крупное мультицентровое исследование показало связь мутации *BRAF 600E* со смертностью от ПРЩЖ [28]. Исследования показали, что BRAF 600E-мутация прочно ассоциирована с неблагоприятным течением заболевания даже у пациентов с низким риском [29]. BRAF 600E, обнаруженные в предоперационном ТАБ, предсказывали плохой клинико-патологический исход ПРЩЖ и были предиктором метастазов в лимфатических узлах (что требовало профилактической центральной лимфодиссекции, даже у пациентов без подтвержденного метастазирования). Таким образом, рекомендуется предоперационная оценка BRAF 600E в образцах ТАБ для стратификации риска и определения хирургической и терапевтической тактики у пациентов с ПРЩЖ.

RET/PTC*

Наличие этой мутации предсказывает высокие темпы роста доброкачественных образований, однако их участие в онкогенезе на данный момент неясно [30]. Лучшим примером транслокации генов, приводящей к развитию рака, является транслокация гена *RET* – папиллярная тиреоидная карцинома. Существует более 10 видов RET–PTC-транслокаций, которые определяются как гены-партнеры, самые распространенные из которых RET–PTC1 и RET–PTC3. В результате мутаций в лиганд-независимой демеризации может формироваться и доброкачественная фолликулярная аденома ЩЖ (ФАЩЖ), и фолликулярный вариант ПРЩЖ, и классический

* *RET* – протоонкоген, кодирующий рецепторы тирозинкиназы.

вариант ПРЩЖ. Недавние исследования показали корреляцию между наличием RET–PTC и скоростью роста доброкачественной опухоли ЩЖ [31].

PAX8/PPAR-γ

Генетические изменения в сигнальных путях PI3K–АКТ гораздо чаще происходят в фолликулярной карциноме ЩЖ (ФКЩЖ), чем в ФАЩЖ. Поэтому можно предположить, что при активации сигнальных путей PI3K–АКТ происходит наделение ФАЩЖ инвазивными свойствами опухолевых клеток. Существуют вторичные молекулярные изменения в развитии ФКЩЖ, которые играют не столь значимую роль как PI3K–АКТ, они включают WNT–β-catenin111, HIF1α, FOXO3 и NF-κB путь [32]. Комбинация этих маркеров в одной панели, согласно исследованию, показала повышение чувствительности в случае атипичии неопределенного генеза до 88% и фолликулярной неоплазии – до 87% [33]. Чувствительность этого теста в двойном слепом многоцентровом исследовании была хоть и ниже, но оставалась высокой 80% [34]. Мутация PAX8/PPAR-γ не встречается в низко- и плохо дифференцированных карциномах [35]. Также наличие мутации PPAR-γ соотносится с женским полом, молодым возрастом и локальной распространенностью, не сочетается с отдаленными метастазами.

EIF1AX

Ген EIF1AX локализован на X хромосоме и кодирует фактор трансляции эукариот 1A. В исследовании A. Karunamurthy и соавт. было оценено 647 узлов ЩЖ. Мутация в экзонах 2, 5 и 6 была выделена в 7,4% фолликулярных аденом и 1,3% гиперпластических узлов (без выявления других мутаций) [36]. При проведении ТАБ и выявлении мутации EIF1AX вероятность РЩЖ составляет примерно 20%. Эта вероятность выше в случае сочетания с мутацией RAS. Также мутация EIF1AX встречается при диагностике папиллярной и анапластической карцином ЩЖ и в 1,3% доброкачественных узлов.

AKT1

Мутация выделена в плохо дифференцированных папиллярных карциномах. Задействована в PI3K–АКТ каскадном пути. Встречается в 19% случаев йодонегативных агрессивных карцином.

TERT

Встречается в зародышевых и соматических стволовых клетках и практически не встречается в большинстве соматических клеток. Распространенность среди фолликулярных тиреоидных карцином 10–35%, папиллярных карцином – 5–15%, плохо дифференцированных карцином – 20–50%, анапластических – 30–75%. Мутация TERT способствует опухолевой прогрессии, ее выделение является неблагоприятным прогностическим маркером, так как в ряде исследований она показала свою взаимосвязь с большим размером опухоли, отдаленными метастазами, экстратиреоидным рас-

пространением и высоким уровнем смертности (особенно в случае ПРЩЖ) [37]. Эта мутация часто встречается с другими мутациями, например с BRAF p.V600E85, и в этом случае отличается крайне неблагоприятным прогнозом [38].

TP53

Распространенность мутации среди плохо дифференцированных карцином – 10–35%, среди анапластических карцином достигает 40–80%. В исследовании T. Ibrahimpaşic, B. Xu и соавт. мутация TP53 была зарегистрирована среди 9% фатальных плохо дифференцированных карцином [39].

Можно с уверенностью предположить, что процесс прогрессирования тиреоидного рака представляет собой постепенное накопление множества мутаций, которые совместным действием усиливают онкогенность. Таким образом, генетические изменения, активирующие MAPK- и PI3K–АКТ-пути, являются важным механизмом, который управляет прогрессией РЩЖ. В случае активации MAPK-пути развивается ПРЩЖ. Активация PI3K–PTEN–АКТ пути встречается в агрессивных карциномах ЩЖ (включая плохо дифференцированные и анапластические опухоли), и пациенты могут реагировать на специфические методы лечения ингибиторами АКТ или mTOR [40]. В случае активации обоих путей их негативное воздействие усиливается и развиваются плохо дифференцированный РЩЖ и анапластическая тиреоидная карцинома. Эта модель была получена в исследовании на трансгенных мышах Pten и knock-in of KrasG12D, у которых были активированы оба пути, что привело к развитию агрессивного РЩЖ. Аналогичное явление наблюдается при меланоме. У мышей с активацией BRAF- и, следовательно, MAPK-путей развивалась гиперплазия меланоцитов, при активации же обоих путей – меланома с метастазами [41]. Одновременная активация обоих путей представляет собой механизм активации опухолевой прогрессии.

Сочетание генетических мутаций, найденных в генах BRAF, RAS, RET–PTC и PAX8–PPAR-γ с ТАБ может улучшить точность цитологической диагностики РЩЖ, недоступной стандартному цитологическому анализу. На настоящий момент Американская тиреодологическая ассоциация рекомендует использовать диагностические генетические панели для исследования узлов III и IV категорий Bethesda с неопределенной цитологической структурой. Используются следующие диагностические панели с различной комбинацией исследуемых генов.

ThyroSeq v2. Исследует 14 генов, встречающихся при различных видах РЩЖ, и 42 гена-кандидата, вероятно, связанных с канцерогенезом [42].

Рекомендуется использовать в случае неопределенной цитологии по результатам ТАБ.

Исследуемые гены: BRAF, RAS, K-RAS, N RAS, HRAS, CTNNB1, NTRK1, NTRK3, RET, AKT1, TERT, GNAS PIK3CA, PTEN, TSHR, TG, PAX8/PPAR-γ, IGF2BP3/IMP3, KRT7/KRT20, TP53, CALCA, MET, EIF1AX, TTF1, PTH, SCL5A5.

Недостатком этой панели генов является то, что она централизована в отделе молекулярной и геномной патологии университета Питсбурга и использует только клеточные блоки для анализа.

Afirma (Сан-Франциско, США). Комбинированное, микроскопическое и генетическое исследование: мутации *BRAF*, *RAS*; транслокации *RET/PTC* и *PAX8-PPAR-γ*). Частный тест, использующий микроРНК для диагностики узлов неопределенной цитологии. Этот тест широко применяется в США, но недоступен за пределами страны. Панель включает 25 генов для первоначальной диагностики медуллярного рака, агрессивных карцином, вероятности отдаленного метастазирования с дальнейшим расширенным анализом. В исследовании, проведенном на 256 узловых образованиях, показала чувствительность 95% и специфичность 30% [43]. Вероятность злокачественности в случае отрицательных результатов равнялась 3–5%. Рекомендуется использовать этот тест в случае получения неясной цитологии по данным ТАБ, во избежание ненужных операционных вмешательств.

TheGenX (Парсиппани, Нью-Джерси).

Анализ ДНК – точечных мутаций генов *KRAS*, *HRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*; транслокации *RET/PTC1* *RET/PTC3* *PAX8/PPAR-γ*. Методика дает возможность подтвердить или исключить рак. Использует секвенирование 7 генов. Отличается от других 7 генных исследований тем, что выделяет микроРНК и количественно оценивает на собственном спектрофотометре NanoDrop мм pd1000 (NanoDrop Technologies, Уолтем, штат Массачусетс).

Thyra MIR (Interpace Diagnostics Morris Corporate Center 1, Building A300 Interpace Parkway Parsippany, исследование экспрессии 10 микроРНК). Оценивалась микроРНК – малая некодируемая часть РНК. Экспрессия различных микроРНК была зафиксирована в различных тиреоидных неоплазиях [44]. Thyra MIR оценивает различные микроРНК: miR-29b-1-5p, miR-31-5p, miR-138-1-3p, miR-139-5p, miR-146b-5p, miR-155, miR-204-5p, miR-222-3p, miR-551b-3p. По результатам можно предположить, злокачественное образование или нет. Комбинация панелей Thyra MIR и TheGenX в отношении цитологии неопределенного генеза демонстрировала чувствительность 84% и специфичность 80% [45].

Ion AmpliSeq Cancer Hotspot Panel v2. Используют наиболее распространенные гены *BRAF*, *NRAS*, *HRAS*, *KRAS* и *RET*.

Тест с оценкой 7 генов. Используется комбинация генов *BRAF V600E*, *PAX8/PPAR-γ*, *RET/PTC*, *HRAS*, *KRAS* и *NRAS*. Эта комбинация генов рекомендуется Американской тиреологической ассоциацией в качестве дополнительной предоперационной диагностики в случае неясной цитологии ЩЖ [46]. Однако, согласно исследованию 2017 г., чувствительность и специфичность панели не превышали таковые у ТАБ [47].

Заключение

Проблема дифференциальной диагностики РЩЖ остается актуальной в связи с распространенностью бессимп-

томных узловых образований ЩЖ и отсутствием методов их неинвазивной дифференциальной диагностики.

Корректная и своевременная дифференциальная диагностика является основой правильного выбора лечебной тактики и соответственно определяет результаты лечения. В течение последних лет методы молекулярно-генетического анализа активно разрабатываются и внедряются в клиническую практику, позволяя оптимизировать диагностический процесс. Анализ молекулярно-генетических маркеров, внутриклеточной и секретируемой (экзосомальной) фракций малых регуляторных РНК (микроРНК) является одним из наиболее перспективных методов диагностики онкологических заболеваний ЩЖ. Стабильность внеклеточной микроРНК определяется связью с белками, липопротеинами или ее упаковкой в мембранные микро-везикулы – экзосомы. Есть основания предполагать, что экзосомы со специфическим составом микроРНК являются результатом процесса активной и биологически значимой секреции, в то время как высвобождение других форм микроРНК сопровождается апоптотической или некротической гибелью клеток. Это определяет особую диагностическую ценность экзосомальной фракции циркулирующих микроРНК, которая может отражать наличие и клинически значимые свойства опухоли. Кроме этого, определение генетических маркеров на ранней стадии позволяют выявить группы пациентов с повышенным риском онкообразования и прогнозировать качество и активность процесса.

Также, выделяя генетическую предрасположенность, можно судить о вероятности развития рака у родственников, о возможности скорого метастазирования, оценить эффективность проводимой терапии и степень активности процесса у пациента, определить масштаб операции: будет это тотальная тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией или удаление доли в случае микрокарциномы с благоприятным прогнозом. В случае же цитологического диагноза III и IV класса Bethesda высокочувствительная и специфическая генетическая диагностика позволит оптимизировать показания для хирургического вмешательства.

Молекулярно-генетическое исследование может являться основанием для персонализации стратегии терапии. Учитывая лавинообразное увеличение активности в области исследования генетических маркеров, в ближайшее время можно ожидать увеличения количества ассоциированных генов, мутаций, других маркеров, имеющих клиническую значимость в диагностике и персонализации терапии. Формируются новые диагностические панели с высокой чувствительностью и специфичностью. Возможно, комплексная диагностика узловых патологий ЩЖ в комплексе с генетическими и цитогистохимическими исследованиями повысят дооперационную диагностику.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
E-mail: alexander.ametov@gmail.com

Дэпюи Татьяна Игоревна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

E-mail: depui.tatiana@yandex.ru

Позднякова Наталья Вячеславовна – научный руководитель, директор ООО «Аллель. Центр инновационных биотехнологий», Москва

Чемякова Анна Рудольфовна – аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Филатова Гульнара Ахмятовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

E-mail: gulfil1509@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Horvath E., Majlis S., Rossi R., Franco C., et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (5): 1748–51.
- Cibas E.S., Ali S.Z. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. *Am J Clin Pathol.* 2009; 132 (5): 658–65.
- Cibas E.S., Ali S.Z. Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017; 27 (11): 1341–6.
- Howlander N., et al. SEER Cancer Statistics Review 1975–2009 (Vintage 2009 Populations). National Cancer Institute, 2012 [online]
- Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61 (2): 69–90.
- Choi Y.M., Kim W.G., Kwon H., Jeon M.J., et al. Changes in standardized mortality rates from thyroid cancer in Korea between 1985 and 2015: Analysis of Korean national data. *Cancer.* 2017; 123 (24): 4808–14.
- Marumoto K., Koyama T., Miyake H., et al. Diffusion-tensor imaging in elderly patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus or Parkinson's disease: diagnosis of gait abnormalities *Fluids Barriers CNS.* 2012; 9 (1): 20.
- Zhang K.L., et al. MicroRNA-566 activates EGFR signaling and its inhibition sensitizes glioblastoma cells to nimotuzumab. *Mol Cancer.* 2014; 13: 63.
- Meng F., et al. MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. *Gastroenterology.* 2007; 133 (2): 647–58.
- Quintavalle C., et al. miR-221/222 target the DNA methyltransferase MGMT in glioma cells. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e74466.
- Labourier E., Beaudenon A., Wylie D., Giordano T.J. Multi-categorical testing for miRNA, mRNA and DNA on fine needle aspiration improves the preoperative diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytology. ENDO 2015. Presented at the 97th Meeting and Expo of the Endocrine Society March 5–8, 2015. SAT-344.
- Hu Y., et al. Candidate microRNAs as biomarkers of thyroid carcinoma: a systematic review, meta-analysis, and experimental validation. *Cancer Med.* 2016; 5 (9): 2602–14.
- Frattoni M., Ferrario C., Bressan P., Balestra D., et al. Alternative mutations of BRAF, RET and NTRK1 are associated with similar but distinct gene expression patterns in papillary thyroid cancer. *Oncogene.* 2004; 23 (44): 7436–40.
- Gire V., Wynford-Thomas D. RAS oncogene activation induces proliferation in normal human thyroid epithelial cells without loss of differentiation. *Oncogene.* 2000; 19 (6): 737–44.
- Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., et al. 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; 26 (1): 1–133.
- Medici M., Kwong N., Angell T.E., Marqusee E., et al. The variable phenotype and low-risk nature of RAS-positive thyroid nodules. *BMC Med.* 2015; 13: 184.
- Medici M., Liu X., Kwong N., Angell T.E., et al. Long-interval versus short-interval follow-up of cytologically benign thyroid nodules: a prospective cohort study. *BMC Med.* 2016; 14: 1186.
- Xing M., Westra W.H., Tufano R.P., Cohen Y., et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (12): 6373–9.
- Charles R.P., Iezza G., Amendola E., Dankort D., et al. Mutationally activated BRAF(V600E) elicits papillary thyroid cancer in the adult mouse. *Cancer Res.* 2011; 71 (11): 3863–71.
- Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2005; 12 (2): 245–62.
- Lee S.J., Lee M.H., Kim D.W., Lee S., et al. Cross-regulation between oncogenic BRAF(V600E) kinase and the MST1 pathway in papillary thyroid carcinoma. *PLoS One.* 2011; 6 (1): e16180.
- Li C., Lee K.C., Schneider E.B., Zeiger M.A. BRAF V600E mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (12): 4559–70.
- Henke L.E., Pfeifer J.D., Ma C., Perkins S.M., et al. BRAF mutation is not predictive of long-term outcome in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Med.* 2015; 4 (6): 791–9.
- Rabes H.M., Demidchik E.P., Sidorow J.D., Lengfelder E., et al. Pattern of radiation-induced RET and NTRK1 rearrangements in 191 post-chernobyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic, and clinical implications. *Clin Cancer Res.* 2000; 6 (3): 1093–103.
- Namba H., Nakashima M., Hayashi T., Hayashida N., et al. Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (9): 4393–7.
- Nikiforova M.N., Kimura E.T., Gandhi M., Biddinger P.W., et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (11): 5399–404.
- Xing M., Westra W.H., Tufano R.P., Cohen Y., et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (12): 6373–9.
- Xing M., et al. The BRAF T1799A mutation and poor outcomes of papillary thyroid cancer-report from the international collaborative BRAF study group. *Thyroid.* 2011; 21 (S1): 112.

29. Kim T.H., Park Y.J., Lim J.A., Ahn H.Y., et al. The association of the BRAF (V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Cancer*. 2012; 118 (7): 1764–73.
30. Sapio M.R., Guerra A., Marotta V., Campanile E., et al. High growth rate of benign thyroid nodules bearing RET/PTC rearrangements. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (6): E916–9.
31. Sapio M.R., Guerra A., Marotta V., Campanile E., et al. High growth rate of benign thyroid nodules bearing RET/PTC rearrangements. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (6): E916–9.
32. Burrows N., Resch J., Cowen R.L., von Wasielewski R., et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1 alpha in thyroid carcinomas. *Endocr Relat Cancer*. 2010; 17 (1): 61–72.
33. Nikiforov Y.E., Ohori N.P., Hodak S.P., Carty S.E., et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (11): 3390–7.
34. Beaudenon-Huibregtse S., Alexander E.K., Guttler R.B., Hershman J.M., et al. Centralized molecular testing for oncogenic gene mutations complements the local cytopathologic diagnosis of thyroid nodules. *Thyroid*. 2014; 24 (10): 1479–87.
35. Nikiforova M.N., Lynch R.A., Biddinger P.W., et al. RAS point mutations and PAX8–PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 2318–26.
36. Karunamurthy A., Panebianco F., Hsiao S.J., et al. Prevalence and phenotypic correlations of EIF1AX mutations in thyroid nodules. *Endocr Relat Cancer*. 2016; 23: 295–301.
37. Melo M., Gaspar da Rocha A., Batista R., et al. TERT, BRAF, and NRAS in primary thyroid cancer and metastatic disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102: 1898–907.
38. Liu R., Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23: R143–55.
39. Ibrahimasic T., Xu B., Landa I., et al. Genomic alterations in fatal forms of non-anaplastic thyroid cancer: identification of MED12 and RBM10 as novel thyroid cancer genes associated with tumor virulence. *Clin Cancer Res*. 2017; 23: 5970–80.
40. Liu D., Hou P., Liu Z., Wu G., et al. Genetic alterations in the phosphoinositide 3-kinase/AKT signaling pathway confer sensitivity of thyroid cancer cells to therapeutic targeting of AKT and mammalian target of rapamycin. *Cancer Res*. 2009; 69: 7311–9.
41. Dankort D., Curley D.P., Cartledge R.A., Nelson B., et al. Braf(V600E) cooperates with Pten loss to induce metastatic melanoma. *Nat Genet*. 2009; 41 (5): 544–52.
42. Nikiforova M.N., Wald A.I., Roy S., Durso M.B., et al. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (11): E1852–60.
43. Santhanam P., Khthir R., Gress T., et al. Gene expression classifier for the diagnosis of indeterminate thyroid nodules: a meta-analysis. *Med Oncol*. 2016; 33: 14.
44. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014; 159: 676–90.
45. Wylie D., Beaudenon-Huibregtse S., Haynes B.C., Giordano T.J., et al. Molecular classification of thyroid lesions by combined testing for miRNA gene expression and somatic gene alterations. *J Pathol Clin Res*. 2016; 2: 93–103.
46. Ferris R.L., Baloch Z., Bernet V., et al. American thyroid association statement on surgical application of molecular profiling for thyroid nodules: current impact on perioperative decision making. *Thyroid*. 2015; 25: 760–8.
47. Eszlinger M., Bohme K., Ullmann M., et al. Evaluation of a two-year routine application of molecular testing of thyroid fine-needle aspirations using a seven-gene panel in a primary referral setting in Germany. *Thyroid*. 2017; 27: 402–11.

Клиническая значимость непрерывного мониторинга глюкозы у пациентов с сахарным диабетом, находящихся на инсулинотерапии



Пашкова Е.Ю.¹,
Аметов А.С.²,
Демидов Н.А.³

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

³ ГБУЗ «Больница г. Московский» Департамента здравоохранения г. Москвы

Статья посвящена современным возможностям базальной инсулинотерапии, позволяющей максимально точно воссоздать физиологический контроль сахара крови в ночное время и в периоды между приемами пищи. Приведены новые данные, касающиеся возможностей интерпретации и практического использования непрерывного мониторинга гликемии, а также основные постулаты Консенсуса по использованию непрерывного мониторинга гликемии, принятого группой экспертов в феврале 2017 г. Помимо этого, приведены результаты трех сравнительных исследований инсулинов Гларгин 300 ЕД/мл и Гларгин 100 ЕД/мл, демонстрирующих, что инсулин Гларгин 300 ЕД/мл обеспечивает более продолжительный и ровный профиль действия, более низкую вариабельность и высокую воспроизводимость действия по сравнению с инсулином Гларгин 100 ЕД/мл. В заключение приведены 3 собственных клинических наблюдения успешного перевода пациентов с других базальных инсулинов на инсулин Гларгин 300 ЕД/мл. На примере непрерывного мониторинга гликемии в течение нескольких суток показано достижение стабильных показателей гликемии в ночное время, исчезновение гипогликемии, сопровождающееся существенным улучшением самочувствия пациентов. Сделан вывод, что инсулин Гларгин 300 ЕД/мл позволяет максимально точно воспроизвести физиологический контроль глюкозы крови в ночное время и является оптимальным вариантом базальной инсулинотерапии.

Ключевые слова:

сахарный диабет, непрерывное мониторирование гликемии, вариабельность гликемии, базальный инсулин, инсулин Гларгин, контроль гликемии, параметры углеводного обмена

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7. № 1. С. 50–57.

Статья поступила в редакцию: 01.02.2018. Принята в печать: 14.02.2018.

Clinical significance of continuous glucose monitoring in diabetic patients on insulin therapy

*Pashkova E.Yu.¹, Ametov A.S.²,
Demidov N.A.³*

¹ City Clinical Hospital named after S.P. Botkin, Moscow

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

³ Hospital Moscow City

The article is devoted to modern possibilities of basal insulin promoting physiological control of blood sugar during nighttime and mid-meal intervals. New data concerning interpretation and practical use of continuous glucose monitoring together with main postulates of International Consensus on Use of continuous

glucose monitoring convened in February 2017 are discussed. Also the results of three comparative trials of insulin Glargine 300 and insulin Glargine 100 demonstrating a more prolonged and stable profile of action and lower glycemic variability in patients getting insulin Glargine 300 are presented. In conclusion three clinical observations of successful transfer from different basal insulins to Glargine 300 are described. The continuous glucose monitoring showed stable flat glucose profile at nighttime with no hypoglycemic episodes and the overall sense of wellbeing that patients reported. So we can confirm that insulin Glargin 300 can provide optimal glucose level during nighttime and can be considered as optimal basal insulin.

Keywords:

diabetes mellitus, continuous glucose monitoring, glucose variability, basal insulin, insulin glargine, glucose control, carbohydrate metabolism

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2018; 7 (1): 50–7.

Received: 01.02.2018. Accepted: 14.02.2018.

Время от времени в диабетологии появляются новые идеи, метод или инструмент, которые становятся переломным моментом в управлении диабетом. К таким прогрессивным инновациям относится методика непрерывного мониторинга гликемии. Получая графики колебаний глюкозы крови в дневное и в ночное время, можно индивидуализировать лечение прежде всего пациентов, находящихся на инсулинотерапии. Получаемые профили дают существенно больше информации, чем дневник самоконтроля и показатель гликированного гемоглобина. Графики дают возможность оценить вариабельность гликемии, а также такой важнейший показатель, как *time in range*, т.е. время нахождения гликемии в пределах целевых значений (обычно этот интервал составляет 3,9–10,0 ммоль/л).

На сегодняшний день доступно 2 вида непрерывного мониторинга гликемии: в режиме реального времени, с возможностью оповещения пользователя о быстром повышении или снижении глюкозы крови, и слепое, позволяющее лишь ретроспективно, после снятия монитора и расшифровки его показаний, оценить колебания уровня глюкозы крови [1].

В феврале 2017 г. на Конгрессе ATTD (Advanced Technologies and Treatment for Diabetes) группой экспертов был принят Международный консенсус по использованию непрерывного мониторинга гликемии.

Приведем некоторые важные постулаты консенсуса.

1. Непрерывное мониторинг гликемии следует рассматривать как дополнение к оценке уровня гликированного гемоглобина для определения состояния углеводного обмена у всех пациентов с сахарным диабетом (СД) типа 1 и типа 2, получающих инсулинотерапию в базис-болюсном режиме.

2. Поскольку высокая вариабельность гликемии является предиктором развития гипогликемии, а также сопровождается повышенным риском гибели пациентов в отделениях интенсивной терапии, рекомендовано оценивать стандартное отклонение, коэффициент вариации (КВ) и среднюю амплитуду колебаний глюкозы как показатели вариабельности гликемии. КВ является предпочтительным методом и рассчитывается как отношение стандартного

отклонения к среднему значению величины, измеряемое в процентах. Гликемия считается стабильной при КВ менее 36%, нестабильной – более 36%.

3. Рекомендовано использовать термин *time in range* – период нахождения в диапазоне целевых значений (3,9–10,0 ммоль/л, реже 3,9–7,8 ммоль/л) – параметр, дающий более достоверную информацию о текущем состоянии гликемического контроля по сравнению с гликированным гемоглобином. Однако нельзя не признать, что необходимо учитывать, насколько и в какую сторону от нормы отклоняются значения.

4. Следует рассчитывать в процентах периоды пребывания в следующих диапазонах: 2-й уровень гипогликемии (менее 3,0 ммоль/л), 1-й уровень гипогликемии (3,9–3,0 ммоль/л); целевые значения (3,9–10,0 или 3,9–7,8 ммоль/л), 1-й уровень гипергликемии (10,0–13,9) ммоль/л, 2-й уровень гипергликемии (более 13,9 ммоль/л). Этот показатель очень удобен для оценки эффективности лечения, а также помогает пациентам увидеть, как изменяются частота и выраженность гипо- и гипергликемии на фоне лечения.

5. Стоит также выделять блоки времени: период сна (00.00–06.00), пробуждения (06.00–12.00), весь день (00.00–24.00), что позволяет более направленно проводить коррекцию терапии.

Для получения достоверного результата мониторинга нужно проводить не менее 14 дней [2].

Несмотря на достижения в базальной инсулинотерапии, у многих пациентов, находящихся на базис-болюсной схеме лечения, отмечаются существенные колебания уровня гликемии как в течение дня, так и изо дня в день. Эти зачастую непредсказуемые колебания затрудняют титрацию дозы и достижение целевых показателей гликемии. Помимо этого, ограничивающим фактором интенсификации инсулинотерапии является риск гипогликемии. Именно поэтому базальный инсулин, обеспечивающий более стабильный профиль гликемии и соответственно низкий риск гипогликемии, может иметь существенное клиническое преимущество.

Фармакокинетический/фармакодинамический эугликемический клэмп у пациентов с СД типа 1 показал, что аналог базального инсулина Гларгин 300 ЕД/мл (Гла-300) обеспечи-

вает более ровный и продолжительный профиль действия по сравнению с инсулином Гларгин 100 ЕД/мл (Гла-100), обеспечивая более чем 24-часовой контроль глюкозы крови [3].

Другое исследование с использованием зугликемического клэмпа показало низкую вариабельность гликемии и высокую воспроизводимость действия инсулина изо дня в день за счет стабильного 24-часового действия [4].

Непрерывное мониторирование гликемии позволяет подтвердить, являются ли различия в фармакодинамических и фармакокинетических свойствах инсулина, выявленные в условиях зугликемического клэмпа, клинически значимыми в отношении различных параметров гликемического контроля, включая гипогликемию. В одном из исследований 59 взрослым пациентам с СД типа 1 проводили мониторирование гликемии в течение 2 последовательных 8-недельных периодов, оценивали безопасность, переносимость, гликемический контроль инсулина Гла-300 по сравнению с инсулином Гла-100 при применении 1 раз в день утром или вечером. При этом период пребывания в пределах целевых значений (time in range) был сопоставим между группами. Отмечено существенно меньшее повышение глюкозы крови в последние 4 ч 24-часового интервала между инъекциями у пациентов на инсулине Гла-300 [наименьшее среднее квадратическое отклонение – 14,7 мг/дл (95% ДИ от -26,9 до -2,5), $p=0,0192$].

При анализе 24-часовых графиков гликемии пациентов, получавших Гла-300, отмечены меньшие экскурсии глюкозы независимо от времени инъекции. Количество подтвержденных ночных (менее 54 мг/дл по глюкометру) и тяжелых гипогликемий было ниже у пациентов, получавших Гла-300, по сравнению с пациентами на Гла-100 [(4,0 против 9,0 событий на пациента в год, RR 0,45 (95% ДИ 0,24–0,82)] [5].

Сегодня, чтобы оценить эффективность и безопасность новых лекарственных препаратов, можно опираться не только на результаты многоцентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ), но и на рандомизированные исследования, проводимые в условиях реальной клинической практики (РКП). Последние обладают рядом преимуществ: исследования имеют широкие критерии включения/исключения, проводятся в условиях реальной клинической практики, где нет дополнительных визитов и исследований и препараты назначаются в рутинном режиме. Помимо этого, можно оценить дополнительные конечные точки, такие как приверженность лечению, частота обращения за медицинской помощью и результаты лечения [6]. Известно, что когорта пациентов в рандомизированных клинических исследованиях представляет собой смещенную выборку, обусловленную целями и задачами конкретного исследования. Если рассматривать крупные клинические исследования, на которые мы ссылаемся при принятии решений о безопасности того или иного варианта терапии, то оказывается, что только 11,4% пациентов РКП соответствуют критериям включения в исследование ACCORD, 3,5% – в PROactive, 9,2% – в RECORD, 18,3% – в VADT [6].

В 2016 г. в журнале «New English Medical Journal» была опубликована статья коллектива авторов, основным выводом которой стало то, что реальные данные могут быть

использованы в широком спектре исследований, начиная от наблюдательных и заканчивая исследованиями, которые включают запланированные вмешательства, независимо от того, проводилась рандомизация в месте оказания помощи или нет [7].

С появлением нового инсулина Гла-300 возникла необходимость оценить его эффективность, безопасность в отношении развития гипогликемии, эффективность при назначении инсулин-наивным пациентам или при переключении с другого инсулина продленного действия. С этой целью был проведен ряд РКИ, объединенных общим названием EDITION, а также ряд исследований РКП. Некоторые исследования РКП, на наш взгляд, стоит обсудить подробнее.

Первое исследование оценивало динамику гликированного гемоглобина, суточной дозы инсулина и частоту гипогликемии при переводе пациента с какого-либо инсулина продленного действия на Гла-300. Данные о пациентах были получены от врачей-эндокринологов, консультирующих более 10 пациентов с СД в месяц, из них хотя бы 4 получают инсулин Гла-300. Врачи в режиме онлайн заполняли анкеты-опросники. В исследование включены 184 пациента, средний возраст которых составил 56,2 года, исходный уровень гликированного гемоглобина 8,57%. Ранее пациенты получали инсулины Гла-100 (65,9%), НПХ (7,8%), Детемир (25,1%), оставшиеся пациенты – другие инсулины продленного действия. Интересно, что основанием для смены препарата послужили данные о большей эффективности, лучшей приверженности лечению, а также ожидание снижения количества гипогликемий.

В результате оказалось, что у пациентов значимо снизился уровень гликированного гемоглобина – до 7,61% ($p<0,0001$). Значимый результат получен по снижению частоты гипогликемий – с 0,75 до 0,17 на пациенто-год ($p<0,0001$). При этом не было отмечено увеличения дозы препарата.

Таким образом, по результатам исследования основными преимуществами инсулина Гла-300 являются обеспечение адекватного гликемического контроля и снижение частоты гипогликемий [8].

Еще одно крайне важное исследование сравнивает результаты инициации терапии инсулинами Гла-300 и Гла-100. Это исследование также относится к категории РКП. Собраны ретроспективные данные о 390 пациентах, средний возраст которых составил 53,7 года, длительность СД 10,9 года, со средним уровнем гликированного гемоглобина 8,6%. С целью улучшения показателей гликемического контроля пациентам был назначен инсулин Гла-300 или Гла-100. Оказалось, что в обеих группах было достигнуто одинаковое снижение гликированного гемоглобина – до 7,4% в группе инсулина Гла-300 и до 7,3% в группе инсулина Гла-100, при этом не отмечено разницы в суточной дозе, необходимой для достижения цели лечения. Существенная разница выявлена в частоте гипогликемий: в группе инсулина Гла-300 частота гипогликемий снизилась с 0,01 до 0,003 эпизода в месяц, при этом в группе инсулина Гла-100 динамики данного показателя не было. Результаты исследования отвечают на вопросы практических врачей о различиях в дозировке, параметрах эффективности и безопасности нового препарата [9].

В заключение приведем несколько клинических случаев из нашей практики.

Клинические случаи

Первый пациент, женщина, 54 лет, обратилась в клинику с жалобами на ночную потливость, ночные кошмарные сновидения, ощущение слабости и разбитости по утрам. Пациентка ведет подвижный образ жизни, работает, помогает воспитывать внучку, и имеющиеся жалобы ограничивают

привычную активность. Из анамнеза известно, что она страдает СД типа 2 в течение 8 лет, гликемия при постановке диагноза 15 ммоль/л. В дебюте заболевания был назначен метформин по 850 мг 2 раза в день после еды, через 2 года в связи с недостаточной эффективностью к терапии добавлен гликлазид МВ в дозе 60 мг утром, который через 1,5 года заменен на глибенкламид 3,5 мг по 1 таблетке 2 раза в день перед едой. Год назад к терапии добавлен инсулин НПХ в 22.00 с постепенной титрацией дозы до 28 ЕД. С момента добавления инсулина появились вышеуказанные жалобы.

Совмещение ежедневных графиков

13.02–15.02.2017

(3 дней)

Записывающее устройство

Данные сенсора (ммоль/л)

Пн 13.02 Вт 14.02 Ср 15.02 Среднее

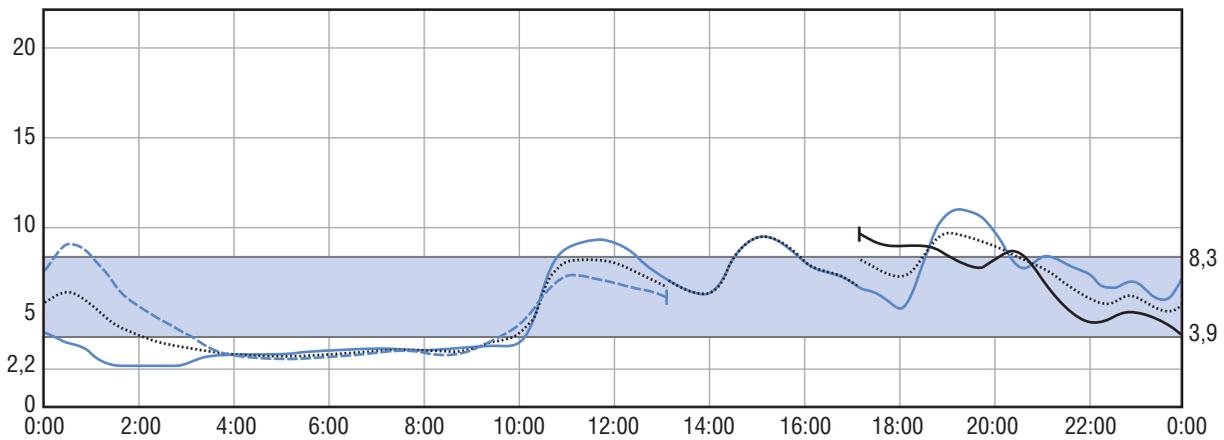


Рис. 1. Результат непрерывного мониторинга гликемии у пациентки на момент обращения

Совмещение ежедневных графиков

20.02–22.02.2017

(3 дней)

Записывающее устройство

Данные сенсора (ммоль/л)

Пн 20.02 Вт 21.02 Ср 22.02 Среднее

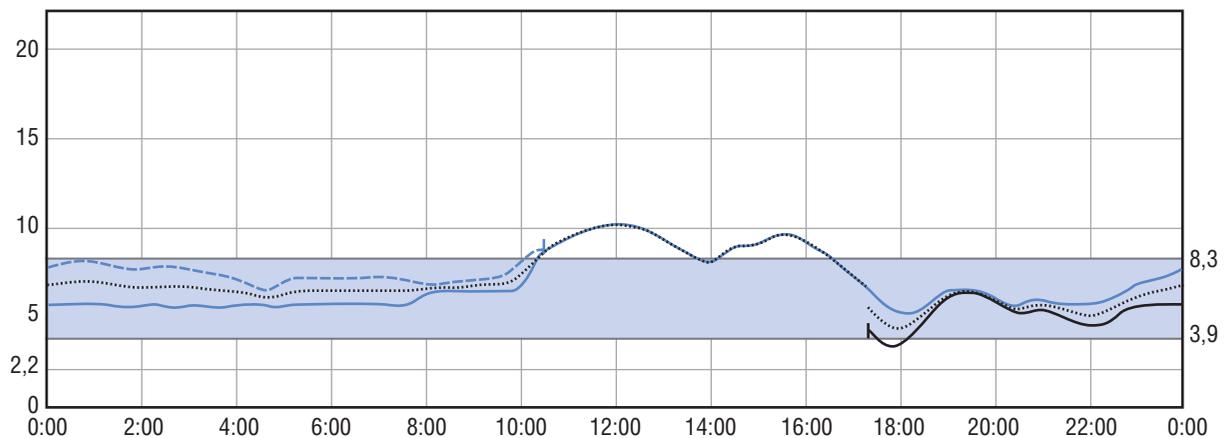


Рис. 2. Результат непрерывного мониторинга гликемии у пациентки после коррекции терапии (замена НПХ на Туджео)

Совмещение ежедневных графиков

31.01–03.02.2017

(3 дней)

Записывающее устройство

Данные сенсора (ммоль/л)

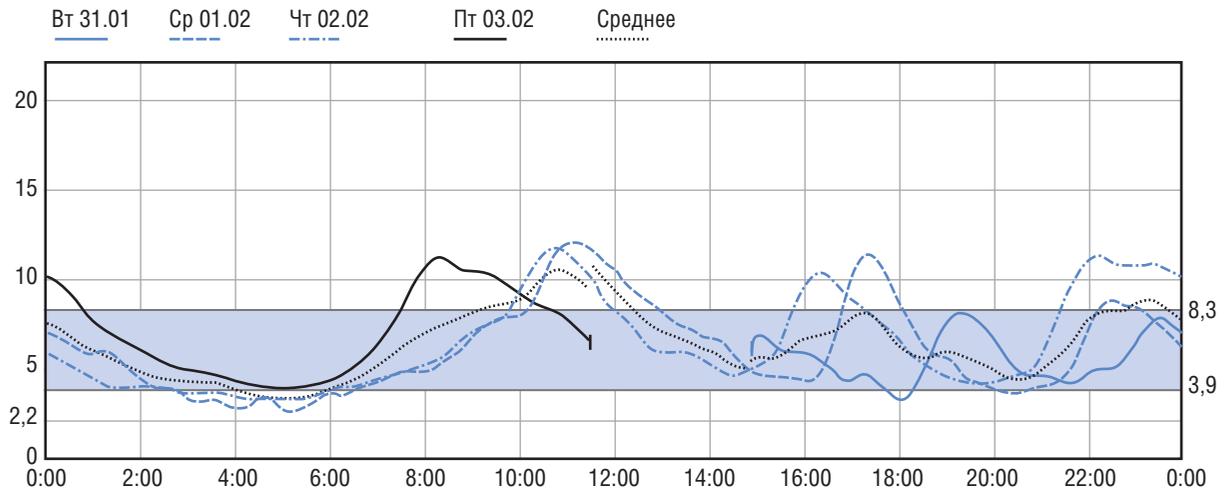


Рис. 3. Результат непрерывного мониторинга гликемии 2-го пациента на момент обращения

Совмещение ежедневных графиков

17.02–20.02.2017

(3 дней)

Записывающее устройство

Данные сенсора (ммоль/л)

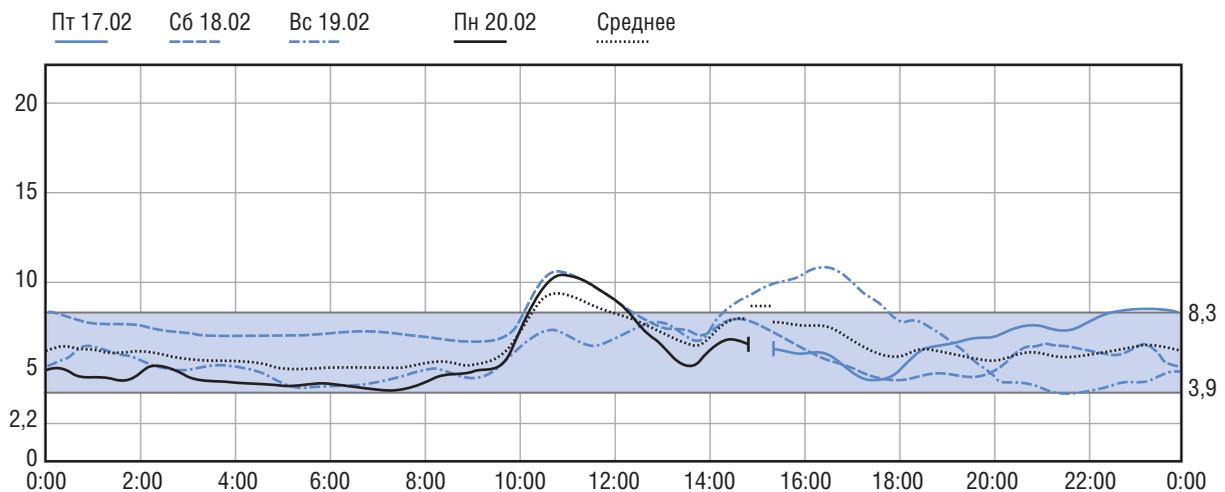


Рис. 4. Результат непрерывного мониторинга гликемии 2-го пациента после коррекции терапии (замена базального инсулина Детемир на Гларгин 300 ЕД/мл, коррекция дозы постпрандиального инсулина)

С целью оценки адекватности гликемического контроля было проведено непрерывное мониторинг гликемии в течение 3 сут при помощи прибора I-PRO 2. Результат представлен на рис.1.

На графике отчетливо виден длительный период ночной гипогликемии, который объясняет имеющиеся жалобы. Проведена коррекция терапии, инсулин НПХ заменен на инсулин Гла-300, доза которого снижена до 20 ЕД в день. Доза пероральных сахароснижающих препаратов не менялась.

При повторном мониторинг после коррекции терапии (рис. 2) заметно, что ночные гипогликемии исчезли, отмечается ровный физиологический профиль глюкозы крови в течение ночи, эпизоды гипергликемии, которые в течение дня отмечаются в постпрандиальный период, могут быть скорректированы при помощи пероральных сахароснижающих препаратов. Самое главное, что на фоне коррекции терапии все имеющиеся на момент обращения жалобы исчезли. Этот клинический пример подтверждает результаты исследо-

ваний, согласно которым инсулин Гла-300 достоверно снижает частоту ночных гипогликемий и может быть рекомендован пациентам с этой проблемой как альтернатива другим инсулинам продленного действия.

Вторым клиническим примером продемонстрируем эффективность инсулина Гла-300 в составе базис-болюсной терапии.

В клинику обратился *пациент*, 70 лет, с жалобами на периодически возникающие эпизоды гипогликемии, боли

в ногах, слабость. Из анамнеза известно, что СД типа 2 выявлен более 20 лет назад, за период болезни получал различные сахароснижающие препараты, последние 8 лет находится на инсулинотерапии, получает инсулин Детемир по 46 ЕД на ночь и инсулин Аспарт по 6–10 ЕД перед основными приемами пищи. Пациент обучен правильному подсчету углеводов по системе ХЕ, использует рассчитанный несколько лет назад углеводный коэффициент, осуществляет регулярный самоконтроль, ведет дневник, тем не менее в течение дня

Совмещение ежедневных графиков

06.02–08.02.2017

(3 дней)

Записывающее устройство

Данные сенсора (ммоль/л)

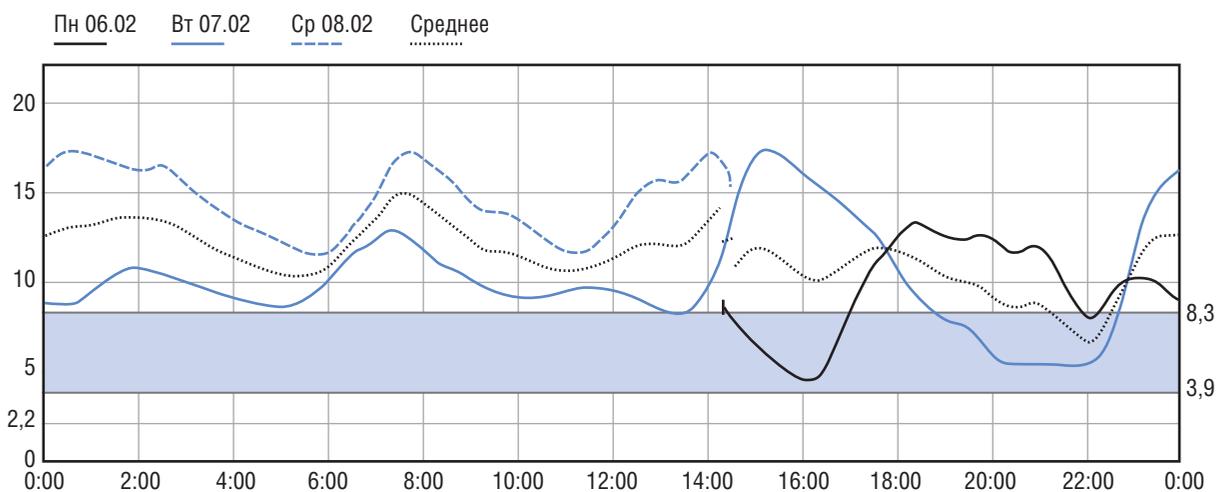


Рис. 5. Результат непрерывного мониторинга уровня глюкозы 3-го пациента на момент поступления

Совмещение ежедневных графиков

20.02–22.02.2017

(3 дней)

Записывающее устройство

Данные сенсора (ммоль/л)

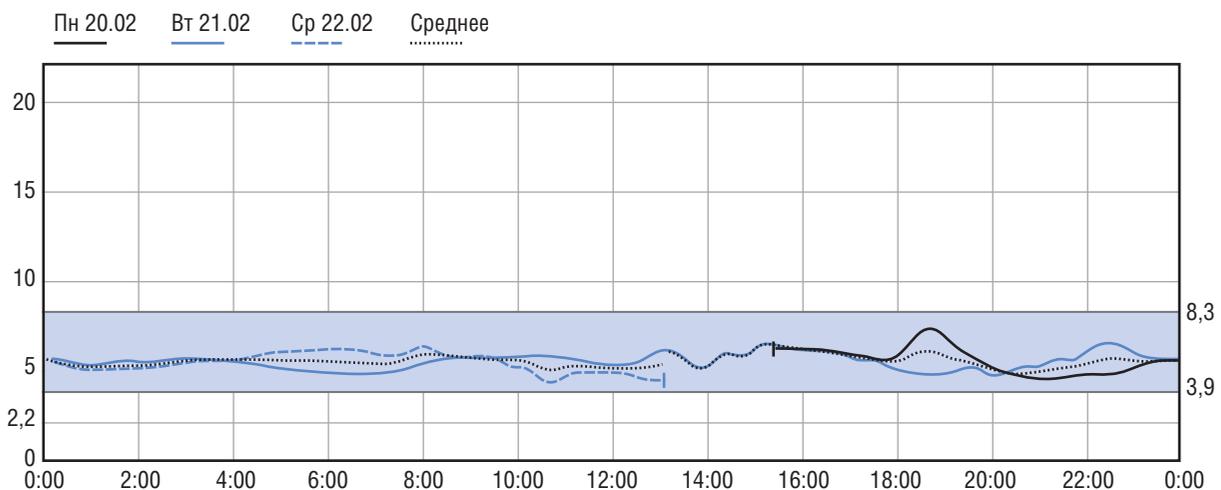


Рис. 6. Результат непрерывного мониторинга гликемии после коррекции терапии у 3-го пациента

фиксируются эпизоды гипогликемии. Для оценки состояния гликемического контроля также было проведено непрерывное мониторирование гликемии в течение 4 дней (рис. 3).

На представленном на рис. 3 графике можно увидеть множественные эпизоды гипогликемии, наиболее продолжительные ночью, но заметные в течение дня между приемами пищи, а также подъемы глюкозы крови постпрандиально, обусловленные недостаточной дозой инсулина ультракороткого действия. Проведена коррекция инсулинотерапии, инсулин Детемир заменен на инсулин Гла-300 с уменьшением дозы до 34 ЕД, уточнен углеводный коэффициент. При повторном мониторировании отмечены существенная положительная динамика в виде стабилизации показателей ночной гликемии в пределах физиологического коридора нормы, уменьшение постпрандиальных пиков, отсутствие эпизодов гипогликемии.

Третий клинический случай, возможно, не относится к категории часто встречающихся клинических ситуаций. Тем не менее он демонстрирует возможность подбора базального инсулина, отвечающего современным запросам врачей и пациентов.

Пациент, 45 лет, на амбулаторном приеме обратился к эндокринологу с жалобами на слабость, жажду, учащенное мочеиспускание, снижение за последнее время массы тела на 7 кг. Гликемия при измерении по глюкометру составила 21 ммоль/л, в связи с чем мужчина госпитализирован в отделение эндокринологии. При поступлении пациенту была назначена инсулинотерапия, от которой он категорически отказывался. Кроме того, пациент отказался

от какой-либо сахароснижающей терапии, настаивая, что подъем сахара крови происходит только в период взятия крови из пальца. Для оценки динамики суточной гликемии было проведено непрерывное мониторирование глюкозы (рис. 5).

После получения результата мониторирования пациент согласился на лечение, тем более что к этому моменту был получен результат анализа гликированного гемоглобина, который составил 15,4%. Назначена инсулинотерапия в базис-болюсном режиме: инсулин Гла-300 и инсулин Аспарт. Обращало на себя внимание, что для достижения нормогликемии было достаточно относительно небольших доз инсулинов: Гла-300 14 ЕД и Аспарт 4–8 ЕД перед основными приемами пищи. При обследовании выявлен высокий уровень С-пептида 5 ЕД/л (норма до 4,0 ЕД/л), инсулин Аспарт отменен, добавлен вилдаглиптин 100 мг в день в сочетании с метформинном 2000 мг в день. После выписки из стационара на амбулаторном этапе проведено повторное мониторирование (рис. 6).

Мы привели 3 клинических примера пациентов, различающихся по возрасту, длительности течения заболевания, спектру проблем, требующих коррекции. Тем не менее для решения, казалось бы, таких разных вопросов подошел один и тот же препарат – инсулин Гла-300. Нам представляется, что преимущества этого инсулина, в первую очередь снижение частоты ночных гипогликемий и физиологический профиль действия, будут способствовать его широкому использованию у пациентов старше 18 лет с СД типа 1 и 2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пашкова Евгения Юрьевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением эндокринологии ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы

E-mail: parlodel@mail.ru

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

E-mail: alexander.ametov@gmail.com

Демидов Николай Александрович – кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог ГБУЗ «Больница г. Московский» Департамента здравоохранения г. Москвы

E-mail: Nicolay13@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Riddle M.C., Gerstein H.C., Cefalu W.T. Maturation of CGM and glycemic measurements beyond HbA1c – a turning point in research and clinical decisions // *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40. P. 1611–1613.
2. Danne T. et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring // *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40. P. 1631–1640.
3. Becker R.H. et al. New insulin glargine 300 units/mL provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units/mL // *Diabetes Care*. 2015. Vol. 38. P. 637–643.
4. Becker R.H. et al. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/mL // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. P. 261–267.
5. Richard M. et al. Comparison of insulin Glargine 300 units/mL and 100 units/mL in adults with type 1 diabetes: continuous glucose monitoring profiles and variability using morning or evening injections // *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40. P. 554–560.
6. Мелихов О.Г. Клинические исследования. 2-е изд. М. : Атмосфера, 2007. С. 13–24.
7. Sherman R.E. et al. Real-world evidence – what is it and what can it tell us? // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375, N 23. P. 2293–2297.
8. Tong L. et al. Effect of switching to insulin glargine 300 u/mL on clinical outcomes in patients with type 2 diabetes: a medical chart-review study in the US. URL: <http://www.kantarhealth.com/docs/publications-citations/tong-wang-gupta-et-al-switching-basal-insulin-to-toujeo-int2d---amcp-nexus-2016.pdf?sfvrsn=0>
9. Wang H. et al. Effect of insulin insulin glargine 300 units/mL and glargine 100 units/mL on clinical outcomes among insulin-

naive patients with type 2 diabetes: a medical chart-review study in the US. URL: <http://www.kantarhealth.com/docs/publications-cita->

[tations/wang-gupta-tong-et-al-gla-300-vs-gla-100-among-insulin-naive-t2dm---2016-wcirde-\(1\).pdf?sfvrsn=0](http://www.kantarhealth.com/docs/publications-citations/wang-gupta-tong-et-al-gla-300-vs-gla-100-among-insulin-naive-t2dm---2016-wcirde-(1).pdf?sfvrsn=0)

REFERENCES

1. Riddle M.C., Gerstein H.C., Cefalu W.T. Maturation of CGM and glycemic measurements beyond HbA1c – a turning point in research and clinical decisions. *Diabetes Care*. 2017; 40: 1611–3.
2. Danne T. et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017; 40: 1631–40.
3. Becker R.H., et al. New insulin glargine 300 units/mL provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units/ ml. *Diabetes Care*. 2015; 38: 637–43.
4. Becker R.H., et al. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17: 261–7.
5. Richard M., et al. Comparison of insulin Glargine 300 units/ml and 100 units/ml in adults with type 1 diabetes: continuous glucose monitoring profiles and variability using morning or evening injections. *Diabetes Care*. 2017; 40: 554–60.
6. Melikhov O.G. *Clinical researches*. 2nd ed. Moscow: Atmosfera; 2007: 13–24. (in Russian)
7. Sherman R.E., et al. Real-world evidence – what is it and what can it tell us? *N Engl J Med*. 2016; 375 (23): 2293–7.
8. Tong L., et al. Effect of switching to insulin glargine 300 u/ml on clinical outcomes in patients with type 2 diabetes: a medical chart-review study in the US. URL: <http://www.kantarhealth.com/docs/publications-citations/tong-wang-gupta-et-al-switching-basal-insulin-to-toujeo-int2d---amcp-nexus-2016.pdf?sfvrsn=0>
9. Wang H., et al. Effect of insulin insulin glargine 300 units/ml and glargine 100 units/ml on clinical outcomes among insulin-naive patients with type 2 diabetes: a medical chart-review study in the US. URL: [http://www.kantarhealth.com/docs/publications-citations/wang-gupta-tong-et-al-gla-300-vs-gla-100-among-insulin-naive-t2dm---2016-wcirde-\(1\).pdf?sfvrsn=0](http://www.kantarhealth.com/docs/publications-citations/wang-gupta-tong-et-al-gla-300-vs-gla-100-among-insulin-naive-t2dm---2016-wcirde-(1).pdf?sfvrsn=0)

Ожирение: спорные вопросы, определяющие метаболическое здоровье



Филатова Г.А.¹,
Дэпюи Т.И.²,
Гришина Т.И.¹

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Сочетание ожирения с различными метаболическими нарушениями находится в центре внимания современной медицинской науки и здравоохранения. Особенно актуален для клиницистов поиск новых показателей для прогнозирования развития осложнений у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. В данном обзоре определены основные дефиниции, отражающие метаболическое здоровье у пациентов с ожирением. Особенности распределения и дисфункция жировой ткани являются ключевыми факторами в развитии инсулинорезистентности, связанной с ожирением, и кардиометаболических заболеваний, позволяют оценить риски заболевания на индивидуальном уровне. Несмотря на то что лица с метаболически здоровым ожирением относительно защищены от хронических заболеваний по сравнению с метаболически нездоровыми людьми, у них повышен риск развития связанных с ожирением заболеваний по сравнению с людьми, имеющими нормальную массу тела. Детальное метаболическое фенотипирование лиц, страдающих ожирением, будет определяющим в понимании патофизиологии нарушений обмена веществ и необходимым для выявления лиц или подгрупп высокого риска, оптимизируя стратегии профилактики и лечения для борьбы с кардиометаболическими заболеваниями.

Ключевые слова:

ожирение, индекс массы тела, функция жировой ткани, инсулинорезистентность, метаболически здоровое ожирение

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7. № 1. С. 58–67.

Статья поступила в редакцию: 20.01.2018. Принята в печать: 15.02.2018.

Obesity: controversial issues that define metabolic health

Filatova G.A.¹, Depuyi T.I.²,
Grishina T.I.¹

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

Obesity and its relation to various metabolic disorders are the focal point of a modern medical science and healthcare. Especially significant for clinicians is the research of new indicators that are used to foresee the development of complications for overweight and obese patients. This overview defines primary aspects that reflect metabolic health of overweight and obese patients. Distribution peculiarities and dysfunction of adipose tissue play the main role in insulin resistance development, and allow to measure the risks related to obesity and cardio-metabolic diseases on an individual level. Despite the fact that metabolically healthy obese people are relatively protected from chronic disorders if compared to metabolically unhealthy people, they still at a high risk of developing obesity-related diseases compared to people with normal weight. Detailed metabolic phenotype test results of obese individuals, will play a great role in understanding the pathophysiology of metabolism disorders, and will be crucial in identifying individuals or subgroups that are at a high risk, thus optimizing the strategy of prevention and treatment to combat cardiometabolic diseases.

Keywords:

obesity, body mass index, function of adipose tissue, insulin resistance, metabolically healthy obese

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2018; 7 (1): 58–67.

Received: 20.01.2018. Accepted: 15.02.2018.

Сочетание ожирения с различными метаболическими нарушениями находится в центре внимания современной медицинской науки и здравоохранения. Ожирение – одно из самых распространенных в мире хронических заболеваний, его распространенность достигла масштабов эпидемии и становится серьезной проблемой современной медицины [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 1975 г. число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое. В 2016 г. более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет имели избыточную массу тела. Из них свыше 650 млн страдали ожирением. Большая часть населения планеты проживает в странах, где от последствий избыточной массы и ожирения умирает больше людей, чем от последствий аномально низкой массы тела. Поражают данные о распространенности ожирения у детей. Так, в 2016 г. 41 млн детей в возрасте до 5 лет и 340 млн детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет страдали избыточной массой тела или ожирением. По прогнозам экспертов ВОЗ, при сохранении существующих темпов роста заболеваемости в мире к 2025 г. будет более 300 млн человек с диагнозом «ожирение» [2].

В России ожирение представляет беспрецедентную проблему здравоохранения, которая к тому же недооценивается, недостаточно изучена и не полностью осознается как государственная проблема, имеющая значительные экономические последствия. В связи с этим существует важная и острая задача реальной оценки распространенности ожирения с выявлением причинно-следственных связей среди населения России [3].

Распространенность избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации составляет 59,2 и 24,1% соответственно. По данным 7-го доклада ООН, в 2013 г. Российская Федерация занимала 19-е место среди всех стран мира по распространенности ожирения, отставая от возглавлявших список Мексики и США на 8% [4]. По данным многоцентрового (11 регионов РФ) наблюдательного исследования «ЭССЕ-РФ» («Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации») с участием 25 224 человек в возрасте 25–64 лет, распространенность ожирения в популяции составила 29,7% [5]. Данные исследования «Российский индекс целевых групп компании Synovate Comcon» показывают, что наличие избыточной массы или ожирения напрямую связано с возрастом – $\frac{1}{3}$ населения России старше 25 лет и половина старше 35 лет имеют одну из этих проблем. К 55 годам нормальную массу имеет только каждый 3-й житель страны (рис. 1).

В клинической практике нередко недооценивается отрицательное влияние ожирения на возникновение, течение

и эффективность лечения заболеваний, развившихся на фоне избыточной массы тела. Пациенты с осложненным ожирением, как правило, получают медицинскую помощь только по поводу уже имеющейся сопутствующей патологии, нерегулярно проводится лечение, направленное на снижение массы тела и тем самым на предупреждение осложнений [6]. Однако ряд эпидемиологических исследований показывает, что ожирение способствует росту заболеваемости сахарным диабетом типа 2 (СД2), болезнями сердца, артериальной гипертензией, дислипидемией, бронхиальной астмой, венозными тромбозами, некоторыми видами злокачественных болезней, которые приводят к снижению качества жизни, ранней потере трудоспособности и смертности [7].

Данные обстоятельства определяют высокую социальную значимость ожирения и ставят вопросы его профилактики и лечения в современном здравоохранении в разряд приоритетных. Особенно актуален для клиницистов поиск новых показателей для прогнозирования развития осложнений у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. При ожирении происходит избыточное накопление жировой ткани в организме, как в местах его физиологической локализации, так и в других системах органов и тканей, сопровождающееся увеличением общей массы жировой ткани [8].

ВОЗ определяет ожирение как мультифакторное полисистемное заболевание со сложным причинно-следственным механизмом развития. Сложность проблемы заключается и в том, что нет однозначного мнения о диагностике и классификации ожирения. Механизмы, лежащие в основе межличностных различий в распределении жировых отложений, сложны и до конца не изучены.

Хорошо известный показатель «индекс массы тела» (ИМТ) служит антропометрическим показателем, который



Рис. 1. Изменение массы тела по возрастам

наиболее часто используется в качестве маркера жировой массы и для классификации ожирения. При уровне ИМТ $>18,5$ кг/м² значительно чаще встречаются факторы риска сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний. Результаты 239 проспективных исследований, участниками которых были 10 625 411 человек из Азии, Австралии, Новой Зеландии, Европы и Северной Америки, свидетельствуют о том, что у людей, имеющих значения ИМТ в пределах 19–24 кг/м² для женщин и 20–25 кг/м² для мужчин, т.е. нормальные показатели массы тела, наибольшая продолжительность жизни [9].

Однако многие авторы считают, что корреляция между ИМТ и жировой массой тела недостаточно сильна, чтобы точно оценить выраженность ожирения у конкретного человека. Использование ИМТ при оценке ожирения не позволяет учитывать состав тела (в том числе скелетную мышечную массу). Таким образом, если количество жировой массы является истинным фактором риска кардиометаболического здоровья и продолжительности жизни человека, то применение ИМТ носит приблизительный характер и является недостаточным [10].

Использование ИМТ в качестве показателя метаболического здоровья еще более проблематично у пожилых людей с пониженной мышечной массой, т.е. у пациентов с саркопеническим ожирением, подвергающихся особому риску неблагоприятных исходов [11].

Важно отметить, что ИМТ не всегда отражает степень ожирения в различных этнических популяциях. Так, азиаты при более низком ИМТ имеют более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с европейцами [12]. Поэтому, помимо ИМТ, активно обсуждаются другие, возможно, более чувствительные, методы для оценки метаболического здоровья.

В последние годы в исследованиях в качестве индикаторов риска патологии, связанной с ожирением, кроме ИМТ, используют показатели, характеризующие распределение жира, – индекс «талия/бедро», окружность талии, кожно-жировых складок лопатки и живота [17]. Ряд данных свидетельствует о том, что распределение жира – это более достоверный показатель риска развития большинства патологических изменений, связанных с ожирением, в том числе включая риск повышенной смертности [18].

Общая жировая масса – более точный показатель метаболического фенотипа, чем ИМТ. Однако абсолютное количество жира в организме неоднозначно отражает метаболическое здоровье на индивидуальном уровне [13]. Это подтверждается выводом о том, что липосакция брюшной полости, являющаяся хирургическим удалением подкожной жировой ткани в брюшной области, не приводит к существенному улучшению метаболических нарушений, связанных с ожирением, таких как инсулинорезистентность [14], в то время как фармакологическое лечение тиазолидиндионами [агонисты ядерных PPAR- γ рецепторов (peroxisome proliferator-activated receptor)] улучшает чувствительность к инсулину людей, несмотря на прирост жировой массы [15].

Другим состоянием, при котором связь между жировой тканью и метаболическим здоровьем может пока-

заться парадоксальной, является липодистрофия. Впервые сообщение об этом синдроме было сделано L.H. Ziegler в 1923 г., а в 1946 г. R.D. Lawrence дал его подробное клиническое описание. В мировой литературе данное заболевание обозначается как липоатрофический диабет, тотальная липодистрофия, синдром Лоренса. В нашей стране этот синдром был впервые описан Н.Т. Старковой в 1972 г. под названием «гипермускулярная дистрофия». Основными проявлениями заболевания являются исчезновение подкожной жировой клетчатки на большой поверхности тела или на определенных участках, а также наличие метаболических нарушений, таких как инсулинорезистентность и/или гиперинсулинемия, гиперлипидемия, гипергликемия [16].

Таким образом, как избыточная масса жировой ткани, так и ее недостаток могут быть связаны с инсулинорезистентностью и предрасположенностью к хроническим кардиометаболическим заболеваниям. Это подразумевает, что общая масса жировой ткани не является преобладающим фактором, который объясняет повышенный метаболический риск у пациентов с ожирением.

По данным ряда исследований, другими причинами, определяющими распределение жира в организме, являются различия в половых гормонах [19], действие глюкокортикоидов [20], наследственный фактор [21] и эпигенетические механизмы [13, 22–24].

Так, половое различие в составе тела в первую очередь объясняется действием стероидных гормонов (эстрогенов), которые управляют диморфизмами во время полового созревания. Эстрадиол важен не только в распределении жировых отложений, но и в женской структуре костного развития, что определяет больший риск остеопороза у женщин в старости [23]. Преимущественное отложение жира в области бедер и ягодиц, характерное для женщин, получило название «гиноидное», или ожирение нижнего типа. Избыточное накопление жира в области туловища и, особенно, живота (центральное, или «верхнее», или абдоминальное ожирение) с его преимущественным отложением в брюшной полости более типично для мужчин, вследствие чего его часто называют «андроидным» [25]. А.Н. Kissebah и P. Bjorntorp показали, что при одинаковом показателе ИМТ абдоминальное ожирение сопровождается более высоким риском развития сопутствующих заболеваний, чем периферическое ожирение [26, 27]. Именно поэтому осложнения ожирения более выражены у мужчин, чем у женщин. Во многом эти различия определяются функцией жировой ткани.

Жировая ткань как самостоятельный эндокринный орган

Жировая ткань в настоящее время расценивается как высокоактивный метаболический и эндокринный орган. В ежедневном притоке пищевых жиров адипоциты выполняют роль буфера и оказывают эндокринные эффекты путем секреции различных адипокинов. Дисфункция жировой ткани при ожирении играет важную роль в процессе развития и/или прогрессирования инсулинорезистентности.

У людей с избыточной массой тела часто увеличено количество адипоцитов со сниженной способностью к хранению липидов, тем самым подвергая другие ткани (скелетные мышцы, печень и т.д.) чрезмерному притоку липидов, что приводит к эктопии жира и инсулинорезистентности в ситуациях, когда потребление энергии превышает расход энергии [28]. Кроме того, в результате ремоделирования жировой ткани развиваются гипоксия адипоцитов, фиброз внеклеточного матрикса, нарушается ангиогенез, развивается инфильтрация жировой ткани нейтрофилами и T₁-макрофагами. Являясь основными источниками фактора некроза опухоли α (ФНОα) и интерлейкина-6, макрофаги образуют короноподобные структуры вокруг погибших адипоцитов. Каждый килограмм лишнего жира приводит к накоплению до 30 млн макрофагов. Резко возрастает продукция провоспалительных цитокинов как макрофагами, так и адипоцитами. Присущее ожирению состояние хронического медленно прогрессирующего воспаления является основой инсулинорезистентности и предопределяет развитие множества ассоциированных заболеваний [29, 30] (рис. 2).

Кстати, в отличие от убеждений, что воспалительные сигналы оказывают принципиально негативное влияние на обмен веществ, есть доказательства, полученные на грызунах, свидетельствующие о том, что провоспалительные сигналы в жировой ткани необходимы для ее правильной реконструкции. Было показано, что тканеспецифическое снижение провоспалительного потенциала жировой ткани у мышей в есте-

ственных условиях уменьшает адипогенные возможности, что приводит к накоплению эктопированных липидов, нарушению толерантности к глюкозе и системным воспалениям [31]. Эти данные предполагают, что воспаление жировой ткани может быть приспособительной реакцией, которая обеспечивает безопасное хранение избыточных питательных веществ в жировой ткани, тем самым защищая организм от метаболических и воспалительных возмущений [13].

Увеличение массы жировой ткани не обязательно приводит к метаболическим нарушениям. Лица, страдающие метаболически здоровым ожирением (МЗО), выглядят относительно защищенными от развития кардиометаболических заболеваний по сравнению с людьми с метаболически нездоровым ожирением. Новые данные свидетельствуют о том, что изменения в функции и распределении жировой ткани в организме – это ключевые факторы, лежащие в основе фенотипа метаболически нездорового ожирения. Метаболически нездоровое ожирение характеризуется снижением подкожной жировой клетчатки, гипертрофией висцеральных адипоцитов, провоспалительным фенотипом жировой ткани, что может привести к увеличению висцерального ожирения и аккумуляции жира в мышцах и скелетной мускулатуре, способствуя развитию инсулинорезистентности и хронических кардиометаболических заболеваний.

Возвращаясь к особенностям распределения жировой ткани, важно отметить, что одной из причин различий в развитии кардиометаболических заболеваний между

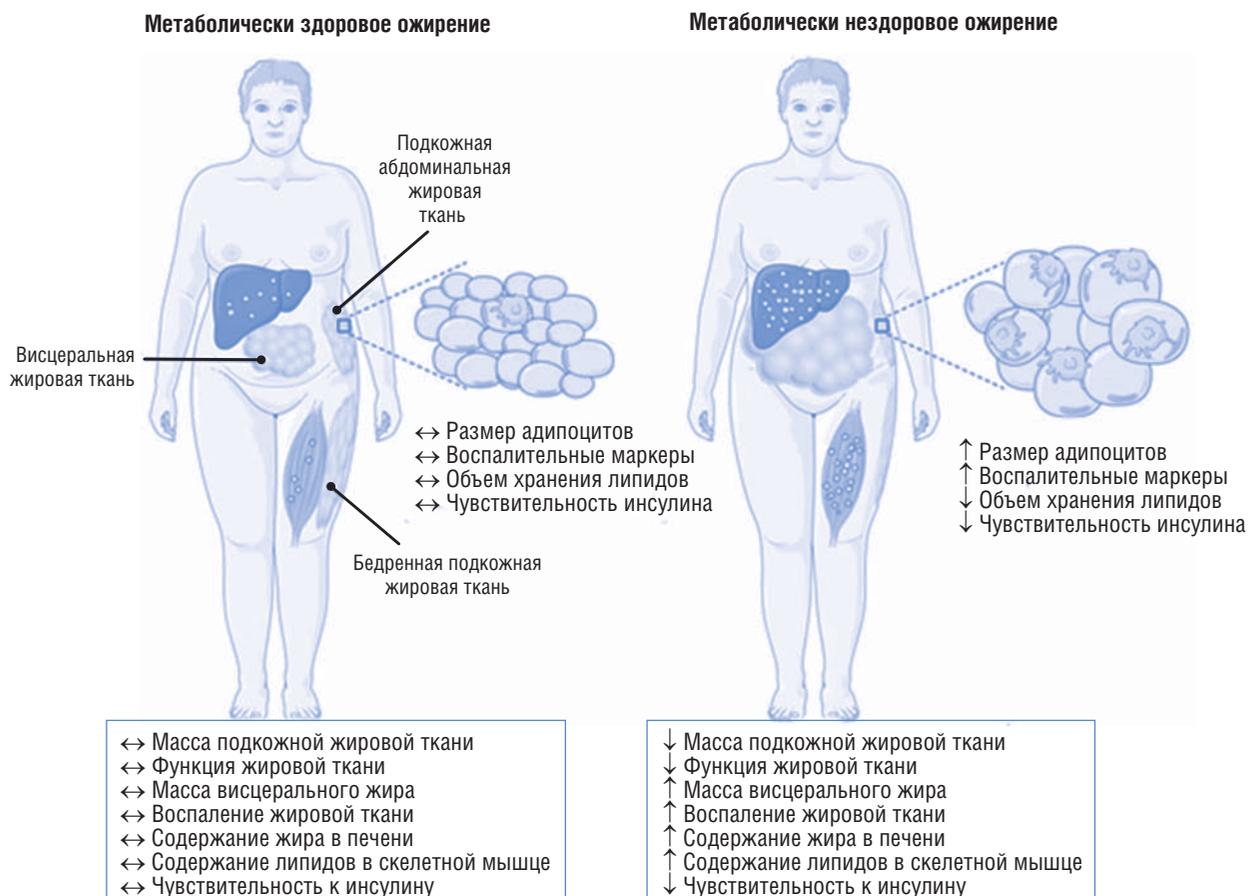


Рис 2. Дифференциальные различия в функции и распределении жировой ткани между лицами с метаболически здоровым и метаболически нездоровым ожирением

верхним и нижним типами ожирения является тот факт, что для абдоминального ожирения характерно быстрое поглощение, аккумуляция энергии из рациона и интенсивный обмен липидов (т.е. липолиз), в то время как жировые запасы нижней части тела, напротив, имеют более низкий уровень метаболизма липидов и способны к их удержанию, которые в противном случае были бы направлены не к жировой ткани [32, 33]. Иными словами, нижний жир тела обладает более высокой буферной способностью по отношению к липидам и хорошо сохраняет жирные кислоты, тем самым действуя в качестве защитной «метаболической раковины». Различия в накоплении энергии между подкожной и висцеральной жировой тканями после приема пищи не изучались напрямую, так как оценка потоков метаболита (градиентов артериовенозных концентраций) в висцеральной жировой ткани человека, к сожалению, невозможна.

Лишь в немногих исследованиях были изучены потенциальные различия в воспалительном фенотипе жировой ткани верхней и нижней части тела. В данных работах было показано отсутствие существенных различий между подкожной брюшной и ягодичной жировой тканями в экспрессии генов – маркеров воспаления [34, 35]. Однако недавно было показано, что в естественных условиях высвобождение ИЛ-6 из ягодично-бедренной жировой ткани было заметно ниже, чем в соответствующем абдоминальном подкожном жировом депо как у мужчин, так и женщин [34], и можно предположить, что жир нижней части тела, вероятно, имеет более благоприятный воспалительный фенотип. Примечательно, что у человека подкожная жировая клетчатка живота разделяется соединительнотканной фасцией Скарпа на глубокие и поверхностные слои подкожной абдоминальной жировой ткани, которые имеют различные структурные и функциональные свойства.

Было продемонстрировано, что глубокая брюшная подкожная жировая ткань имеет более высокую экспрессию провоспалительных, липогенных и липолитических генов, содержит более высокие пропорции насыщенных жирных кислот и более высокую долю малых адипоцитов [36, 37]. Последний вывод подтверждается большим адипогенным потенциалом, низким уровнем метилирования ДНК-ядерного рецептора PPAR- γ в адипоцитах поверхностной жировой клетчатки по сравнению с глубоким слоем [38]. Кроме того, с увеличением выраженности ожирения глубокий слой подкожной абдоминальной жировой ткани расширяется непропорционально больше, чем поверхностные жировые депо, что способствует инсулинорезистентности и увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, независимо от других факторов ожирения [39]. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования для изучения основных механизмов, лежащих в основе потенциальных различий в фенотипе жировой ткани в верхней и нижней части тела. И еще раз хотелось бы подчеркнуть центральную роль функции жировой ткани в риске кардиометаболических заболеваний.

Последние исследования показывают, что оксигенация жировой ткани, которая определяется местным балансом между поступлением и потреблением кислорода, может

стать ключевым фактором, определяющим фенотип жировой ткани [40–43]. Несмотря на то что количество исследований, в которых было измерено парциальное давление кислорода жировой ткани (oxygen partial pressure) – $AT PO_2$, весьма ограничено, есть свидетельства о снижении $AT PO_2$ в моделях ожирения на грызунах [44–46]. Важно учитывать, что модели, используемые в этих исследованиях, не отражают человеческую физиологию [40, 41].

Первое исследование, посвященное изучению оксигенации абдоминальной подкожной жировой клетчатки у тучных и нежирных людей, подтвердило имеющиеся данные у грызунов, показав более низкий уровень при ожирении [47]. Тем не менее G.H. Goossens и соавт. поставили под сомнение концепцию гипоксии жировой ткани, продемонстрировав, что у людей с ожирением по сравнению с худыми $AT PO_2$ был скорее выше, а не ниже, несмотря на снижение притока крови (кислорода), что связано с воспалением жировой ткани и периферической инсулинорезистентностью [48]. Исследование данной группы исследователей потери массы тела на фоне диетотерапии подтвердило эти данные. Так, было показано, что средовое воздействие гипоксии снижает парциальное давление артериального кислорода и как таковое уменьшает подачу кислорода в периферические ткани, включая жировую ткань [49]. Интересно, что воздействие умеренной гипоксии в течение 10 последующих суток увеличило чувствительность к инсулину в небольшой группе людей, страдающих ожирением [50], что по крайней мере частично объясняется снижением $AT PO_2$ [48]. Необходимы новые исследования, чтобы установить важность оксигенации жировой ткани в состоянии метаболического здоровья.

Важно отметить, что лица, страдающие ожирением (~10–30%) [51], которое часто называют «метаболически здоровым ожирением» (МЗО), выглядят относительно защищенными от ухудшения метаболического здоровья (см. рис. 2). Поскольку критерии классификации МЗО, а также пороговые значения для этих параметров установлены лишь недавно [51], большинство проведенных к настоящему времени исследований определило МЗО как отсутствие метаболических нарушений, в том числе дислипидемии, инсулинорезистентности, нарушений углеводного обмена и явного СД2 [51–54]. Тем не менее можно спорить о том, действительно ли люди с МЗО здоровы, так как несколько недавно проведенных метаанализов проспективных когортных исследований показали, что большинство субъектов с МЗО имеют заметно повышенный риск развития СД2 [55] и сердечно-сосудистых заболеваний [56, 57] по сравнению со здоровыми лицами с нормальной массой тела. Поразительно, что, когда все исследования были включены, один из этих метаанализов показал: МЗО не связано со смертностью и увеличением сердечно-сосудистых событий по сравнению с метаболически здоровыми людьми без ожирения. Примечательно, что увеличение риска на 24% было обнаружено, только когда в анализ были включены лица с длительностью наблюдения более 10 лет [57]. В соответствии с этим Appleton и соавт. [58] продемонстрировали, что МЗО является переходным фенотипом примерно у $1/3$ лиц с МЗО.

Интересно, что одно из последних исследований (проводившееся в течение 5,5–10,3 года) показало, что персистенция фенотипа МЗО у пациентов в более молодом возрасте и с менее выраженным центральным ожирением была связана с сопоставимыми рисками в развитии диабета и сердечно-сосудистых заболеваний, которые наблюдались у метаболически здоровых лиц с нормальной массой тела [58]. Однако нельзя исключить, что многие пациенты, включенные в исследование, не вполне идеально соответствовали концепции МЗО. Как отмечают R. Brown и J.L. Kuk (2014), истинное МЗО без клинических и субклинических факторов риска представляет собой достаточно редкое явление, его реальная распространенность не может превышать 3–6% среди пациентов с ИМТ >30 кг/м. [59]. Поэтому нельзя исключать, что большинство людей с МЗО явно находятся на пути к «нездоровому» ожирению. Примечательно, что у лиц с МЗО также может быть снижено качество жизни в связи с увеличением распространенности других связанных с ожирением сопутствующих заболеваний, таких как психологические нарушения, артроз, заболевания дыхательной системы, гинекологические нарушения и проблемы с кожей. Объединенный анализ данных 8 кросс-секционных исследований показал, что лица с МЗО имеют повышенный риск развития депрессивных симптомов [60]. Кроме того, МЗО не является стабильным состоянием, у многих больных с течением времени наблюдается ухудшение метаболических показателей. Возвращаясь к работе S.L. Appleton и соавт. (2013), спустя 8 лет после первичного обследования метаболическое здоровье удалось сохранить пациентам, у которых благодаря поддержанию здорового образа жизни не менялись показатели окружности талии [58]. Недооценка сопряженного с МЗО риска развития сердечно-сосудистой патологии может привести к тому, что не будут предприняты необходимые в этой ситуации превентивные и терапевтические меры [61]. Эти данные свидетельствуют о том, что необходимо приложить серьезные усилия для предотвращения ожирения и поддержания метаболически здорового фенотипа людей, у которых уже развилось ожирение.

Ключевая роль функции жировой ткани в метаболическом здоровье становится еще более очевидной при оценке инсулинорезистентности между лицами с МЗО и метаболически нездоровым ожирением. МЗО испытуемых характеризуется более выраженной абдоминальной подкожной жировой клетчаткой, снижением висцеральной жировой массы, меньшей аккумуляцией жира в печени и скелетных мышцах, меньшими размерами (но большей чувствительностью к инсулину) адипоцитов, меньшей макрофагальной инфильтрацией и воспалением в (висцеральной) жировой ткани, а также более благоприятным воспалительным профилем по сравнению с лицами с метаболически нездоровым жи-

рением, сопоставимыми по возрасту, полу, ИМТ и жировой массе [52, 53, 62, 63] (см. рис. 1). Кроме того, похоже, что уровень физической подготовки является важным фактором метаболического фенотипа у лиц с ожирением [64]. Вместе эти результаты могут означать, что стратификация лиц с ожирением на основе метаболического здоровья может быть необходима для оптимизации стратегий профилактики и лечения, а также предоставлять инструмент для лучшего понимания роли, функции жировой ткани и других возможных биологических механизмов осложнений, связанных с ожирением.

Действительно, есть некоторые доказательства, что стратификация риска на базовом уровне способствует повышению эффективности определенного вмешательства в определенной подгруппе населения [65]. Примером этого может служить недавно проведенный анализ данных из исследования TULIP: стратификация субъектов с предиабетом по фенотипу (включая нарушение секреции инсулина, резистентность к инсулину и неалкогольную жировую болезнь печени) при исходных условиях прогнозирует эффективность изменения образа жизни для достижения нормального гомеостаза глюкозы. Если говорить более конкретно, то последнее исследование показало, что фенотип высокого риска в исходных условиях, несмотря на модификацию образа жизни, ассоциировался с гипергликемией [66].

Заключение

Таким образом, ИМТ и жировая масса тела являются важными факторами метаболического здоровья на уровне популяции. Особенности распределения и дисфункция жировой ткани служат ключевыми факторами в развитии инсулинорезистентности, связанной с ожирением, и кардиометаболических заболеваний, что позволяет оценить риски заболевания на индивидуальном уровне. Несмотря на то что лица с метаболически здоровым ожирением относительно защищены от хронических заболеваний по сравнению с метаболически нездоровыми людьми, они имеют заметно повышенный риск развития связанных с ожирением заболеваний относительно людей с нормальной массой тела.

МЗО не следует рассматривать как безобидное состояние. Исследования, направленные на дальнейшее раскрытие механизмов, лежащих в основе защитных свойств жировой ткани при МЗО, будут неопределимы для лучшего понимания патофизиологии инсулинорезистентности и кардиометаболических заболеваний. Детальное метаболическое фенотипирование необходимо для выявления отдельных лиц или подгрупп, подверженных повышенному риску развития метаболических заболеваний, а также для оптимизации стратегий профилактики и лечения.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Филатова Гульнара Ахмятовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
E-mail: gulfil1509@yandex.ru

Дэпюи Татьяна Игоревна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

E-mail: depui.tatiana@yandex.ru

Гришина Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

ЛИТЕРАТУРА

1. Разина А.О., Ачкасов Е.Е., Руненко С.Д. Ожирение: современный взгляд на проблему // Ожирение и метаболизм. 2016. Т. 13, № 1. С. 3–4.
2. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень ВОЗ. 2014 Май. № 311. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>. (дата посещения: 25.12.2017). [Obesity and overweight. Fact sheet. Updated June 2016. WHO Media centre. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>]
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение : руководство для врачей. М. : МИА, 2004. 456 с.
4. Ng M., Fleming T., Robinson M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // Lancet. 2014. Vol. 384, N 9945. P. 766–781.
5. Муромцева Г.А. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная тер. и профилактика. 2014. Т. 13, № 6. С. 4–11.
6. Попова И.Р. Клиническая характеристика и распространенность ожирения по данным поликлинического отделения многопрофильной клиники : дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013. 10 с.
7. Kopelman P.G. Obesity as a medical problem // Nature. 2000. Vol. 404. P. 635–643.
8. World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). 2000. URL: www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/ (date of access July 12, 2017)
9. The Global BMI Mortality Collaboration: Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents // Lancet 2016. Vol. 388. P. 776–786.
10. Blundell J.E., Dulloo A.G., Salvador J., Fruhbeck G. Beyond BMI — phenotyping the obesities // Obes. Facts. 2014. Vol. 7. P. 322–328.
11. Stenholm S., Harris T.B., Rantanen T., Visser M. et al. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2008. Vol. 11. P. 693–700.
12. Unnikrishnan R., Anjana R.M., Mohan V. Diabetes in South Asians: is the phenotype different? // Diabetes. 2014. Vol. 63. P. 53–55.
13. Goossens G.H. The metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function // Obes. Facts. 2017. Vol. 10, N 3. P. 207–215.
14. Klein S., Fontana L., Young V.L., Coggan A.R. et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. P. 2549–2557.
15. Fonseca V. Effect of thiazolidinediones on body weight in patients with diabetes mellitus // Am. J. Med. 2003. Vol. 115, suppl. 8A. P. 42S–48S.
16. Клиническая эндокринология / под ред. Н.Т. Старковой. СПб. : Питер, 2002. 525 с.
17. Кондрашкина О.В., Ермачек Е.А., Кривцова Е.В., Полупанова Ю.С. и др. Особенности гормонального метаболизма у мужчин, больных ожирением // РМЖ. 2007. № 2. С. 85.
18. Bjorntorp P. Visceral fat accumulation: the missing link between psychosocial factors and cardiovascular disease? // J. Intern. Med. 1991. Vol. 230. P. 195–201.
19. Wells J.C. Sexual dimorphism of body composition // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 21. P. 415–430.
20. Horber F.F., Zurcher R.M., Herren H., Crivelli M.A. et al. Altered body fat distribution in patients with glucocorticoid treatment and in patients on long-term dialysis // Am. J. Clin. Nutr. 1986. Vol. 43. P. 758–769.
21. Malis C., Rasmussen E.L., Poulsen P., Petersen I. et al. Total and regional fat distribution is strongly influenced by genetic factors in young and elderly twins // Obes. Res. 2005. Vol. 13. P. 2139–2145.
22. Hilton C., Karpe F., Pinnick K.E. Role of developmental transcription factors in white, brown and beige adipose tissues // Biochim. Biophys. Acta. 2015. Vol. 1851. P. 686–696.
23. White U.A., Tchoukalova Y.D. Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function // Biochim. Biophys. Acta. 2014. Vol. 1842. P. 377–392.
24. Pinnick K.E., Nicholson G., Manolopoulos K.N., McQuaid S.E. et al. Distinct developmental profile of lower-body adipose tissue defines resistance against obesity-associated metabolic complications // Diabetes. 2014. Vol. 63. P. 3785–3797.
25. Ивлева А.Я., Старостина Е.Г. Ожирение – проблема медицинская, а не косметическая. М., 2002. С. 22.
26. Bjorntorp P. Visceral fat accumulation: the missing link between psychosocial factors and cardiovascular disease? // J. Intern. Med. 1991. Vol. 230. P. 195–201.
27. Kissebah A.H., Evans D.J., Peiris A., Wilson C.R. Endocrine Characteristics in Regional Obesities Role of Sex Steroids. Amsterdam : Excerpta Medica, 1985. P. 115–130.
28. Goossens G.H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance // Physiol. Behav. 2008. Vol. 94. P. 206–218.
29. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость // Альманах клин. мед. 2015 Февраль. Спецвыпуск 1. С. 75–86.
30. Sun K., Kusminski C.M., Scherer P.E. Adipose tissue remodeling and obesity // J. Clin. Invest. 2011. Vol. 121, N 6. P. 2094–2101.
31. Wernstedt-Asterholm I., Tao C., Morley T.S., Wang Q.A. et al. Adipocyte inflammation is essential for healthy adipose tissue expansion and remodeling // Cell Metab. 2014. Vol. 20. P. 103–118.
32. Karpe F., Pinnick K.E. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue-link to whole-body phenotypes // Nat. Rev. Endocrinol. 2015. Vol. 11. P. 90–100.
33. Tchoukua T., Thomou T., Zhu Y., Karagiannides I. et al. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots // Cell Metab. 2013. Vol. 17. P. 644–656.
34. Pinnick K.E., Nicholson G., Manolopoulos K.N., McQuaid S.E. et al. Distinct developmental profile of lower-body adipose tissue defines resistance against obesity-associated metabolic complications // Diabetes. 2014. Vol. 63. P. 3785–3797.

35. Malisova L., Rossmeislova L., Kovacova Z., Kracmerova J. et al. Expression of inflammation-related genes in gluteal and abdominal subcutaneous adipose tissue during weight-reducing dietary intervention in obese women // *Physiol. Res.* 2014. Vol. 63. P. 73–82.
36. Canello R., Zulian A., Gentilini D., Maestrini S. et al. Molecular and morphologic characterization of superficial- and deep-subcutaneous adipose tissue subdivisions in human obesity // *Obesity (Silver Spring)*. 2013. Vol. 21. P. 2562–2570.
37. Marinou K., Hodson L., Vasan S.K., Fielding B.A. et al. Structural and functional properties of deep abdominal subcutaneous adipose tissue explain its association with insulin resistance and cardiovascular risk in men // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. P. 821–829.
38. Kosaka K., Kubota Y., Adachi N., Akita S. et al. Human adipocytes from the subcutaneous superficial layer have greater adipogenic potential and lower PPAR-gamma DNA methylation levels than deep layer adipocytes // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2016. Vol. 311. P. C322–C329.
39. Marinou K., Hodson L., Vasan S.K., Fielding B.A. et al. Structural and functional properties of deep abdominal subcutaneous adipose tissue explain its association with insulin resistance and cardiovascular risk in men // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. P. 821–829.
40. Goossens G.H., Blaak E.E. Adipose tissue oxygen tension: implications for chronic metabolic and inflammatory diseases // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2012. Vol. 15. P. 539–546.
41. Goossens G.H., Blaak E.E. Adipose tissue dysfunction and impaired metabolic health in human obesity: a matter of oxygen? // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2015. Vol. 6. P. 55.
42. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity // *Physiol. Rev.* 2013. Vol. 93. P. 1–21.
43. Trayhurn P. Hypoxia and adipocyte physiology: implications for adipose tissue dysfunction in obesity // *Annu. Rev. Nutr.* 2014. Vol. 34. P. 207–236.
44. Rausch M.E., Weisberg S., Vardhana P., Tortoriello D.V. Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration // *Int. J. Obes.* 2008. Vol. 32. P. 451–463.
45. Ye J., Gao Z., Yin J., He Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 293. P. E1118–E1128.
46. Yin J., Gao Z., He Q., Zhou D. et al. Role of hypoxia in obesity-induced disorders of glucose and lipid metabolism in adipose tissue // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 296. P. E333–E342.
47. Pasarica M., Sereda O.R., Redman L.M., Albarado D.C. et al. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response // *Diabetes*. 2009. Vol. 58. P. 718–725.
48. Goossens G.H., Bizzarri A., Venticlef N., Essers Y. et al. Increased adipose tissue oxygen tension in obese compared with lean men is accompanied by insulin resistance, impaired adipose tissue capillarization, and inflammation // *Circulation*. 2011. Vol. 124. P. 67–76.
49. Reinke C., Bevans-Fonti S., Drager L.F., Shin M.K. et al. Effects of different acute hypoxic regimens on tissue oxygen profiles and metabolic outcomes // *J. Appl. Physiol.* 2011. Vol. 111. P. 881–890.
50. Lecoultre V., Peterson C.M., Covington J.D., Ebenezer P.J. et al. Ten nights of moderate hypoxia improves insulin sensitivity in obese humans // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. P. e197–e198.
51. Van Vliet-Ostaptchouk J.V., Nuotio M.L., Slagter S.N., Doiron D. et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies // *BMC Endocr. Disord.* 2014. Vol. 14. P. 9.
52. Bluher M. Are metabolically healthy obese individuals really healthy? // *Eur. J. Endocrinol.* 2014. Vol. 171. P. R209–R219.
53. Stefan N., Haring H.U., Hu F.B., Schulze M.B. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013. Vol. 1. P. 152–162.
54. Bluher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 27. P. 163–177.
55. Bell J.A., Kivimaki M., Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies // *Obes. Rev.* 2014. Vol. 15. P. 504–515.
56. Eckel N., Meidtner K., Kalle-Uhlmann T., Stefan N. et al. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016. Vol. 23. P. 956–966.
57. Kramer C.K., Zinman B., Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* 2013. Vol. 159. P. 758–769.
58. Appleton S.L., Seaborn C.J., Visvanathan R., Hill C.L. et al. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. P. 2388–2394.
59. Brown R.E., Kuk J.L. Consequences of obesity and weight loss: a devil's advocate position // *Obes. Rev.* 2015. Vol. 16 (1). P. 77–87.
60. Jokela M., Hamer M., Singh-Manoux A., Batty G.D. et al. Association of metabolically healthy obesity with depressive symptoms: pooled analysis of eight studies // *Mol. Psychiatry*. 2014. Vol. 19. P. 910–914.
61. Берштейн Л.М., Коваленко И.Г. «Метаболически здоровые» лица с ожирением и метаболические признаки ожирения у лиц с нормальной массой тела: что за этим стоит? // *Пробл. эндокринологии*. 2010. № 3. С. 47–51.
62. Kloting N., Fasshauer M., Dietrich A., Kovacs P. et al. Insulin-sensitive obesity // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 299. P. E506–E515.
63. Primeau V., Coderre L., Karelis A.D., Brochu M. et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy // *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2011. Vol. 35. P. 971–981.
64. Lavie C.J., De Schutter A., Milani R.V. Healthy obese versus unhealthy lean: the obesity paradox // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015. Vol. 11. P. 55–62.
65. Stefan N., Fritsche A., Schick F., Haring H.U. Phenotypes of prediabetes and stratification of cardiometabolic risk // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016. Vol. 4. P. 789–798.
66. Stefan N., Staiger H., Wagner R., Machann J. et al. A high-risk phenotype associates with reduced improvement in glycaemia during a lifestyle intervention in prediabetes // *Diabetologia*. 2015. Vol. 58. P. 2877–2884.

REFERENCES

1. Razin A.O., Achkasov E.E., Runenko S.D. Obesity: a modern look at the problem. *Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]*. 2016; 13 (1): 3–4. (in Russian)
2. Obesity and overweight. WHO Newsletter. 2014 May; 311. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. (date of access 25 December, 2017). [Obesity and overweight. Fact sheet. Updated June

2016.WHO Media Center. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>

3. Dedov I.I., Melnichenko G.A. Obesity. A guide for doctors. Moscow: MIA, 2004: 456 p. (in Russian)

4. Ng M., Fleming T, Robinson M., et al. Global, regional, and national prevalence of over-weight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 384 (9945): 766–81.

5. Muromtseva G.A., et al. The prevalence of non-infectious disease risk factors in the Russian population in 2012–2013. Results of the ESSE-RF study. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2014; 13 (6): 4–11. (in Russian)

6. Popova I.R. Clinical characteristics and prevalence of obesity from the data of the polyclinic department of the multidisciplinary clinic: Diss. Moscow, 2013: 10 p. (in Russian)

7. Kopelman P.G. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000; 404: 635–43.

8. World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). 2000. URL: www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/ (date of access July 12, 2017)

9. The Global BMI Mortality Collaboration: Body-mass index and all-cause mortality: individual-data-meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016; 388: 776–86.

10. Blundell J.E., Dulloo A.G., Salvador J., Fruhbeck G. Beyond BMI – phenotyping the obesities. *Obes Facts* 2014; 7: 322–8.

11. Stenholm S., Harris T.B., Rantanen T., Visser M., et al. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008; 11: 693–700.

12. Unnikrishnan R., Anjana R.M., Mohan V. Diabetes in South Asians: is the phenotype different? *Diabetes*. 2014; 63: 53–5.

13. Goossens G.H. The metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function. *Obes Facts*. 2017; 10 (3): 207–15.

14. Klein S., Fontana L., Young V.L., Coggan A.R., et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2549–57.

15. Fonseca V. Effect of thiazolidinediones on body weight in patients with diabetes mellitus. *Am J Med*. 2003; 115 (8A): 42S–8S.

16. Clinical endocrinology. In: N.T. Starkova (ed.). Saint Petersburg: Piter, 2002: 525 p. (in Russian)

17. Kondrashkina O.V., Ermachek E.A., Krivtsova E.V., Polupanova Yu.S., et al. Features of hormonal metabolism in men who are obese. *Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]*. 2007; (2): 85. (in Russian)

18. Bjorntorp P. Visceral fat accumulation: the missing link between psychosocial factors and cardiovascular disease? *J Intern Med*. 1991; 230: 195–201.

19. Wells J.C. Sexual dimorphism of body composition. *Best Pract Clin Endocrinol Metab*. 2007; 21: 415–30.

20. Horber F.F., Zurcher R.M., Herren H., Crivelli M.A., et al. Altered body fat distribution in patients with glucocorticoid treatment and in patients on long-term dialysis. *Am J Clin Nutr*. 1986; 43: 758–69.

21. Malis C., Rasmussen E.L., Poulsen P., Petersen I., et al. Total and regional fat distribution is influenced by genetic factors in young and elderly twins. *Obes Res*. 2005; 13: 2139–45.

22. Hilton C., Karpe F., Pinnick K.E. Role of developmental transcription factors in white, brown and beige adipose tissues. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1851: 686–96.

23. White U.A., Tchoukalova Y.D. Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1842: 377–92.

24. Pinnick K.E., Nicholson G., Manolopoulos K.N., McQuaid S.E., et al. Distinct developmental profile of lower-body adipose tissue defines resistance against obesity-associated metabolic complications. *Diabetes*. 2014; 63: 3785–97.

25. Ivlev A.Ya., Starostina E.G. Obesity is a medical problem, not a cosmetic one. Moscow, 2002: 22. (in Russian)

26. Bjorntorp P. Visceral fat accumulation: the missing link between psychosocial factors and cardiovascular disease? *J Intern Med*. 1991; 230: 195–201.

27. Kissebah A.H., Evans D.J., Peiris A., Wilson C.R. Endocrine characteristics in the regional obesity role of sex steroids. *Amsterdam: Excerpta Medica*, 1985: 115–30.

28. Goossens G.H. The role of adipose tissue in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav*. 2008; 94: 206–18.

29. Romantseva T.I., Ostrovskaya E.V. Metabolic healthy obesity: definitions, protective factors, clinical significance. *Almanakh klinicheskoy meditsini [Almanac of Clinical Medicine]*. 2015 February; (Special Issue 1): 75–86. (in Russian)

30. Sun K., Kusminski C.M., Scherer P.E. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest*. 2011, 121 (6): 2094–101.

31. Wernstedt-Asterholm I., Tao C., Morley T.S., Wang Q.A., et al. Adipocyte inflammation is essential for healthy adipose tissue expansion and remodeling. *Cell Metab*. 2014; 20: 103–18.

32. Karpe F., Pinnick K.E. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue-link to whole-body phenotypes. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11: 90–100.

33. Tchkonja T., Thomou T., Zhu Y., Karagiannides I., et al. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. *Cell Metab*. 2013; 17: 644–56.

34. Pinnick K.E., Nicholson G., Manolopoulos K.N., McQuaid S.E., et al. Distinct developmental profile of lower-body adipose tissue defines resistance against obesity-associated metabolic complications. *Diabetes*. 2014; 63: 3785–97.

35. Malisova L., Rossmeislova L., Kovacova Z., Kracmerova J., et al. Expression of inflammation-related genes in gluteal and abdominal subcutaneous adipose tissue during weight-reducing dietary intervention obese women. *Physiol Res*. 2014; 63: 73–82.

36. Canello R., Zulian A., Gentilini D., Maestrini S., et al. Molecular and morphologic characterization of superficial and deep-subcutaneous adipose tissue subdivisions in human obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21: 2562–70.

37. Marinou K., Hodson L., Vasan S.K., Fielding B.A., et al. Structural and functional properties of deep abdominal subcutaneous adipose tissue risk in men. *Diabetes Care*. 2014; 37: 821–9.

38. Kosaka K., Kubota Y., Adachi N., Akita S., et al. Human adipocytes from the subcutaneous superficial layer have greater adipogenic potential and lower PPAR- γ DNA methylation levels. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2016; 311: C322–9.

39. Marinou K., Hodson L., Vasan S.K., Fielding B.A., et al. Structural and functional properties of deep abdominal subcutaneous adipose tissue risk in men. *Diabetes Care*. 2014; 37: 821–9.

40. Goossens G.H., Blaak E.E. Adipose tissue oxygen tension: implications for chronic metabolic and inflammatory diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012; 15: 539–46.

41. Goossens G.H., Blaak E.E. Adipose tissue dysfunction and impaired metabolic health in human obesity: a matter of oxygen? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015; 6: 55.

42. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev.* 2013; 93: 1–21.
43. Trayhurn P. Hypoxia and adipocyte physiology: implications for adipose tissue dysfunction in obesity. *Annu Rev Nutr.* 2014; 34: 207–36.
44. Rausch M.E., Weisberg S., Vardhana P., Tortoriello D.V. Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue. Hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. *Int J Obes.* 2008; 32: 451–63.
45. Ye J., Gao Z., Yin J., He Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E1118–28.
46. Yin J., Gao Z., He Q., Zhou D., et al. Role of hypoxia in obesity-induced disorders of glucose and lipid metabolism in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 296: E333–42.
47. Pasarica M., Sereda O.R., Redman L.M., Albarado D.C., et al. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response. *Diabetes.* 2009; 58: 718–25.
48. Goossens G.H., Bizzarri A., Venteclef N., Essers Y., et al. Increased adipose tissue oxygen tension in obese compared with lean men by insulin resistance, impaired adipose tissue capillarization, and inflammation. *Circulation.* 2011; 124: 67–76.
49. Reinke C., Bevans-Fonti S., Drager L.F., Shin M.K., et al. Effects of different acute hypoxic regimens on tissue oxygen profiles and metabolic outcomes. *J Appl Physiol.* 2011; 111: 881–90.
50. Lecoultre V., Peterson C.M., Covington J.D., Ebenezer P.J., et al. Ten nights of moderate hypoxia improves insulin sensitivity in obese humans. *Diabetes Care.* 2013; 36: e197–8.
51. van Vliet-Ostapchouk J.V., Nuotio M.L., Slagter S.N., Doiron D., et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord.* 2014; 14: 9.
52. Bluher M. Are metabolically healthy obese individuals really healthy? *Eur J Endocrinol.* 2014; 171: R209–19.
53. Stefan N., Haring H.U., Hu F.B., Schulze M.B. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013; 1: 152–62.
54. Bluher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Pract Clin Endocrinol Metab.* 2013; 27: 163–77.
55. Bell J.A., Kivimaki M., Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev.* 2014; 15: 504–15.
56. Eckel N., Meidtner K., Kalle-Uhlmann T., Stefan N., et al. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23: 956–66.
57. Kramer C.K., Zinman B., Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013; 159: 758–69.
58. Appleton S.L., Seaborn C.J., Visvanathan R., Hill C.L., et al. Diabetes and cardiovascular disease in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes Care.* 2013; 36: 2388–94.
59. Brown RE, Kuk JL. Consequences of obesity and weight loss: a devil's advocate position. *Obes Rev.* 2015; 16 (1): 77–87.
60. Jokela M., Hamer M., Singh-Manoux A., Batty G.D., et al. Association of metabolically healthy obesity with depressive symptoms: pooled analysis of eight studies. *Mol Psychiatry.* 2014; 19: 910–4.
61. Bershtein L.M., Kovalenko I.G. «Metabolically healthy» individuals with obesity and metabolic signs of obesity in individuals with normal body weight: what is behind this? *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]*. 2010; (3): 47–51. (in Russian)
62. Kloting N., Fasshauer M., Dietrich A., Kovacs P., et al. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010; 299: E506–15.
63. Primeau V., Coderre L., Karelis A.D., Brochu M., et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond).* 2011; 35: 971–81.
64. Lavie C.J., De Schutter A., Milani R.V. Healthy obese versus unhealthy lean: the obesity paradox. *Nat Rev Endocrinol.* 2015; 11: 55–62.
65. Stefan N., Fritsche A., Schick F., Haring H.U. Phenotypes of prediabetes and stratification of cardiometabolic risk. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4: 789–98.
66. Stefan N., Staiger H., Wagner R., Machann J., et al. A high-risk phenotype associates with reduced improvement in glycaemia during a lifestyle intervention in prediabetes. *Diabetologia.* 2015; 58: 2877–84.

Адипокины и гормонально-метаболические показатели у женщин с гипотиреозом



Капралова И.Ю.¹,
Вербовой А.Ф.²,
Шаронова Л.А.²,
Мадянов И.В.³,
Вербовая Н.И.²,
Галкин Р.А.²,
Косарева О.В.²

¹ ГБУЗ Самарской области «Тольяттинская городская поликлиника № 4»

² ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

³ ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, Чебоксары

В статье представлены результаты исследования гормонально-метаболических показателей и их взаимосвязь у 106 женщин с первичным манифестным гипотиреозом в зависимости от лечения. Выявлено, что снижение чувствительности к инсулину у женщин с впервые выявленным гипотиреозом играет роль в развитии атерогенной дислипидемии. Обнаруженные гипoadипонектинемия, гиперлептинемия у пациенток со сниженной функцией щитовидной железы также влияют на развитие атерогенной дислипидемии, а терапия левотироксином натрия не приводит к нормализации липидного обмена.

Ключевые слова:

гипотиреоз, инсулинорезистентность, атерогенная дислипидемия, адипокины

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7. № 1. С. 68–75.

Статья поступила в редакцию: 16.01.2018. Принята в печать: 07.02.2018.

Adipokines and hormonal and metabolic parameters in women with hypothyroidism

Kapralova I.Yu.¹, Verbovoy A.F.²,
Sharonova L.A.², Madyanov I.V.³,
Verbovaya N.I.², Galkin R.A.²,
Kosareva O.V.²

¹ Toliatti City Polyclinic # 4

² Samara State Medical University

³ Postgraduate Doctors' Training Institute, Cheboksary

In the article findings of hormonal and metabolic parameters study and their interrelation in 106 women with primary symptomatic hypothyroidism, depending on treatment availability, are represented. It was found that decrease in insulin sensitivity in women with newly diagnosed hypothyroidism have a part in atherogenic dyslipidemia development. Discovered hypoadiponektinemia, hyperleptinemia in patients with decreased thyroid function also have an impact on atherogenic dyslipidemia development, and therapy with levothyroxine sodium does not lead to lipid metabolism normalization.

Keywords:

hypothyroidism, insulin resistance, atherogenic dyslipidemia, adipokines

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2018; 7 (1): 68–75.

Received: 16.01.2018. Accepted: 07.02.2018.

В настоящее время отмечается рост патологий щитовидной железы, одной из них является гипотиреоз. Высокая распространенность манифестного и субклинического гипотиреоза в общей популяции [1], ассоциация гипотиреоза с нарушениями липидного обмена и сердечно-сосудистой патологией все чаще обращают на себя внимание как эндокринологов, так и врачей другого профиля. В этой связи изучение адипокиновой регуляции метаболизма при гипотиреозе является крайне актуальным направлением [2–4].

Цель исследования – изучить гормонально-метаболические показатели и их взаимосвязь с адипокинами у женщин с гипотиреозом в зависимости от наличия лечения.

Материал и методы

Обследованы 106 женщин с первичным манифестным гипотиреозом и 20 человек контрольной группы. Среди пациенток с гипотиреозом 93 получали лечение левотироксином натрия и 13 были обследованы до начала терапии. Медиана возраста больных с леченным гипотиреозом составила 58 (53; 63) лет, впервые выявленным – 52 (48; 59,5) года. Длительность гипотиреоза была 6 (4; 11) лет. Диагноз заболевания ставился в соответствии с классификацией первичного гипотиреоза на основании клинико-лабораторного обследования, проводимого в специализированных эндокринологических отделениях № 1 и № 2 ГБУЗ Самарской области «Самарская городская больница № 6» с 2012 по 2014 г. Контрольная группа, состоящая из практически здоровых женщин, была разделена на 2 подгруппы: младшую контрольную [медиана возраста 21 (20; 22) год] и старшую контрольную [медиана возраста 48 (47; 50) лет]. Младшая контрольная группа позволила исключить атеросклероз. Практически здоровыми считали лиц, которые не предъявляли жалоб, в анамнезе не имели заболеваний внутренних органов, без патологии при осмотре и физикальном обследовании.

Всем обследованным проводили антропометрические исследования: определяли рост, массу тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), с последующим расчетом соотношения ОТ/ОБ и индекса массы тела (ИМТ) по формуле (ВОЗ, 1997):

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}.$$

Степень ожирения оценивали по классификации ВОЗ (1997): при значении ИМТ 25–29,9 кг/м² диагностировали избыточную массу тела, 30–34,9 кг/м² – I степень ожирения, 35–39,9 кг/м² – II степень, 40 кг/м² и более – III степень. Тип ожирения определяли по соотношению ОТ/ОБ: глутеофеморальный тип у женщин диагностировали при ОТ/ОБ менее 0,85, абдоминальный – при ОТ/ОБ 0,85 и более.

У лиц с леченным гипотиреозом уровень тиреотропного гормона (ТТГ) составил 1,58 (0,74; 3,24) мМЕ/л, Т₄св. – 13,43 (11,48; 15,53) пмоль/л. Доза левотироксина натрия у обследованных составила 62,5 (31,25; 93,75) мкг.

Концентрация ТТГ у пациенток с впервые выявленным гипотиреозом была 10,31 (7,91; 26,49) мМЕ/л, Т₄св. – 8,88 (6,71; 9,41) пмоль/л.

У 71 (76%) женщины с леченым гипотиреозом его причиной был хронический аутоиммунный тиреоидит, у 22 (24%) снижение функции щитовидной железы было постоперационным. У обследованных с впервые выявленным заболеванием к гипотиреозу привел хронический аутоиммунный тиреоидит.

Среди сопутствующих заболеваний у обследованных женщин, получавших лечение, у 14 (15%) был гипопаратиреоз, у 22 (24%) – ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II, III функционального класса. У 33 (35%) пациенток диагностирована артериальная гипертензия II степени.

У 7 (53,8%) больных с впервые выявленным гипотиреозом до начала лечения диагностированы ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II функционального класса; у 4 (30,7%) – артериальная гипертензия II степени.

Диагноз артериальной гипертензии верифицировался в соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (2016). Диагноз ишемической болезни сердца, стенокардии напряжения ставился кардиологом согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2013).

Критериями исключения служили болезни крови, сахарный диабет, острые воспалительные заболевания и хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, злокачественные новообразования, хроническая почечная и печеночная недостаточность, психические расстройства, наркотическая зависимость, алкоголизм.

Для лабораторных исследований брали венозную кровь натощак после 12-часового голодания. Концентрацию глюкозы крови определяли на биохимическом анализаторе ErbaXL 200 (Чехия) в плазме венозной крови глюкозооксидазным методом. Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) исследовали на аппарате Architect 1000 (Abbot, США) с помощью метода иммуноферментного анализа. Для оценки инсулинорезистентности вычисляли индекс HOMA-IR (Homeostasis model assessment – малая модель оценки гомеостаза для инсулинорезистентности) по формуле:

$$\frac{\text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} \times \text{ИРИ плазмы натощак (мкМЕ/мл)}}{22,5}.$$

О наличии инсулинорезистентности свидетельствовало превышение значения индекса HOMA-IR более 2,77 балла.

У пациентов с гипотиреозом изучали параметры жирового обмена спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе ErbaXL 200 (Чехия). Определяли концентрации общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и высокой плотности (ХС ЛПВП). На основании полученных результатов рассчитывали коэффициент атерогенности (КА) по формуле:

$$\text{КА} = (\text{ОХ} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП} [7].$$

Повышение КА более 3,0 ассоциируется с риском развития атеросклероза.

В работе также определяли концентрации лептина, резистина, адипонектина на микропланшетном анализаторе Expert plus Asys (Австрия) методом иммуноферментного анализа.

Для статистической обработки полученного материала использовали параметрические и непараметрические методы. С помощью одновыборочного теста нормальности *W* Шапиро–Уилка сначала проверяли, подчиняется ли выборка нормальному закону распределения. Если полученные в ходе обработки материала данные ему подчинялись, применяли методы параметрического статистического анализа, такие как *t*-критерий Стьюдента для сравнения количественных характеристик двух групп и метод Пирсона для корреляционного анализа.

В случае, когда закон распределения выборочных данных не соответствовал условиям нормальности, применяли непараметрические методы математической статистики – ранговый корреляционный метод Спирмена, однофакторный непараметрический дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса и критерий Манна–Уитни.

Для оценки коэффициента корреляции были использованы следующие критерии: $r \leq 0,5$ – слабая корреляция; $0,5 < r < 0,7$ – средняя корреляция; $r > 0,7$ – сильная корреляция.

Всю статистическую обработку полученных результатов проводили на компьютере с помощью Microsoft Excel 2010 и пакета программ SPSS 11.5 (SPSSInc., США).

Результаты и обсуждение

Анализ результатов антропометрического обследования (табл. 1) выявил, что распределение жировой ткани у паци-

ентов как с леченым, так и с впервые выявленным гипотиреозом происходило по андронидному типу. При сравнении групп в зависимости от наличия терапии установлено, что ОТ и ОБ у женщин с впервые выявленным заболеванием значительно превышали аналогичные величины у больных, получающих лечение. При этом ИМТ и соотношение ОТ/ОБ различались в группах недостоверно.

Необходимо также отметить: если при впервые выявленном гипотиреозе ИМТ соответствовал I степени ожирения, то у пациентов, получающих лечение, – избыточной массой тела. Это совпадает с данными, приводимыми В.В. Фадеевым (2005). Автор указывает, что у пациенток с гипофункцией щитовидной железы на фоне монотерапии левотироксином натрия через полгода лечения произошло некоторое уменьшение массы тела.

На фоне андронидного типа распределения жировой ткани у больных гипотиреозом выявлено увеличение индекса инсулинорезистентности относительно и младшей, и старшей контрольных групп (табл. 2). Усиление резистентности к инсулину отмечалось как у пациентов, получающих лечение левотироксином натрия, так и с впервые выявленным заболеванием, при отсутствии достоверных различий ($p=0,915$) в этих двух группах. Это совпадает с данными литературы – Т.И. Родионова, В.В. Самитин (2007) также выявили усиление инсулинорезистентности у пациентов с гипотиреозом.

Инсулинорезистентность сопровождалась компенсаторной гиперинсулинемией как у больных, получающих лечение, так и у пациенток с гипотиреозом до начала лечения относительно младшего контроля ($p < 0,001$). Концентрация

Таблица 1. Антропометрические данные обследованных

| Показатель | Группа | | | |
|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--|---|
| | младшая контрольная ($n=10$) | старшая контрольная ($n=10$) | больные с леченым гипотиреозом ($n=93$) | больные с впервые выявленным гипотиреозом ($n=13$) |
| ИМТ, кг/м ² | 20,38 (19,3; 21,5) | 23,9 (20,2; 26,5) | 27,01 (24,1; 31,2); $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} > 0,05$ | 33,0 (23,5; 35,0); $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,005$; $p_{3-4} = 0,221$ |
| ОТ, см | 69,0 (65,5; 73,5) | 72,3 (67,3; 74,5) | 86,00 (78,0; 96,5); $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,005$ | 95,0 (83,5; 106,5); $p_{1-4} < 0,01$; $p_{2-4} < 0,01$; $p_{3-4} = 0,08$ |
| ОБ, см | 93,0 (90,0; 97,0) | 95,4 (94,4; 98,2) | 105,0 (97,0; 110,5); $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,005$ | 112,0 (105,5; 118,5); $p_{1-4} < 0,01$; $p_{2-4} < 0,01$; $p_{3-4} < 0,05$ |
| ОТ/ОБ | 0,73 (0,71; 0,76) | 0,76 (0,74; 0,80) | 0,83 (0,79; 0,87); $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,05$ | 0,85 (0,81; 0,91); $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,05$; $p_{3-4} = 0,353$ |

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: p_{1-3} – достоверность различий показателей группы больных с леченым гипотиреозом и младшей контрольной группы; p_{2-3} – достоверность различий показателей группы больных с леченым гипотиреозом и старшей контрольной группы; p_{1-4} – достоверность различий показателей группы больных с впервые выявленным гипотиреозом и младшей контрольной группы; p_{2-4} – достоверность различий показателей группы больных с впервые выявленным гипотиреозом и старшей контрольной группы; p_{3-4} – достоверность различий показателей групп больных с леченым и впервые выявленным гипотиреозом. Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Таблица 2. Показатели углеводного обмена у больных гипотиреозом

| Показатель | Группа | | | |
|---------------------------|----------------------------|----------------------------|--|--|
| | младшая контрольная (n=10) | старшая контрольная (n=10) | больные с леченым гипотиреозом (n=93) | больные с впервые выявленным гипотиреозом (n=13) |
| Гликемия натощак, ммоль/л | 4,6 (4,10; 5,00) | 4,91(4,69; 5,09) | 5,22 (4,60; 5,64); $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}=0,411$ | 5,06 (4,91; 6,09); $p_{1-4}<0,01$; $p_{2-4}=0,20$; $p_{3-4}=0,353$ |
| Инсулин, мкМЕ/л | 6,90 (6,18; 10,03) | 6,40 (5,90; 9,30) | 9,30 (7,10;13,63); $p_{1-3}=0,005$; $p_{2-3}=0,005$ | 9,20 (6,35; 12,80); $p_{1-4}=0,005$; $p_{2-4}=0,083$; $p_{3-4}=0,306$ |
| НОМА-IR | 1,48 (1,17; 2,19) | 1,39 (1,29; 1,97) | 2,0 (1,49; 2,96); $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}=0,122$ | 2,07(1,52; 2,70); $p_{1-4}<0,05$; $p_{2-4}<0,05$; $p_{3-4}=0,915$ |

Таблица 3. Показатели липидного обмена у больных гипотиреозом

| Показатель | Группа | | | |
|---------------------------|----------------------------|----------------------------|--|---|
| | младшая контрольная (n=10) | старшая контрольная (n=10) | больные с леченым гипотиреозом (n=93) | больные с впервые выявленным гипотиреозом (n=13) |
| Общий холестерин, ммоль/л | 4,86 (4,64; 5,24) | 5,02 (4,50; 6,08) | 5,77 (5,04; 6,62); $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}=0,095$ | 5,77 (4,74; 6,52); $p_{1-4}<0,05$; $p_{2-4}=0,531$; $p_{3-4}=0,498$ |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,19 (1,10; 1,32) | 1,19 (1,15; 1,33) | 1,66 (1,35; 2,00); $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}=0,03$ | 1,80 (1,36; 2,44); $p_{1-4}<0,001$; $p_{2-4}<0,05$; $p_{3-4}=0,496$ |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,11 (1,09; 1,19) | 1,20 (1,12; 1,27) | 1,06 (0,96; 1,11); $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$ | 1,10 (0,90; 1,20); $p_{1-4}=0,304$; $p_{2-4}=0,086$; $p_{3-4}=0,609$ |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 3,19 (2,96; 3,50) | 3,29 (2,70; 4,34) | 3,91 (3,31; 4,81); $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}=0,121$ | 3,42[3,09; 4,52] $p_{1-4}=0,713$ $p_{2-4}<0,05$ $p_{3-4}=0,326$ |
| КА | 3,38 (3,02; 3,82) | 3,19 (2,59; 4,44) | 4,36 (3,58; 5,77); $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}=0,024$ | 4,25 (2,95; 6,25); $p_{1-4}=0,238$; $p_{2-4}=0,078$; $p_{3-4}=0,603$ |

глюкозы у обследованных была значимо выше аналогичного показателя младшей контрольной группы вне зависимости от наличия лечения. При этом гликемия находилась в границах нормального диапазона. Сравнение групп больных гипотиреозом в зависимости от наличия или отсутствия лечения не выявило существенных отличий.

У всех обследованных с гипотиреозом выявлены положительные корреляции НОМА-IR с ИМТ ($r=0,326$; $p<0,02$); глюкозой ($r=0,409$; $p<0,001$). В группе женщин с впервые выявленным заболеванием установлены положительные корреляции НОМА-IR с ОТ/ОБ ($r=0,658$; $p=0,028$), ОХС ($r=0,645$; $p=0,032$), триглицеридами ($r=0,700$; $p=0,036$), КА ($r=0,645$; $p=0,032$); инсулином ($r=0,818$; $p=0,002$); глю-

козы и ОТ/ОБ ($r=0,708$; $p=0,015$), инсулина с ОХС ($r=0,555$; $p=0,49$) и КА ($r=0,604$; $p=0,029$), а также отрицательная взаимосвязь НОМА-IR с холестерином ЛПВП ($r=-0,638$; $p=0,035$).

Достоверное увеличение индекса инсулинорезистентности по сравнению с контрольной группой, гиперинсулинемия свидетельствуют о снижении чувствительности к инсулину у женщин с впервые выявленным гипотиреозом. Выявленные корреляции индекса инсулинорезистентности с показателями жирового обмена свидетельствуют о ее роли в развитии атерогенной дислипидемии.

Изменения липидного обмена у пациенток с гипотиреозом носили атерогенную направленность (табл. 3). У обследованных, получающих лечение левотироксином натрия, были

достоверно повышены уровни ОХС, триглицеридов, ХС ЛПНП, КА и снижен ХС ЛПВП относительно младшей контрольной группы. Подобные изменения выявлены и при сравнении параметров жирового обмена со старшей контрольной группой у этих больных. Значимо выше контрольных величин были уровни триглицеридов, КА на фоне тенденции к повышению ОХС, ХС ЛПНП, при снижении ХС ЛПВП ($p < 0,001$).

Гиперхолестеринемия при гипотиреозе относится к факторам риска сердечно-сосудистой патологии [10], так как приводит к развитию и прогрессированию атеросклероза. А.Р. Волкова, Е.И. Красильникова, С.В. Дора и соавт. (2014) также выявили повышение атерогенных фракций липопротеидов и триглицеридов при гипотиреозе по сравнению с пациентами с нормальной функцией щитовидной железы, что подтверждает существование определенных взаимосвязей функционального состояния щитовидной железы с механизмами развития атеросклероза.

Сравнение показателей жирового обмена в группах пациенток с впервые выявленным гипотиреозом и пациенток, получающих заместительную терапию левотироксином натрия, не выявило существенных различий ($p > 0,05$). Лечение левотироксином натрия не приводит к существенному изменению показателей липидного профиля у пациенток с гипотиреозом.

Исследование адипокинов у женщин с леченым гипотиреозом установило существенное повышение лептина, резистина и снижение адипонектина относительно и старшей, и младшей контрольных групп (табл. 4).

До начала лечения у пациенток со сниженной функцией щитовидной железы изменения содержания этих адипокинов были аналогичны. На фоне достоверно повышенного лептина относительно младшей и старшей контрольных групп уровень адипонектина значимо снижался только при сравнении с младшим контролем. Повышение резистина у пациенток этой группы было статистически значимым только относительно старшей контрольной группы.

Полученные результаты не совпадают с данными, приводимыми в работе Н.А. Петуниной, Н.Э. Альшулер (2013). Авторы установили, что у женщин с субклиническим гипотиреозом концентрация лептина и резистина практически не

отличалась от содержания этих адипокинов в контрольной группе аналогичного возраста и ИМТ, а уровень адипонектина был даже выше контрольных величин [5]. Возможно, что эти различия результатов можно объяснить разной выраженностью гипотиреоза.

Установлено, что лептин стимулирует секрецию липопротеинлипазы [12], увеличивает накопление пенистыми клетками холестерина [13, 14]. Лептин стимулирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, увеличивает продукцию металлопротеазы-2 в сосудах мышечно-эластического типа [13]. В работах J. Beltowski и соавт. (2003), S.I. Yamagishi и соавт. (2001) показано, что под действием лептина увеличивается производство свободных радикалов кислорода в стенке сосудов и усиливается перекисное окисление липидов [15, 16].

У женщин с гипофункцией щитовидной железы на фоне лечения были установлены положительные слабые, но достоверные корреляции лептина с ОХС ($r=0,230$; $p=0,035$), триглицеридами ($r=0,217$; $p=0,047$), холестерином ЛПНП ($r=0,219$; $p=0,046$), КА ($r=0,278$; $p=0,01$) и отрицательная корреляция с холестерином ЛПВП ($r=-0,383$; $p=0,006$). Это совпадает с данными D.L. Rainwater и соавт. (1997), которые обнаружили обратную зависимость этого адипокина и концентрации холестерина ЛПВП. По-видимому, одной из возможных причин развития атерогенной дислипидемии при гипотиреозе является и повышение лептина у этих больных. Высокий уровень лептина назван в работе R. Wolk, P. Berger, R.J. Lennon и соавт. (2004) прогностически неблагоприятным фактором риска сердечно-сосудистых событий.

Адипонектин у женщин с леченым гипотиреозом отрицательно коррелировал с ОХС ($r=-0,624$; $p=0,001$), триглицеридами ($r=-0,375$; $p=0,004$), холестерином ЛПНП ($r=-0,642$; $p=0,001$), КА ($r=-0,603$; $p=0,001$), а положительная взаимосвязь выявлена у этого адипокина с холестерином ЛПВП ($r=0,476$; $p=0,001$).

Адипонектин оказывает противовоспалительное, антиатерогенное действие [19], антиапоптотическое действие на эндотелиальные клетки [20], тормозит пролиферацию интимы и гладкомышечных клеток сосудов [21, 22], подавляет воспаление и образование «пенных» клеток из

Таблица 4. Содержание лептина, резистина, адипонектина у больных гипотиреозом

| Показатель | Группы | | | |
|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--|---|
| | младшая контрольная группа (n=10) | старшая контрольная группа (n=10) | больные с леченым гипотиреозом (n=93) | больные с впервые выявленным гипотиреозом (n=13) |
| Лептин, нг/мл | 9,92 (7,46; 10,55) | 8,37 (6,75; 10,90) | 28,2 (18,9; 37,6) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ | 23,60 (20,75; 32,25) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,664$ |
| Резистин, нг/мл | 7,90 [5,65; 8,90] | 5,67 (4,35; 6,30) | 9,78 (7,94; 12,11) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ | 6,89 (5,70; 10,45) $p_{1-4} = 0,831$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} = 0,006$ |
| Адипонектин, мкг/мл | 15,42 [11,3; 19,80] | 11,59 (10,63; 13,21) | 10,0 (7,75; 11,8) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,019$ | 10,50 (9,01; 12,65) $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} = 0,275$ $p_{3-4} = 0,194$ |

макрофагов [23, 24], препятствует образованию свободных радикалов в культуре клеток эндотелия [25]. Его снижение у пациенток с гипотиреозом, по-видимому, и сопровождается развитием атерогенных изменений в липидном спектре и развитием атерогенной дислипидемии.

Не выявлено никаких взаимосвязей адипонектина, лептина и резистина с тиреоидными гормонами, что согласуется с данными литературы [26, 27].

Выводы

1. У женщин с впервые выявленным гипотиреозом ИМТ соответствовал I степени ожирения, а у пациенток, получающих лечение левотироксином натрия, – избыточной массой тела. Терапия левотироксином сопровождается уменьшением массы тела пациенток с гипотиреозом.

2. На фоне андроидажного распределения жировой ткани выявлены усиление инсулинорезистентности и компенсаторная гиперинсулинемия относительно контроля

как у пациенток с впервые выявленным гипотиреозом, так и у получающих лечение левотироксином натрия. Снижение чувствительности к инсулину у женщин с впервые выявленным гипотиреозом играет роль в развитии атерогенной дислипидемии.

3. У пациенток с гипотиреозом, как леченых, так и впервые выявленных, установлена атерогенная дислипидемия: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение уровня холестерина ЛПНП и снижение холестерина ЛПВП. Терапия левотироксином натрия не приводит к нормализации липидного обмена.

4. У больных с гипотиреозом выявлены гиперлептинемия, гиперрезистинемия, гипоадипонектинемия. Гиперлептинемия и гипоадипонектинемия при сниженной функции щитовидной железы влияют на развитие атерогенной дислипидемии, что подтверждается прямой корреляцией лептина и обратной – адипонектина с атерогенными показателями жирового обмена.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Капралова Ирина Юрьевна – кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог ГБУЗ Самарской области «Тольяттинская городская поликлиника № 4»

Вербовой Андрей Феликсович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: andreyy.verbovoy@rambler.ru

Шаронова Людмила Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: lyuda163@mail.ru

Мадянов Игорь Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и семейной медицины ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, Чебоксары

Вербовая Нэлли Ильинична – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: nelli.ilinichna@mail.ru

Галкин Рудольф Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней № 1 ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Косарева Ольга Владиславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: kosareva1974@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 544 с.

2. Rodondi N., den Elzen W.P., Bauer D.C. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality // JAMA. 2010. Vol. 304, N 12. P. 1365–1374.

3. Петунина Н.А., Трухина Л.В. Гипотиреоз // РМЖ. 2013. Т. 21, № 12. С. 664–666.

4. Килейников Д.В., Орлов Ю.А., Горбачев С.А. и др. Особенности центральной и периферической гемодинамики у больных артериальной гипертензией при первичном гипотиреозе и сахарном диабете 2 типа // Терапевт. 2012. № 5. С. 15–17.

5. Петунина Н.А., Альтшулер Н.Э. Сравнительный анализ уровня адипонектина, лептина, резистина, показателей липидного обмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе в зависимости

от наличия/отсутствия заместительной терапии левотироксином // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2013. № 2. С. 27–31.

6. Fillipsson H., Nystom E., Johansson G. et al. An in vivo study of the direct response of recombinant human TNF in serum levels adipocytokines // Thyroid. 2007. Vol. 17. P. 45.

7. Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: руководство для врачей. СПб.: Питер, 1999. 501 с.

8. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. М.: Видар, 2005. 240 с.

9. Родионова Т.И., Самитин В.В. Взаимосвязь инсулинорезистентности и маркеров хронического воспаления при первичном гипотиреозе // Материалы IV Всероссийского тиреодологического конгресса. 2007. С. 142.

10. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология. М. : Медицина, 2007. 816 с.
11. Волкова А.Р., Красильникова Е.И., Дора С.В. и др. Тиреоидный статус и выраженность коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2014. Т. 46, № 2. С. 32–35.
12. Maingrette F., Ranier G. Leptin increases lipoprotein lipase secretion by macrophages: involvement of oxidatize stress and protein kinase C // *Diabetes*. 2003. Vol. 52. P. 2121–2128.
13. Li L., Mamputu J.C., Wiernsperger N. et al. Signaling pathways involved in human vascular smooth muscle cell proliferation and matrix metalloproteinase-2 expression induced by leptin: inhibitory effect of metformin // *Diabetes*. 2005. Vol. 54. P. 2227–2234.
14. O'Rourke L., Gronning L.M., Yeaman S.J., Shepherd P.R., Glucose-dependent regulation of cholesterol ester metabolism in macrophages by insulin and leptin // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. P. 42 557–42 562.
15. Beltowski J., Wojcicka G., Jamroz A. Leptin decreases plasma paraoxonase 1 (PON1) activity and induces oxidative stress: the possible novel mechanism for proatherogenic effect of chronic hyperleptinemia // *Atherosclerosis*. 2003. Vol. 170. P. 21–29.
16. Yamauchi T., Kamon J., Waki H. et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity // *Nat. Med.* 2001. Vol. 7. P. 941–946.
17. Rainwater D.L., Comuzzie A.G., Vandeberg J. et al. Serum leptin levels are independently correlated with two measures of HDL // *Atherosclerosis*. 1997. Vol. 132. P. 237–243.
18. Wolk R., Berger P., Lennon R.J. et al. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 44. P. 1819–1824.
19. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. М. : МЕДпресс-информ, 2007. 224 с.
20. Hopkins T.A., Ouchi N, Shibata R. et al. Adiponectin actions in the cardiovascular system // *Cardiovasc. Res.* 2007. Vol. 74. P. 11–18.
21. Matsuda M., Shinromura J., Sata M. et al Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277, N 40. P. 37 487–37 491.
22. Motobayashi Y., Jzawa-Jshizawa Y., Jshizawa K. et al. Adiponectin inhibits insulin-like growth factor-1-induced cell migration by the suppression of extracellular signal-regular kinase 1/2 activation but not AKT in Vascular smooth muscle cells // *Hypertens. Res.* 2009. Vol. 32, N 3. P. 188–193.
23. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages // *Circulation*. 2001. Vol. 103, N 8. P. 1057–1063.
24. Tsubakio-Yamamoto K., Matsura F., Koseki M. et al. Adiponectin prevents atherosclerosis by increasing cholesterol efflux from macrophages // *Biohem. Biophys. Res. Commun.* 2008. Vol. 375, N 3. P. 390–394.
25. Ouedraogo R., Wu X., Xu S.Q. et al. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells evidence for involvement of a cAMP signaling pathway // *Diabetes*. 2006. Vol. 55, N 6. P. 1840–1846.
26. Боева Л.Н., Екимова М.В., Догедин С.А. Лептин и адипокины натошак и после глюкозной нагрузки у женщин с гипертиреозом // *Сибир. мед. обозрение*. 2012. № 1. С. 11–13.
27. Pontikides N., Krassas G.E. Basic endocrine products of adipose tissue in states of thyroid dysfunction // *Thyroid*. 2007. Vol. 17. P. 421–431.

REFERENCES

1. Ametov A.S. Selected lectures on endocrinology. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2012: 544 p. (in Russian)
2. Rodondi N., den Elzen W.P., Bauer D.C. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010; 304 (12): 1365–74.
3. Petunina N.A., Trukhina L.V. Hypothyroidism. *Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]*. 2013; 21 (12): 664–6. (in Russian)
4. Kileynikov D.V., Orlov Yu.A., Gorbachev S.A., et al. Features of the central and peripheral haemodynamics at patients with arterial hypertension at primary hypothyroidism and diabetes 2 types. *Terapevt [Therapeutic]*. 2012; (5): 15–7. (in Russian)
5. Petunina N.A., Altshuler N.E. A comparative analysis of the adiponectin, leptin, resistin concentration, rates of lipids metabolism and insulin resistance in subclinical hypothyroidism depending on the presence/absence of the levothyroxin replacement therapy. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]*. 2013; (2): 27–31. (in Russian)
6. Fillipsson H., Nystom E., Johansson G., et al. An in vivo study of the direct response of recombinant human THS in serum levels adipocytokines. *Thyroid*. 2007; 17: 45.
7. Klimov A.N. The exchange of lipids and lipoproteins and its violation: a guide for doctors. Saint Petersburg: Piter; 1999: 501 p. (in Russian)
8. Fadeev V.V. Diseases of the thyroid gland in the region of mild iodine deficiency: epidemiology, diagnosis, treatment. Moscow: Vidar; 2005: 240 p. (in Russian)
9. Rodionova T.I., Samitin V.V. Interrelation of insulin resistance and markers of chronic inflammation in primary hypothyroidism. In: *Materials of the IV All-Russian Thyroidological Congress*. 2007: 142. (in Russian)
10. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Fundamental and clinical thyreology. Moscow: Meditsina; 2007: 816 p. (in Russian)
11. Volkova A.R., Krasil'nikova E.I., Dora S.V., et al. Thyroid status and severity of coronary atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii [Vestnik of Russian Military Medical Academy]*. 2014; 46 (2): 32–5. (in Russian)
12. Maingrette F., Ranier G. Leptin increases lipoprotein lipase secretion by macrophages: involvement of oxidatize stress and protein kinase C. *Diabetes*. 2003; 52: 2121–8.
13. Li L., Mamputu J.C., Wiernsperger N., et al. Signaling pathways involved in human vascular smooth muscle cell proliferation and matrix metalloproteinase-2 expression induced by leptin: inhibitory effect of metformin. *Diabetes*. 2005; 54: 2227–34.
14. O'Rourke L., Gronning L.M., Yeaman S.J., Shepherd P.R., Glucose-dependent regulation of cholesterol ester metabolism in macrophages by insulin and leptin. *J Biol Chem*. 2002; 277: 42 557–62.
15. Beltowski J., Wojcicka G., Jamroz A. Leptin decreases plasma paraoxonase 1 (PON1) activity and induces oxidative stress: the possible novel mechanism for proatherogenic effect of chronic hyperleptinemia. *Atherosclerosis*. 2003; 170: 21–9.

16. Yamauchi T., Kamon J., Waki H., et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med.* 2001; 7: 941–6.
17. Rainwater D.L., Comuzzie A.G., Vandeberg J., et al. Serum leptin levels are independently correlated with two measures of HDL. *Atherosclerosis.* 1997; 132: 237–43.
18. Wolk R., Berger P., Lennon R.J., et al. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 1819–24.
19. Roytberg G.E. *Metabolic syndrome.* Moscow: MEDprecc-inform; 2007: 224 p. (in Russian)
20. Hopkins T.A., Ouchi N, Shibata R., et al. Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res.* 2007; 74: 11–8.
21. Matsuda M., Shinromura J., Sata M., et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem.* 2002; 277 (40): 37 487–91.
22. Motobayashi Y., Jzawa-Jshizawa Y., Jshizawa K., et al. Adiponectin inhibits insulin-like growth factor-1-induced cell migration by the suppression of extracellular signal-regular kinase $1/2$ activation but not AKT in Vascular smooth muscle cells. *Hypertens Res.* 2009; 32 (3): 188–93.
23. Ouchi N., Kihara S., Arita Y., et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation.* 2001; 103 (8): 1057–63.
24. Tsubakio-Yamamoto K., Matsura F., Koseki M., et al. Adiponectin prevents atherosclerosis by increasing cholesterol efflux from macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 375 (3): 390–4.
25. Ouedraogo R., Wu X., Xu S.Q. et al. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells evidence for involvement of a cAMP signaling pathway. *Diabetes.* 2006; 55 (6): 1840–6.
26. Boeva L.N., Ekimova M.V., Dogadin S.A. Fasting and after glucose load leptin and adiponektin in women with hyperthyreosis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie [Siberian Medical Review].* 2012; (1): 11–3. (in Russian)
27. Pontikides N., Krassas G.E. Basic endocrine products of adipose tissue in states of thyroid dysfunction. *Thyroid.* 2007; 17: 421–31.



Комбинированная сахароснижающая терапия: иДПП-4 в сравнении с сульфонилмочевиной

Аметов А.С.,
Бутаева С.Г.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Цель – оценить эффективность и безопасность интенсификации сахароснижающей терапии ситаглиптином в сравнении с гликлазидом МВ у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД2), не достигших целевых показателей углеводного обмена на фоне монотерапии метформинном.

Материал и методы. Обследован 51 пациент с СД2 (средний возраст составил $58,06 \pm 8,33$ года), не достигших целевых уровней гликемического контроля, средний уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $7,92 \pm 0,47\%$ на фоне монотерапии метформинном 2000 мг/сут. В ходе рандомизации сформированы 2 группы: пациентам 1-й к терапии был добавлен ситаглиптин 100 мг/сут, 2-й группы – гликлазид МВ 60 мг/сут. Исходно через 4 и 12 нед терапии оценивали показатели углеводного обмена [глюкоза плазмы натощак (ГПН), постпрандиальная гликемия (ППГ), HbA_{1c}], а также проводили непрерывное мониторирование гликемии с вычислением параметров вариабельности гликемии.

Результаты. На завершающем этапе исследования: 12 нед – уровень HbA_{1c} достоверно снизился в 1-й группе с $7,91 \pm 0,44$ до $6,42 \pm 0,69\%$ ($p < 0,001$), во 2-й группе – с $7,93 \pm 0,5$ до $6,54 \pm 0,73\%$ ($p < 0,001$). Уровень ГПН в 1-й группе изменился с $7,78 \pm 2,36$ до $6,03 \pm 0,88$ ммоль/л ($p < 0,001$), во 2-й группе – с $7,80 \pm 1,93$ до $6,76 \pm 0,85$ ммоль/л; ППГ в 1-й группе снизилась с $9,84 \pm 2,39$ до $7,21 \pm 1,0$ ммоль/л ($p < 0,001$), во 2-й группе – с $10,03 \pm 1,99$ до $8,03 \pm 1,32$ ммоль/л ($p < 0,001$). Уровень средней амплитуды колебаний гликемии (MAGE) в 1-й группе претерпел достоверные изменения, снизившись с $3,05 \pm 1,10$ до $2,26 \pm 0,68$ ммоль/л ($p < 0,001$), во 2-й группе изменения не достигли достоверных значений. Стандартное отклонение в обеих группах исследования достоверно не изменилось по завершении исследования. Время пребывания пациентов в состоянии гипергликемии в 1-й группе достоверно изменилось следующим образом: $60,20 \pm 27,21\%$ исходно, $12,36 \pm 10,90\%$ в конце исследования ($p < 0,001$); во 2-й группе: с $62,42 \pm 19,72$ до $17,11 \pm 12,37\%$ ($p < 0,001$). Нахождение в нормогликемии в 1-й группе увеличилось с $39,72 \pm 27,31$ до $87,32 \pm 10,79\%$ ($p < 0,001$), во 2-й – с $37,92 \pm 20,29$ до $79,46 \pm 16,33\%$ ($p < 0,001$). За весь период наблюдения не зафиксировано ни одной тяжелой гипогликемии. Динамика массы тела за 12 нед в 1-й группе составила $-1,71$ кг, $-1,80\%$ исходного ($p < 0,01$). Во 2-й группе достоверных изменений колебаний массы тела не отмечено. Окружность талии в 1-й группе уменьшилась на $5,13\%$ по сравнению с началом исследования и составила $98,96 \pm 23,84$ см. Во 2-й группе достоверных изменений окружности талии не отмечено ($p = 1,0$).

Вывод. В обеих группах лечения комбинированная сахароснижающая терапия способствовала безопасному и эффективному контролю гликемии.

Ключевые слова:

сахарный диабет типа 2, ситаглиптин, гликлазид МВ, непрерывное мониторирование гликемии

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7. № 1. С. 76–81.

Статья поступила в редакцию: 15.01.2018. Принята в печать: 07.02.2018.

Combined hypoglycemic therapy: iDPP-4 in comparison with sulfonylureas

Ametov A.S., Butaeva S.G.

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of treatment intensification with sitagliptins, glyclazide in type 2 diabetes patients who did not achieve the glycaemic targets on metformin mono.

Material and methods. 51 patients (mean age 58.06±8.33 y.o.) with type 2 DM uncontrolled (HbA_{1c} 7.92±0.47%) on metformin mono (2000 mg/day) were included. In the course of randomization, 2 groups were formed: 1st group patients were intensified by 100 mg/day of sitagliptin, the 2nd group patients – by glyclazide 60 mg/day. Initially, after 3 and 12 weeks of therapy, the parameters of carbohydrate metabolism were assessed: fasting plasma glucose, postprandial glycemia, glycated hemoglobin, and continuous monitoring of glycemia with the calculation of glycemic variability parameters.

Results. After 12 weeks, the HbA_{1c} level showed a significant decrease: in the 1st group from 7.91±0.44 to 6.42±0.69% ($p<0.001$), in the 2nd group from 7.93±0.5 to 6.54±0.73% ($p<0.001$). The level of FBG in the 1st group changed from 7.78±2.36 mmol/l to 6.03±0.88 ($p<0.001$); in the 2nd group from 7.80±1.93 mmol/l, initially to 6.76±0.85 mmol/l, PPG in the 1st group decreased from 9.84±2.39 to 7.21±1.0 mmol/L (-26.72%, $p<0.001$); in the 2nd group from 10.03±1.99 to 8.03±1.32 mmol/l ($p<0.001$). The level of mean amplitude glucose excursions (MAGE) in the 1st group underwent significant changes from 3.05±1.10 to 2.26±0.68 mmol/l ($p<0.001$), in the 2nd group changes have not reached reliable values. The standard deviation in both study groups did not change significantly after the study was completed. The stay of patients in the state of hyperglycemia in 1st group significantly changed as follows: 60.20±27.21% initially, 12.36±10.90% at the end of the study ($p<0.001$). In the 2nd group: from 62.42±19.72 to 17.11±12.37% ($p<0.001$). The presence in normoglycemia in the 1st group increased from 39.72±27.31 to 87.32 ± 10.79% ($p<0.001$); in the 2nd: from 37.92±20.29 to 79.46±16.33% ($p<0.001$). Not a single severe hypoglycemic condition was detected. Weight changes in the 1st group had the following dynamics: -1.71 kg, 1.80% of the initial; $p<0.01$ at the stage of 12 weeks of therapy. In 2nd group, there were no significant changes in weight fluctuations. The waist circumference in the 1st group decreased by 5.13% compared to the beginning of the study and was 98.96±23.84 cm. In the 2nd group, no significant changes in the circumference of the waist were observed ($p=1.0$).

Conclusions. In both treatment groups, combined therapy contributed to the safe and effective control of glycemia.

Keywords:

diabetes mellitus type 2, sitagliptin, glyclazide, continuous monitoring of glycemia

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2018; 7 (1): 76–81.

Received: 15.01.2018. Accepted: 07.02.2018.

Начиная с 1950-х гг. начались революционные открытия, связанные с терапией сахарного диабета типа 2 (СД2). Вслед за созданием и внедрением в медицинскую практику препаратов сульфонилмочевины на терапевтическую арену вышли бигуаниды. Метформин на сегодняшний день остается препаратом выбора первой линии международных рекомендаций по лечению СД2. В начале XXI в. появляются новые препараты – «сенситайзеры» – тиазолидиндионы. Однако, несмотря на увеличение количества новых препаратов, ни один из них не в силах приостановить прогрессирующую потерю массы β -клеток поджелудочной железы, что приводит впоследствии к инициации инсулинотерапии у большинства пациентов с СД2 [1]. В 2007 г. в России был зарегистрирован препарат нового класса – высокоселективный ингибитор дипептидилпептидазы 4-го типа (ИДПП-4) ситаглиптин. Механизм действия данной группы препаратов заключается в регуляции гомеостаза глюкозы через инкретины – гормоны желудочно-кишечного тракта [2]. Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) вырабатывается в ответ на прием пищи L-клетками подвздошной кишки и приводит к глюкозозависимому увеличению секре-

ции инсулина, при этом уменьшается секреция глюкагона α -клетками. В течение нескольких минут ГПП-1 подвергается воздействию ДПП-4, что приводит к инактивации гормона [3]. Препараты, устраняющие ферментативное воздействие фермента ДПП-4, – ингибиторы ДПП-4 (ИДПП-4) в течение 10 лет активно используются в медицинской практике. В настоящее время в России зарегистрированы следующие представители данного класса: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин и гозоглиптин.

Помимо изменения фармакотерапии с учетом появления новых препаратов, претерпевают изменения и наши представления о качестве контроля гликемии, ее эффективности и безопасности. Начиная с последнего десятилетия прошлого века «золотым стандартом» эффективности терапии СД считается уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), который показывает усредненный уровень гликемии за предшествующие 3 мес. Однако в связи с появлением новых технических возможностей исследования уровня гликемии (флеш-мониторирование гликемии, непрерывное мониторирование глюкозы) накапливается больше данных о том,

что прогрессирование осложнений СД связано не только с уровнем средней концентрации глюкозы, но и с уровнем ее вариабельности [4, 5].

Материал и методы

В сравнительное рандомизированное исследование включили 51 пациента в возрасте от 35 до 75 лет (средний возраст составил $58,06 \pm 8,33$ года) с установленным ранее диагнозом СД2. Все пациенты получали монотерапию метформинном в максимальных дозах (1000 мг 2 раза в день), и не достигали целевых показателей гликемического контроля не менее чем за 3 мес до начала исследования [средний показатель HbA_{1c} составил ($M \pm m$) $7,92 \pm 0,47\%$]. Пациенты, удовлетворяющие критериям включения (наличие подтвержденного диагноза СД2, возраст 35–75 лет, монотерапия метформинном 2000 мг/сут, уровень HbA_{1c} 7,5–10%, готовность подписать информированное согласие), были рандомизированы на 2 группы: в 1-ю группу вошли 25 пациентов, которым к терапии был добавлен ситаглиптин 100 мг/сут, во 2-ю – 26 пациентов, в качестве интенсификации был добавлен гликлазид МВ 60 мг/сут (см. таблицу).

Методы обследования включали сбор анамнеза, антропометрические измерения (рост, масса тела, окружность талии), определение индекса массы тела (масса тела, кг/рост², м).

Для оценки углеводного обмена у пациентов определяли уровень глюкозы венозной плазмы натощак (ГПН, ммоль/л), постпрандиальный уровень гликемии через 2 ч после приема пищи (ППГ) и уровень HbA_{1c} .

Непрерывное мониторирование гликемии (НМГ) осуществляли в течение 72 ч с помощью прибора iPro2, Medtronic. Показатели вариабельности гликемии вычисляли с использованием калькулятора EasyGV [5].

Вышеуказанные методы обследования проводили исходно, через 4 нед (промежуточный) и 12 нед (завершающий) после интенсификации терапии.

Статистический анализ данных выполняли с помощью программы Statistica 10. При сравнении количественных показателей двух групп применяли критерий Манна–Уитни.

Результаты

Углеводный обмен

В обеих группах лечения отмечены улучшения показателей углеводного обмена. Через 12 нед было продемонстрировано достоверное снижение уровня HbA_{1c} в 1-й группе: с $7,91 \pm 0,44$ до $6,42 \pm 0,69\%$, $\Delta = 1,49\%$ ($p < 0,001$) и с $7,93 \pm 0,5$ до $6,54 \pm 0,73\%$, $\Delta = 1,39\%$ ($p < 0,001$) во 2-й группе. Уровень ГПН в 1-й группе исходно составил $7,78 \pm 2,36$ ммоль/л, снизившись на 15,29% через 4 нед, и составил $6,03 \pm 0,88$ ммоль/л в конце исследования ($-22,49\%$ исходного уровня; $p < 0,001$); во 2-й группе – $7,80 \pm 1,93$ ммоль/л исходно, $7,01 \pm 1,15$ и $6,76 \pm 0,85$ ммоль/л на втором и третьем этапе соответственно ($-10,12$ и $-13,33\%$ исходного; $p = 0,16$). ППГ в 1-й группе снизилась с $9,84 \pm 2,39$ до $7,86 \pm 1,54$ ммоль/л ($-20,12\%$), составив на последнем этапе $7,21 \pm 1,0$ ммоль/л ($-26,72\%$; $p < 0,001$); во 2-й группе – с $10,03 \pm 1,99$ ммоль/л, на 20,15% на втором этапе, составив $8,03 \pm 1,32$ ммоль/л, т.е. $-19,94\%$ ($p < 0,001$).

Общая клиническая характеристика больных сахарным диабетом типа 2, включенных в исследование

| Показатель (n=51) | Группа | |
|---|-------------------|-------------------|
| | 1-я (n=25) | 2-я (n=26) |
| Пол (М/Ж), % | 68/32 | 58/42 |
| Возраст, годы | $56,6 \pm 8,20$ | $59,53 \pm 8,46$ |
| Длительность сахарного диабета типа 2, годы | $5,28 \pm 4,27$ | $5,84 \pm 3,86$ |
| Масса тела, кг | $94,75 \pm 23,00$ | $93,73 \pm 21,99$ |
| HbA_{1c} , % | $7,91 \pm 0,44$ | $7,93 \pm 0,5$ |

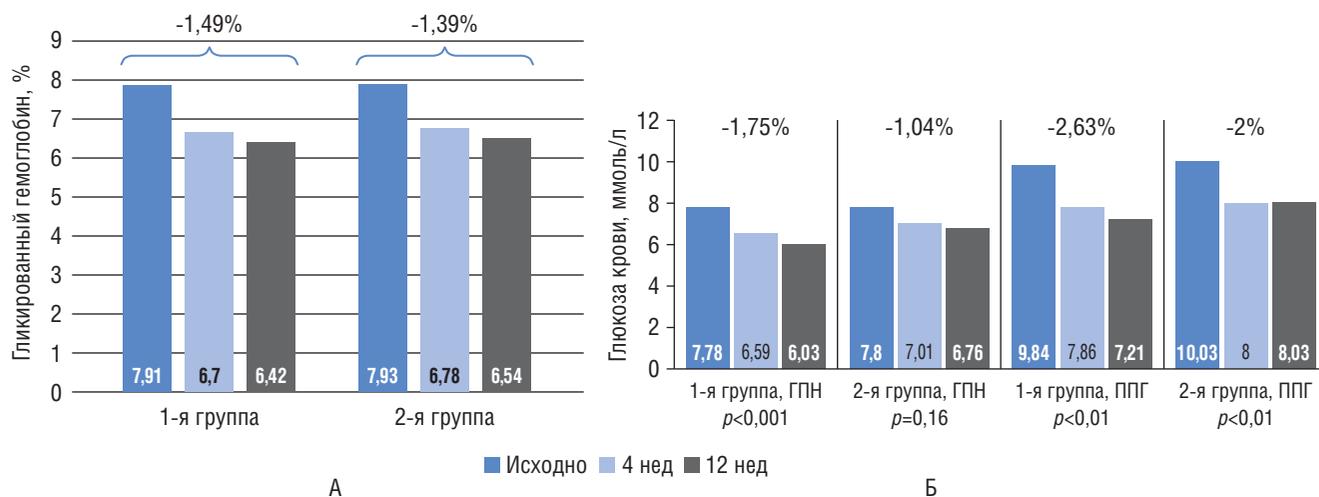


Рис. 1. Динамика показателей углеводного обмена: А – гликированный гемоглобин; Б – глюкоза плазмы натощак (ГПН), постпрандиальная гликемия (ППГ)

Вариабельность гликемии

Уровень средней амплитуды колебаний гликемии (MAGE), рассчитанный за 72 ч НМГ в 1-й группе снизился с $3,05 \pm 1,10$ до $2,59 \pm 0,68$ ммоль/л, составив $2,26 \pm 0,68$ ммоль/л ($p < 0,001$), во 2-й группе – $3,11 \pm 0,68$ ммоль/л исходно, на втором этапе – $3,0 \pm 0,69$, на последнем этапе – $2,83 \pm 0,77$ ммоль/л ($p = 0,07$).

Стандартное отклонение (SD) в группе терапии ситаглиптином (1-я группа) составило исходно $1,46 \pm 0,68$ и $1,08 \pm 0,41$ на этапе завершения ($p = 0,09$), в группе гликлазида (2-я группа) – $1,60 \pm 0,71$ против $1,99 \pm 0,92$ ($p = 0,07$).

Особый интерес представляет изменение соотношения времени нахождения пациентов в зонах гипер-, нормо- и гипогликемии. Время нахождения в состоянии гипергликемии в 1-й группе изменилось следующим образом: исходно $60,20 \pm 27,21\%$, снизившись на 40,8% на втором этапе, составив $12,36 \pm 10,90\%$ в конце исследования ($p < 0,001$). Во 2-й группе произошли следующие изменения в интервале гипергликемии: с $62,42 \pm 19,72$ до $14,07 \pm 13,62\%$, окончательно составив $17,11 \pm 12,37\%$ ($p < 0,001$). Соотношение нормогликемии на этапах исследования в 1-й группе выглядело следующим образом: $39,72 \pm 27,31$; $79,36 \pm 24,11$; $87,32 \pm 10,79\%$ ($p < 0,001$); во 2-й: $37,92 \pm 20,29$; $84,69 \pm 13,83$; $79,46 \pm 16,33\%$ ($p < 0,001$) соответственно этапам исследования. Необходимо отметить, что на старте исследования у всех пациентов по данным НМГ преобладал профиль постоянной гипергликемии, где более 75% времени у пациентов отмечались лабораторные показатели выше целевого диапазона, при этом отсутствовали эпизоды гипогликемии. Изменение соотношения гипогликемических состояний продемонстрировано на рис. 3. В обеих группах комбинированной сахароснижающей терапии не зафиксировано тяжелых гипогликемических состояний, в том числе ночных.

Масса тела пациентов 1-й группы на старте исследования составила $94,75 \pm 23,00$ кг; $93,55 \pm 23,05$ кг на втором этапе (4 нед) и $93,04 \pm 22,64$ кг ($-1,71$ кг, $1,80\%$ исходного; $p < 0,01$) на этапе завершения исследования (12 нед). Во 2-й группе достоверных изменений колебаний массы тела не отмечено: $93,73 \pm 21,99$ кг на старте, $94,12 \pm 21,70$ и $94,31 \pm 21,77$ кг на последующих этапах наблюдения ($p = 0,30$). Индекс массы тела в 1-й группе снизился на 3,46% исходного ($p < 0,001$), во 2-й группе достоверной динамики не получено. Окруж-

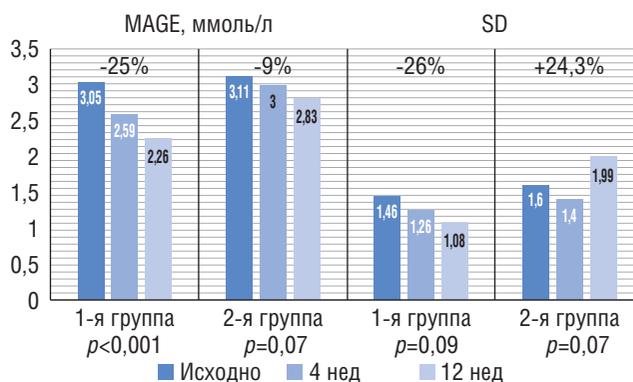


Рис. 2. Динамика показателей вариабельности гликемии

ность талии пациентов 1-й группы снизилась на 5,36 см (5,13%) по сравнению с началом исследования и составила $98,96 \pm 23,84$ см ($p < 0,001$) против $104,32 \pm 16,93$ см исходно. Во 2-й группе окружность талии составила $102,40 \pm 14,06$ на старте, $102,15 \pm 14,39$ см на втором этапе и $102,07 \pm 14,13$ см в конце исследования ($p = 1,0$) (рис. 4).

Обсуждение

В исследовании изучали влияние комбинированной терапии метформином в комбинации с ситаглиптином или гликлазидом МВ на показатели углеводного обмена, вариабельность гликемии, уровень массы тела. Согласно полученным данным, большинство пациентов в обеих группах достигли целевых показателей HbA_{1c} ($< 7\%$) к окончанию исследования. В 1-й группе целевых значений HbA_{1c} к окончанию 12-й недели терапии достигли 72% пациентов, во 2-й – 65%. Положительная динамика HbA_{1c} сопровождалась достоверным снижением уровней ГПН и ППГ в 1-й группе и достоверным изменением ППГ во 2-й группе.

Отмеченное снижение стандартных показателей углеводного обмена сопровождалось достоверным снижением средней амплитуды колебаний гликемии в группе комбинированной терапии ситаглиптином и метформином, что свидетельствует о качественном изменении гликемического

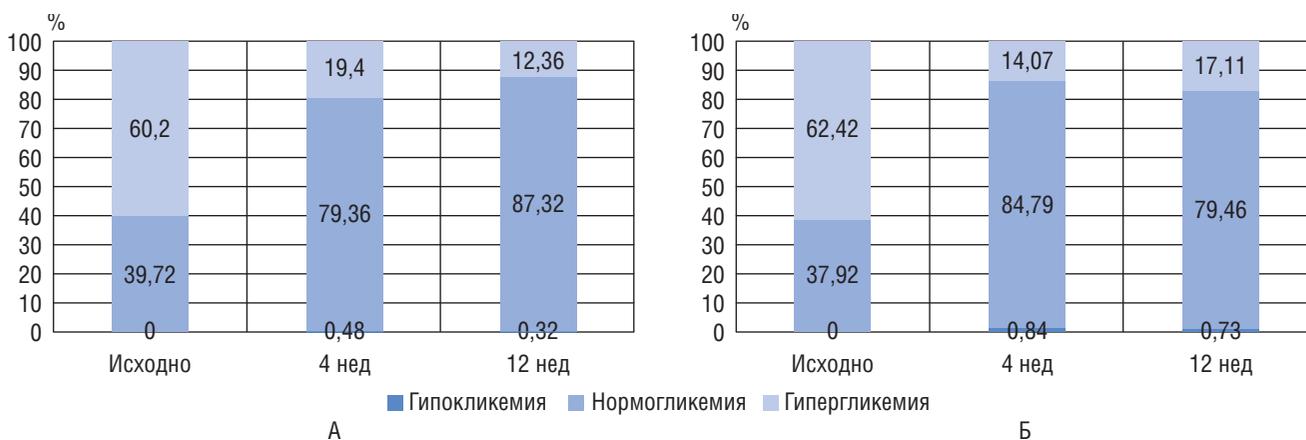


Рис. 3. Динамика распределения гипо-, гипер-, нормогликемии у пациентов 1-й (А) и 2-й (Б) групп

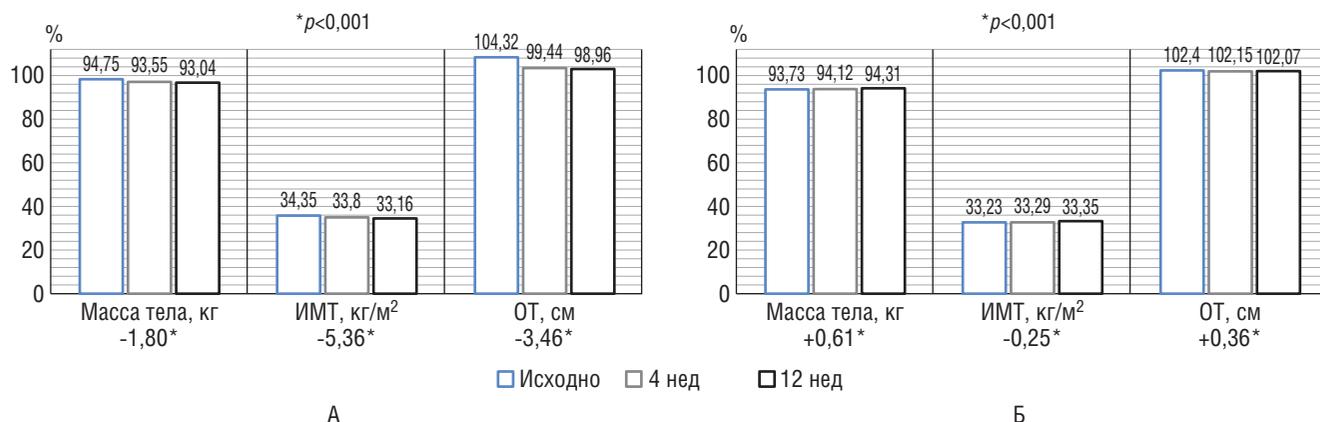


Рис. 4. Динамика массы тела, объема талии (ОТ), индекса массы тела (ИМТ) у пациентов 1-й (А) и 2-й (Б) групп

контроля. В ряде клинических исследований доказана взаимосвязь вариабельности гликемии с риском развития как микро-, так и макрососудистых осложнений [7, 8].

С учетом полученных данных сахароснижающей терапии разного механизма действия в клинической практике возможно в перспективе использование патогенетически партнерской комбинации иДПП-4 в сочетании с сульфонилмочевинной.

Нахождение пациентов в состоянии нормогликемии в 1-й группе (метформин + ситаглиптин) к концу исследования увеличилось на 47,6%, а пребывание в зоне глюкозотоксичности сократилось на 40,8%. Во 2-й группе (метформин + гликлазид) показатель нормогликемии увеличился на 41,54%. Следует подчеркнуть, что ни у одного пациента в обеих группах за период исследования не зафиксировано эпизодов тяжелой гипогликемии.

В группе комбинации ситаглиптина и метформина по сравнению с группой гликлазида МВ и метформина зафик-

сировано достоверное снижение массы тела, индекса массы тела и окружности талии, что демонстрирует снижение липотоксичности у данной группы больных.

Заключение

Комбинированная сахароснижающая терапия в обеих группах способствовала безопасному и эффективному контролю гликемии. С учетом данных, полученных при мониторинге гликемии, а также трендов массы тела, индекса массы тела и окружности талии, можно индивидуализировать подход к интенсификации сахароснижающей терапии.

Исследование проведено на базе кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России и Научного клинического центра ОАО «Российские железные дороги».

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
E-mail: alexander.ametov@gmail.com

Бутаева Светлана Гарриевна – аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
E-mail: svetlana.butavaeva@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА

- Viberti G., Kahn S.E., Greene D.A. et al. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25, N 10. P. 1737–1743. URL: <https://doi.org/10.2337/diacare.25.10.1737>.
- Holst J.J. The physiology and pharmacology of incretins in type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10, N 3. P. 14–21. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00920.x.

- Garber A.J. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34, suppl. 2. P. S279–S284. URL: <https://doi.org/10.2337/dc11-s231>.
- Van Dalem A., Demeester S., Balti E.V. et al. Relationship between glycaemic variability and hyperglycaemic clamp-derived functional variables in (impending) type 1 diabetes // *Diabetologia*. 2015. Vol. 58, N 12. P. 2753–2764. doi: 10.1007/s00125-015-3761-y.

5. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. Т. 1. Гл. 8. С. 257–301.

6. Калькулятор EasyGV URL: <https://www.phc.ox.ac.uk/research/technology-outputs/easygv>.

7. Yang Y.F., Li T.C., Li C.I., Liu C.S. et al. Visit-to-visit glucose variability predicts the development of end-stage renal disease in type 2 dia-

betes: 10-year follow-up of Taiwan Diabetes Study // *Medicine (Baltimore)*. 2015. Vol. 94, N 44. Article ID e1804. doi: 10.1097/MD.0000000000001804.

8. Muggeo M., Zoppini G., Bonora E., Brun E. et al. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study // *Diabetes Care*. 2000. Vol. 23, N 1. P. 45–50. PMID: 10857967.

REFERENCES

1. Viberti G., Kahn S.E., Greene D.A., et al. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25 (10): 1737–43. URL: <https://doi.org/10.2337/diacare.25.10.1737>.

2. Holst J.J. The physiology and pharmacology of incretins in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10 (3): 14–21. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00920.x.

3. Garber A.J. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists. *Diabetes Care*. 2011; 34 (2): S279–84. URL: <https://doi.org/10.2337/dc11-s231>.

4. Van Dalem A., Demeester S., Balti E.V., et al. Relationship between glycaemic variability and hyperglycaemic clamp-derived functional vari-

ables in (impending) type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2015; 58 (12): 2753–64. doi: 10.1007/s00125-015-3761-y.

5. Аметов А.С. Type 2 diabetes mellitus: problems and solutions. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2015; 1 (Ch 8): 257–301. (in Russian)

6. Calculator EasyGV. URL: <https://www.phc.ox.ac.uk/research/technology-outputs/easygv> (in Russian)

7. Yang Y.F., Li T.C., Li C.I., Liu C.S., et al. Visit-to-visit glucose variability predicts the development of end-stage renal disease in type 2 diabetes: 10-year follow-up of Taiwan Diabetes Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94 (44): e1804. doi: 10.1097/MD.0000000000001804.

8. Muggeo M., Zoppini G., Bonora E., Brun E., et al. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2000; 23 (1): 45–50. PMID: 10857967.



Эффективность и безопасность алоглиптина у пациентов с сахарным диабетом типа 2: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы в материковом Китае, на Тайване и в Гонконге*

Пан Ч.¹, Хан П.⁴,
Йи Я.⁵, Ли Ч.⁶,
Лу Ю.¹, Янг Й.²,
Ли В.³, Зенг Й.⁷,
Хсиех А.-Т.⁸, Чан Ю.⁹

¹ Многопрофильный госпиталь Китайской народно-освободительной армии, Пекин, Китай

² Больница Тонгжень, Пекин, Китай

³ Больница при Пекинском медицинском университете, Китай

⁴ Больница Шэнцзин при Китайском медицинском университете, Шэньян, Китай

⁵ Первая больница 4-го Военного медицинского университета, Сиань, Китай

⁶ Первая клиническая больница Чжэцзянского медицинского колледжа, Ханчжоу, Китай

⁷ Клиническая больница Цзинчжоу, Медицинская школа Тунци, Ухань, Китай

⁸ Больница Шуан Хо Тайбэйского медицинского университета, Тайвань

⁹ Китайский университет в Гонконге, больница принца Уэльского, Гонконг, Китай

В данном исследовании были изучены эффективность и безопасность перорального приема алоглиптина у пациентов из материкового Китая, Тайваня и Гонконга с сахарным диабетом типа 2.

Методы. В ходе проведения многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого 16-недельного исследования III фазы 506 пациентов были рандомизированы для приема алоглиптина 25 мг или плацебо 1 раз в сутки: 185 в группе монотерапии, 197 в группе дополнительной терапии к метформину и 124 в группе дополнительной терапии к пиоглитазону. Основным показателем эффективности было изменение уровня HbA_{1c} от исходных значений до 16-й недели; другие показатели эффективности включали изменение уровня глюкозы в плазме натощак (ГПН) на 16-й неделе, частоту выявления выраженной гипергликемии (ГПН $\geq 11,1$ ммоль/л) и частоту выявления уровней HbA_{1c} $\leq 6,5\%$ (48 ммоль/моль) и $\leq 7,0\%$ (53 ммоль/моль) на 16-й неделе исследования. Безопасность лечения оценивали в течение всего исследования.

Результаты. Монотерапия алоглиптином обеспечивала статистически значимо более выраженное снижение уровней HbA_{1c} от исходных значений до 16-й недели лечения по сравнению с данными группы

* Статья находится в открытом доступе в соответствии с условиями некоммерческой лицензии Creative Common License, которая позволяет неограниченно использовать, распространять и воспроизводить данные любым способом при условии надлежащей ссылки на оригинальную работу.

плацебо [0,58%, 95% доверительный интервал (ДИ) -0,78%, 0,37%, $p < 0,001$]. При назначении алоглиптина в качестве дополнительной терапии к метформину или пиоглитазону также наблюдалось более выраженное снижение уровня HbA_{1c} по сравнению с данными группы плацебо [0,69% (95% ДИ 0,87%, 0,51%, $p < 0,001$) и 0,52% (95% ДИ 0,75%, 0,28%, $p < 0,001$) соответственно]. В любой группе лечения алоглиптин приводил к более выраженному снижению уровня ГПН ($p \leq 0,004$), и больший процент пациентов достигал целевого уровня $HbA_{1c} \leq 6,5$ и $\leq 7,0\%$ ($p \leq 0,003$) по сравнению с данными группы плацебо. Ни в одной группе лечения не наблюдалось увеличения массы тела. В группах алоглиптина и плацебо нежелательные явления, возникшие во время лечения и связанные с исследуемым препаратом, наблюдались у одинакового числа пациентов. У 4 и 2 пациентов в группах алоглиптина и плацебо соответственно наблюдалась легкая или умеренная степень тяжести гипогликемии.

Заключение. Алоглиптин 25 мг один раз в сутки снижал уровни HbA_{1c} и ГПН и улучшал клинический ответ по сравнению с данными группы плацебо при использовании в качестве монотерапии или в качестве дополнения к метформину либо пиоглитазону. Зарегистрирован хороший уровень переносимости терапии алоглиптином.

Ключевые слова:

алоглиптин, азиатский, HbA_{1c} , сахарный диабет типа 2

Efficacy and safety of alogliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: A multicentre randomized double-blind placebo-controlled Phase 3 study in mainland China, Taiwan, and Hong Kong

Pan C.¹, Han P.⁴, Ji Q.⁵, Li C.⁶,
Lu J.¹, Yang J.², Li W.³, Zeng J.⁷,
Hsieh A.-T.⁸, Chan J.⁹

¹ The General Hospital of the People's Liberation Army, Beijing, China

² Beijing Tongren Hospital, China

³ Peking Union Medical College Hospital, Beijing, China

⁴ Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang

⁵ The First Affiliated Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an

⁶ First Affiliated Hospital Zhejiang University College of Medicine, Hangzhou

⁷ Affiliated Jingzhou Hospital Tongji Medical School, Wuhan

⁸ Taipei Medical University Shuang Ho Hospital, Taipei, Taiwan

⁹ The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Hong Kong, SAR, China

This study determined the efficacy and safety of once-daily oral alogliptin in patients from mainland China, Taiwan, and Hong Kong with type 2 diabetes mellitus.

Methods. In this Phase 3 multicenter double-blind placebo-controlled 16-week trial, 506 patients were randomized to receive once-daily alogliptin 25 mg or placebo: 185 in the monotherapy group, 197 in the add-on to metformin group, and 124 in the add-on to pioglitazone group. The primary efficacy variable was the change from baseline (CFB) in HbA_{1c} at Week 16; other efficacy measures included CFB to Week 16 in fasting plasma glucose (FPG), incidence of marked hyperglycemia (FPG ≥ 11.1 mmol/L), and the incidence of clinical $HbA_{1c} \leq 6.5\%$ (48 mmol/mol) and $\leq 7.0\%$ (53 mmol/mol) at Week 16. Safety was assessed throughout the trial.

Results. Alogliptin monotherapy provided a significantly greater decrease in HbA_{1c} from baseline to Week 16 compared with placebo [0.58%; 95% confidence interval (CI) -0.78%, 0.37%; $p < 0.001$]. As an add-on to metformin or pioglitazone, alogliptin also significantly decreased HbA_{1c} compared with placebo [0.69% (95% CI 0.87%, 0.51%; $p < 0.001$) and 0.52% (95% CI 0.75%, 0.28%; $p < 0.001$), respectively]. In any treatment group versus placebo, alogliptin led to greater decreases in FPG ($p \leq 0.004$) and a higher percentage of patients who achieved an HbA_{1c} target of $\leq 6.5\%$ and $\leq 7.0\%$ ($p \leq 0.003$). No weight gain was observed in any treatment group. A similar percentage of patients experienced drug-related, treatment-emergent adverse events in the alogliptin and placebo arms. Four and two patients in the alogliptin and placebo arms, respectively, experienced mild or moderate hypoglycemia.

Conclusions. Alogliptin 25 mg once daily reduced HbA_{1c} and FPG and enhanced clinical response compared with placebo when used as monotherapy or as an add-on to metformin or pioglitazone. Therapy with alogliptin was well tolerated.

Keywords:

alogliptin, Asian, HbA_{1c} , type 2 diabetes mellitus

J Diabetes. 2017; 9: 386–95.
doi: 10.1111/1753-0407.12425

За последние десятилетия уровень распространенности сахарного диабета типа 2 (СД2) в мире заметно увеличился. Согласно проводимым оценкам, в Китае насчитывается 113,9 млн взрослых людей с сахарным диабетом и еще 493,4 млн взрослых с предиабетом [т.е. регистрировалось отклонение уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН) или нарушение толерантности к глюкозе] [1]. До 70% из этих случаев ранее не были диагностированы, что указывает на то, что данное метаболическое состояние имеет характер эпидемии [1]. На Тайване в 2007 г. распространенность СД2 составила 8,3% (1,6 млн случаев), что на 43% выше, чем в 2000 г. [2]. В 2015 г. в Гонконге СД2 был выявлен у 582 500 взрослых, а уровень распространенности составил 10,2% [3]. Цель, поставленная Американской ассоциацией диабета, по достижению уровня $HbA_{1c} < 7\%$ [4] была приближена к оптимальной. В 2006 г. только 41,1% китайских пациентов достигли этой цели [5]. Большие успехи в ее достижении зарегистрированы в Гонконге (56,5% в 2013 г.) [6], тогда как на Тайване уровня $HbA_{1c} < 7\%$ достигли только 34,6% пациентов [7].

Алоглиптин – мощный высокоселективный пероральный ингибитор дипептидилпептидазы (DPP) 4 [8]. За счет стойкого ингибирования DPP-4 [8] алоглиптин может увеличивать содержание глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) в крови, как это было продемонстрировано на других ингибиторах DPP-4 (вилдаглиптин и ситаглиптин) [9]. Усиливая глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина, подавляя глюкозозависимую секрецию глюкагона и задерживая опорожнение желудка, GLP-1 поддерживает гомеостаз глюкозы в организме [9–11]. В исследованиях на животных GLP-1 также стимулировал пролиферацию и дифференцировку β -клеток поджелудочной железы и ингибировал их апоптоз [10].

Профиль эффективности и безопасности алоглиптина подробно описан в литературе для большинства западных популяций [12–18], однако данных об азиатских пациентах очень мало, даже учитывая исследования, опубликованные в Японии [19–21]. Все чаще исследователи получают данные, свидетельствующие о том, что патофизиология СД2 различна для разных этнических групп [22–24]. По сравнению с неазиатскими пациентами у пациентов из Азии наблюдается относительно более низкий индекс массы тела (ИМТ) [19] и более высокий уровень висцерального жира, даже при одинаковых значениях ИМТ [25, 26]. Кроме того, у пациентов из Азии с нарушением толерантности к глюкозе и СД2 наблюдается численно преобладающий дефект секреции инсулина [27–29]. Для расширения клинического профиля алоглиптина необходимы дополнительные данные о пациентах из Азии. Настоящее исследование является самым крупным на сегодняшний день исследованием III фазы, проведенным с целью оценки эффективности и безопасности терапии алоглиптином по сравнению с плацебо при ее назначении в качестве монотерапии, дополнительной терапии к метформину или пиоглитазону (с метформинном или без него) у пациентов с СД2 в материковом Китае, на Тайване и в Гонконге.

Методы

Пациенты

В настоящее исследование включали данные пациентов мужского или женского пола в возрасте от 18 до 75 лет, которым ранее был выставлен диагноз СД2 и у которых не удалось добиться адекватного контроля гликемии. Считалось, что у пациентов неадекватный гликемический контроль, если уровень HbA_{1c} был в диапазоне между 7,0 и 10,0% (включительно). При скрининге пациенты должны были соответствовать одному из следующих критериев: 1) для группы монотерапии пациенты должны были соблюдать диету и выполнять физические упражнения в течение не менее 2 мес до проведения скрининга (получать любые антидиабетические препараты <7 дней в течение 2 мес до скрининга); 2) для группы дополнительной терапии к метформину пациенты должны были получать стабильную дозу метформина (≥ 1000 мг/сут) в течение не менее 3 мес; и 3) для группы дополнительной терапии к пиоглитазону пациенты должны были ранее получать стабильную дозу пиоглитазона или пиоглитазона с метформинном. В группах пиоглитазона и метформина пациенты должны были получать стабильную дозу препаратов в течение не менее 8 нед до проведения скрининга. Другими ключевыми критериями включения были ИМТ от 20 до 45 кг/м², систолическое/диастолическое артериальное давление $\leq 180/\leq 110$ мм рт.ст. и уровень креатинина в сыворотке крови $< 132,6$ мкмоль/л у мужчин и $< 123,8$ мкмоль/л у женщин.

Ключевыми критериями исключения были случаи пролежненного диабетического гастропареза в анамнезе, сердечная недостаточность III или IV степени по Классификации сердечной недостаточности Ассоциации сердца Нью-Йорка или коронарная ангиопластика в анамнезе, стентирование коронарных артерий, коронарное шунтирование или инфаркт миокарда в течение 6 мес до проведения скрининга либо наличие выраженной клинической симптоматики гепатопатии или нарушения функции почек.

Дизайн

Настоящее исследование представляло собой двойное слепое многоцентровое исследование 3-й фазы, проведенное с декабря 2010 по декабрь 2011 г. (ClinicalTrials.gov ID: NCT01289119). Данные всех пациентов включали в скрининговый период продолжительностью до 2 нед, а затем в 4-недельный период плацебо в режиме одностороннего слепого исследования. Подходящие пациенты были стратифицированы в одну из трех групп лечения, а затем рандомизированы в соотношении 1:1 для получения либо алоглиптина по 25 мг один раз в день, либо подходящего плацебо 1 раз в день. Группы лечения включали: 1-я – монотерапию; 2-я – дополнительную терапию метформинном; и 3-я – дополнительную терапию пиоглитазоном (с метформинном или без него). После завершения вводного периода плацебо пациентов включали в 16-недельный период лечения, в течение которого они получили маскированный исследуемый препарат, а также соблюдали диету и выполняли физические упражнения.

Рандомизацию в группы лечения проводили с применением интерактивной системы голосовой связи или интерактивной системы веб-связи. Пациентам давали указание принимать исследуемый препарат утром до завтрака.

Настоящее исследование проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией, Клиническим руководством правил проведения качественных клинических исследований Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека и принятыми требованиями местных нормативных документов каждого участвующего региона. Все пациенты изучили и подписали формы информированного согласия до введения любого исследуемого препарата.

Конечные точки эффективности и безопасности

Для каждой группы лечения первичной конечной точкой эффективности было изменение уровня HbA_{1c} через 16 нед относительно исходного уровня. Вторичные конечные точки эффективности включали изменение от исходных показателей до 16-й недели лечения уровней глюкозы в плазме натощак (ГПН), частоты развития выраженной гипергликемии (ГПН $\geq 11,1$ ммоль/л) и частоты диагностирования уровней $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ (48 ммоль/моль) и $\leq 7,0\%$ (53 ммоль/моль) на 16-й неделе лечения. Были также проанализированы различия в изменении массы тела от исходного уровня до 16-й недели (или до момента досрочного прекращения участия в исследовании). Кроме того, был проведен анализ первичной конечной точки эффективности по подгруппам пациентов с учетом уровня HbA_{1c} (< 8 или $\geq 8\%$), пола и возраста (< 65 или ≥ 65 лет) в начале исследования. Уровни HbA_{1c} и ГПН измеряли в начале исследования, в течение 1-й недели приема плацебо, в 1-й день (1-й день двойного слепого лечения), а также на 4, 8, 12 и 16-й неделях лечения.

Конечные точки безопасности были следующими: частота нежелательных явлений (НЯ); частота эпизодов гипогликемии; результаты физикального обследования; показатели жизненно важных функций; электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях; клинические лабораторные показатели (общий анализ крови, биохимический анализ крови и анализ мочи). Все НЯ исследователи оценивали по интенсивности и связи с исследуемым препаратом. Легкая или умеренная гипогликемия, как проявляющаяся соответствующей симптоматикой, так и бессимптомная, определялась как уровень глюкозы в плазме $< 3,9$ ммоль/л. Тяжелая гипогликемия определялась как любой гипогликемический эпизод, который требовал помощи другого человека для активного введения углеводов, глюкагона или проведения других реанимационных действий и был связан с документально подтвержденным уровнем глюкозы в плазме $< 3,9$ ммоль/л.

Статистический анализ

Около 480 пациентов должны были быть рандомизированы в соотношении 1:1 для получения алоглиптина или плацебо. В итоге 160 пациентов были рандомизированы на каждый вариант терапии (по 80 в каждую группу). Такой размер выборки обеспечивал по меньшей мере 94% мощности для выявления 0,45% отличия в терапии алоглиптином

25 мг один раз в день и плацебо один раз в день в каждой терапевтической группе, предполагая, что стандартное отклонение 0,8% и двусторонний уровень значимости составил 5%. В конечном счете в группу дополнительной терапии к пиоглитазону (с метформинном или без него) были рандомизированы только 124 пациента. Проспективно этот размер выборки обеспечил 87% мощности для обнаружения различий в лечении алоглиптином или плацебо, описанных выше, со схожим допущением в рассматриваемой терапевтической группе.

Первичный анализ проводили отдельно для каждой терапевтической группы с использованием моделей популяций полного анализа (ППА) и ковариационного анализа (ANCOVA). Для каждого варианта терапии в первичном анализе сравнивали алоглиптин 25 мг один раз в день с плацебо один раз в день, исходя из соответствующих моделей ANCOVA с применением двустороннего уровня значимости 5% без поправки на множественность сравнений. Отсутствующие данные замещались с использованием последнего документированного значения (LOCF). Дополнительный анализ первичной конечной точки эффективности также проводили с использованием моделей основного анализа, указанных выше, и данных выборки пациентов, выполнивших требования протокола (ПАП), включившей данные всех пациентов из ППА, у которых не было зафиксировано серьезных нарушений протокола. Вторичные непрерывные конечные точки анализировали с использованием моделей, аналогичных моделям основного анализа. Переменные значения числа эпизодов гипергликемии анализировали с использованием описательной статистики (частота и процент) по группам лечения для каждого варианта терапии, а сравнение данных групп лечения проводили с использованием регрессионных логистических моделей, аналогичных моделям первичной эффективности. Описательную статистику использовали для обобщения демографических данных о пациентах, количества НЯ, возникших во время лечения и частоты эпизодов гипогликемии, результатов физикального обследования, показателей жизненно важных функций, показаний ЭКГ в 12 отведениях и клинических лабораторных показателей.

Результаты

Распределение участников клинического исследования и их характеристики

Всего скрининг прошли 807 пациентов, 586 из них были включены во вводный период плацебо. После вводного периода 506 пациентов были рандомизированы следующим образом: 185 пациентов в группу монотерапии (92 и 93 в группы алоглиптина и плацебо соответственно), 197 пациентов в группу дополнительной терапии к метформину (99 и 98 в группы алоглиптина и плацебо соответственно) и 124 пациента в группу дополнительной терапии к пиоглитазону (с метформинном или без него) (61 и 63 в группы алоглиптина и плацебо соответственно). В группе терапии пиоглитазоном 24 пациента получали плацебо или алоглиптин без метформина; остальные получали плацебо или алоглиптин с метформинном (рис. 1). В группе монотерапии, дополнительной терапии к метформину и дополнительной

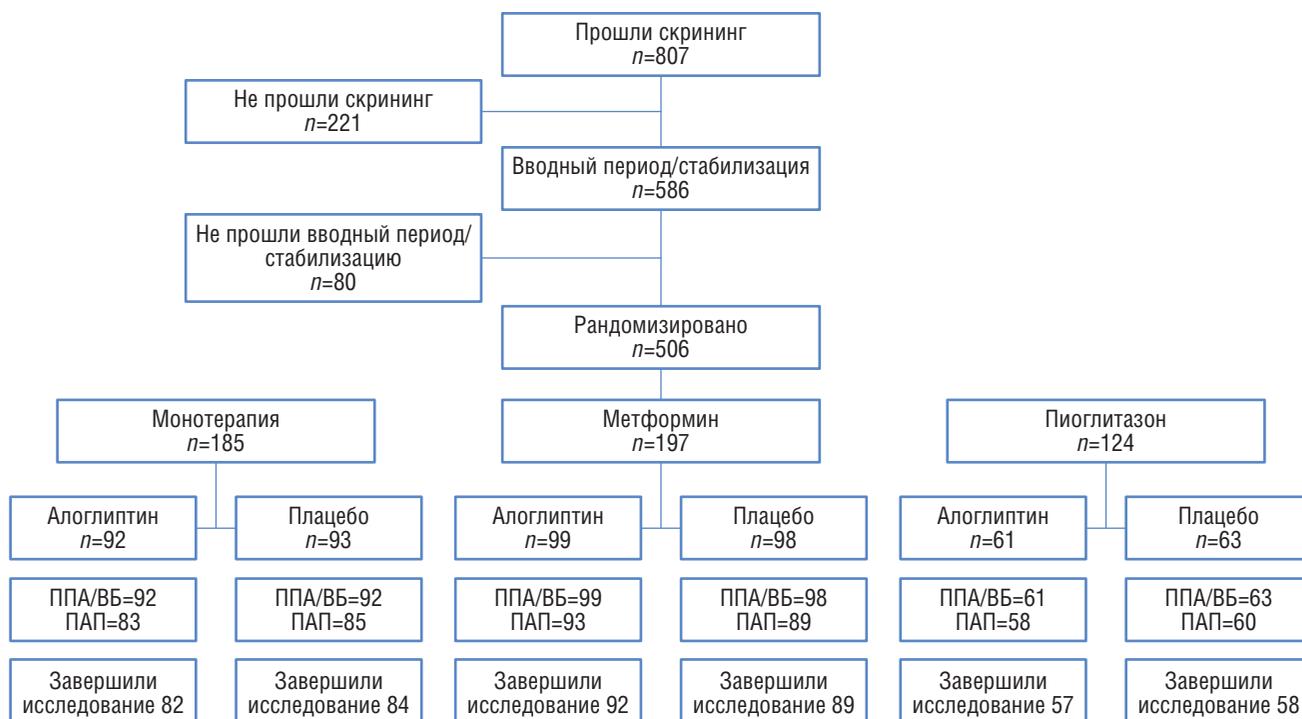


Рис. 1. Распределение пациентов

ППА – популяция полного анализа; ПАП – популяция пациентов, выполнивших требования протокола; ВБ – выборка для оценки безопасности.

терапии к пиоглитазону 18 (9,8%), 15 (7,6%) и 9 (7,3%) пациентов соответственно досрочно прекратили участие в исследовании. Наиболее частыми причинами прекращения участия в исследовании в группе монотерапии, дополнительной терапии к метформину и дополнительной терапии к пиоглитазону были добровольный отказ (6, 7 и 2 пациента соответственно), грубые отклонения от протокола (3 пациента в каждой группе), НЯ (3, 2 и 1 пациент соответственно), неэффективность лечения [определялась как использование мер экстренной помощи при эпизодах гипергликемии (подробности см. в дополнительном материале к этой статье); 1, 2 и 2 пациента соответственно] и потеря данных для последующего наблюдения (3, ни одного и 1 пациент соответственно).

В настоящем исследовании 97% пациентов были из материкового Китая, 2% – из Гонконга, 1% – из Тайваня. В начале исследования не было выявлено никаких значимых различий по возрасту, полу, ИМТ, исходному уровню HbA_{1c} или продолжительности СД2 между данными по алоглиптину и плацебо в трех терапевтических группах (табл. 1). Также не выявлено различий между данными по алоглиптину и плацебо в отношении суточной дозы метформина.

Конечные точки эффективности

Первичной конечной точкой эффективности было изменение уровня HbA_{1c} от исходного значения до 16-й недели в группах монотерапии, дополнительной терапии к метформину и дополнительной терапии к пиоглитазону. Исходные уровни HbA_{1c} и анализ изменения HbA_{1c} от исходного уровня в популяции ППА для группы монотерапии продемонстрированы на рис. 2, А. На 16-й неделе лечение алоглипти-

ном приводило к снижению уровня HbA_{1c} на 0,99%, тогда как плацебо уменьшало уровень HbA_{1c} на 0,42%. Различия в изменениях между двумя группами составили -0,58% [доверительный интервал (ДИ) 95%, -0,78%, -0,37%, $p < 0,001$]. На рис. 2, Б показано изменение уровня HbA_{1c} от исходного значения в группе дополнительной терапии с метформинном.

Лечение алоглиптином в течение 16 нед снижало уровень HbA_{1c} на 0,91%, тогда как плацебо приводило к снижению на 0,22% по сравнению с исходным уровнем. Различия в изменениях между двумя группами составили 0,69% (95% ДИ 0,87%, 0,51%; $p < 0,001$). Анализ изменения уровня HbA_{1c} от исходного значения в группе дополнительной терапии к пиоглитазону показан на рис. 2, В. Алоглиптин приводил к снижению уровня HbA_{1c} на 0,76% по сравнению с 0,25% в группе плацебо. Различия в изменениях между двумя группами составили 0,52% (95% ДИ 0,75 %, 0,28%; $p < 0,001$).

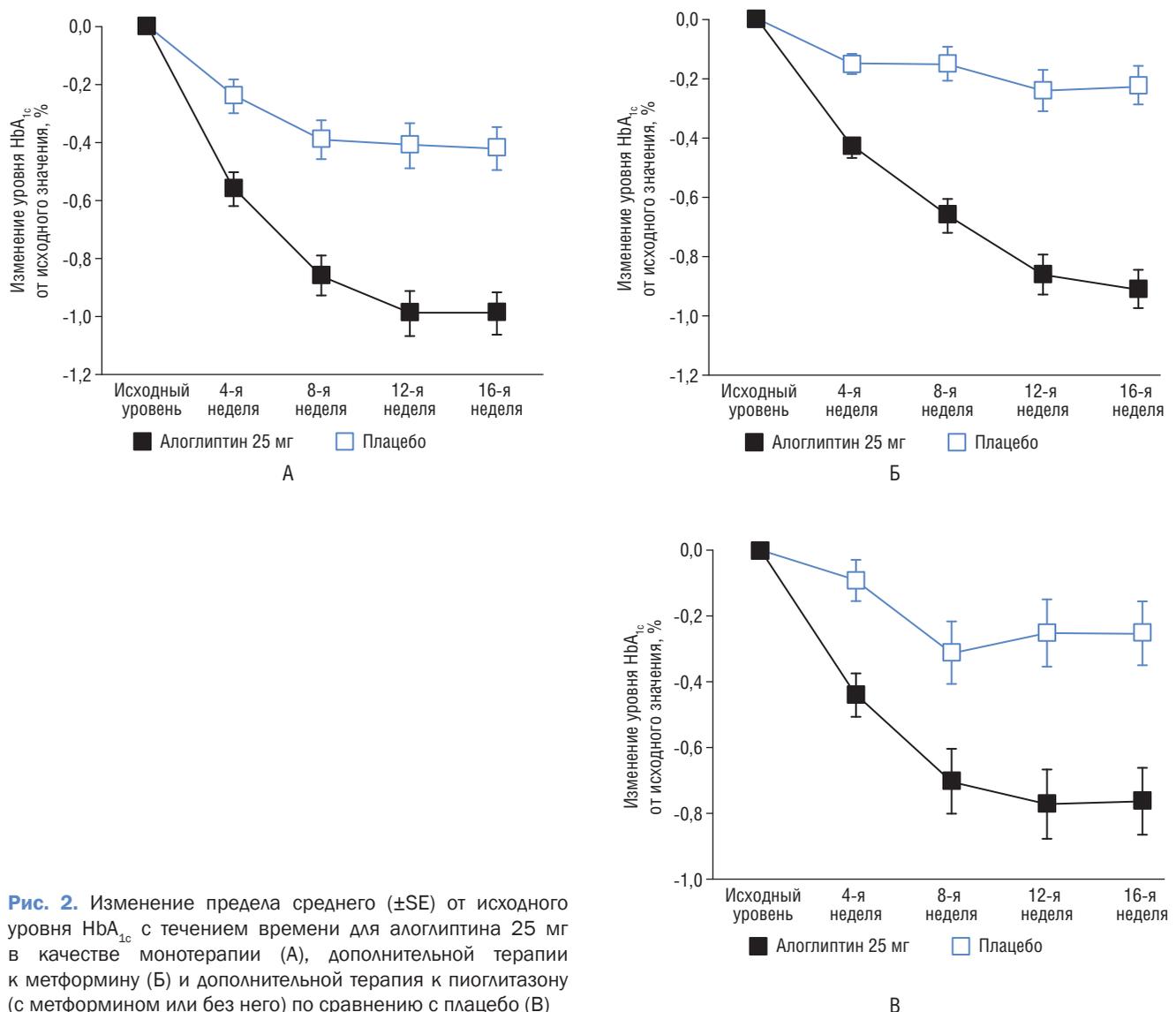
Результаты первичного анализа эффективности в ПАП соответствовали результатам, полученным в ППА (табл. 1). Анализ первичной эффективности также проводили в ППА по подгруппам с учетом исходного уровня HbA_{1c} (<8, ≥8%), пола (мужчины, женщины) и возраста (<65, ≥65 лет). Снижение уровня HbA_{1c} с помощью алоглиптина согласовывалось с исходным уровнем HbA_{1c} , полом и возрастом <65 лет в подгруппах (табл. 2).

На 16-й неделе алоглиптин 25 мг обеспечивал значительно большее снижение уровня ГПН по сравнению с плацебо в группе монотерапии (0,925 ммоль/л, 95% ДИ 1,360, 0,491, $p < 0,001$), дополнительной терапии к метформину (0,728 ммоль/л, 95% ДИ 1,164, 0,291, $p = 0,001$) и дополнительной терапии к пиоглитазону (0,957 ммоль/л, 95% ДИ 1,593, 0,321, $p = 0,004$) (рис. 3). Процент пациентов, достиг-

Таблица 1. Демографические и основные исходные характеристики*

| Показатель | Монотерапия | | Терапия метформином | | Терапия пиоглитазоном | |
|---------------------------------------|-------------------|----------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| | плацебо (n=92) | алоглиптин (n=92) | плацебо (n=98) | алоглиптин (n=99) | плацебо (n=63) | алоглиптин (n=61) |
| Возраст, годы | | | | | | |
| CO | 53,1±8,9 | 51,6±10,4 | 53,2±9,5 | 53,0±9,9 | 51,8±10,4 | 52,6±9,4 |
| Количество, абс. (%) <65 | 81 (87,1) | 80 (87,0) | 86 (87,8) | 85 (85,9) | 56 (88,9) | 52 (85,2) |
| Количество, абс. (%) ≥65 | 12 (12,9) | 12 (13,0) | 12 (12,2) | 14 (14,1) | 7 (11,1) | 9 (14,8) |
| Количество мужчин, абс. (%) | 54 (58,1) | 55 (59,8) | 48 (49,0) | 51 (51,5) | 39 (61,9) | 28 (45,9) |
| ИМТ, кг/м ² | 25,9±3,0 | 25,8±3,1 | 25,5±2,9 | 25,8±3,1 | 26,1±3,0 | 25,3±3,2 |
| Длительность диабета, годы | 2,1±2,8 | 1,9±2,4 | 5,3±3,9 | 5,4±4,3 | 4,9±4,7 | 5,8±5,3 |
| Исходные уровни HbA _{1c} , % | 7,86±0,78 | 8,04±0,92 | 7,96±0,75 | 8,00±0,83 | 7,96±0,82 | 7,94±0,91 |
| Суточная доза метформина, мг | NA | NA | 1484±451 | 1472±417 | 1355±432 (n=50) | 1295±507 (n=50) |
| Суточная доза пиоглитазона, мг | NA | NA | NA | NA | 21,9±11,4 | 20,2±7,2 |
| Страна или регион, абс. (%) | | | | | | |
| Китай | 91 (97,8) | 90 (97,8) | 94 (95,9) | 92 (92,9) | 63 (100,0) | 61 (100,0) |
| Гонконг | 1 (1,1) | 2 (2,2) | 2 (2,0) | 4 (4,0) | 0 | 0 |
| Тайвань | 1 (1,1) | 0 | 2 (2,0) | 3 (3,0) | 0 | 0 |

Примечание. * – данные приведены в виде среднего значения ± среднее квадратическое отклонение (CO) или в виде абс. (%). ИМТ – индекс массы тела; NA – значение отсутствует.



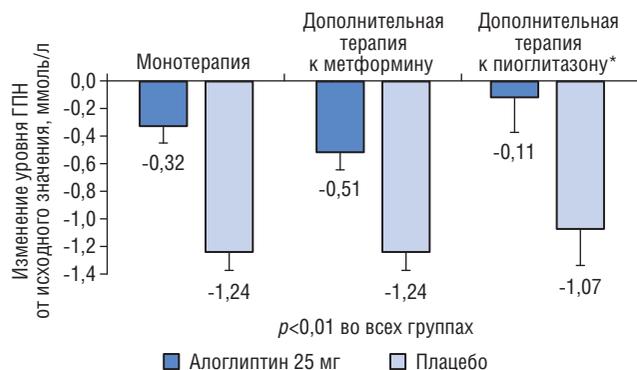


Рис. 3. Изменение предела среднего (\pm SE) от исходного уровня глюкозы в плазме натощак (ГПН) (использование последнего документированного значения вместо недостающих данных) для алоглиптина 25 мг в качестве монотерапии, дополнительной терапии к метформину и дополнительной терапии к пиоглитазону (*с метформинном или без него) по сравнению с плацебо; $p < 0,01$ во всех группах

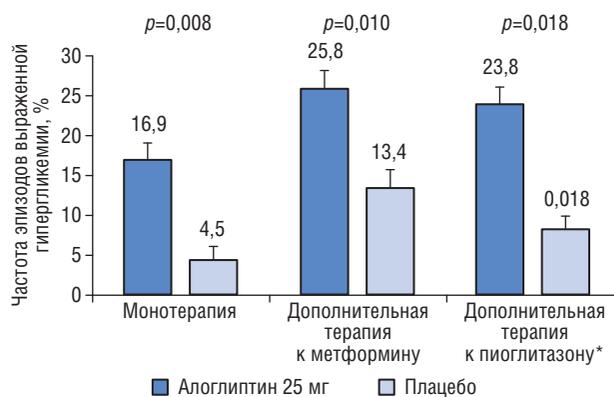


Рис. 4. Частота возникновения эпизодов выраженной гипергликемии (ГПН $\geq 11,1$ ммоль/л) для алоглиптина 25 мг в качестве монотерапии, дополнительной терапии к метформину и дополнительной терапии к пиоглитазону (*с метформинном или без него) по сравнению с плацебо

Таблица 2. Частота клинического ответа на 16-й неделе в популяции полного анализа (использование последнего документированного значения вместо недостающих данных)

| Показатель | Монотерапия | | Метформин | | Пиоглитазон | |
|--------------------------------|-------------------|----------------------|-------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
| | плацебо (n=92) | алоглиптин (n=92) | плацебо (n=98) | алоглиптин (n=99) | плацебо (n=63) | алоглиптин (n=61) |
| HbA _{1c} $\leq 6,5\%$ | 12,2% | 36,7% | 4,1% | 21,4% | 9,5% | 30,0% |
| ОШ (95% ДИ) | 6,44 (2,73, 15,2) | | 7,92 (2,43, 25,9) | | 5,75 (1,82, 18,2) | |
| p | <0,001 | | <0,001 | | 0,003 | |
| HbA _{1c} $\leq 7,0\%$ | 30,0% | 63,3% | 25,8% | 55,1% | 31,7% | 61,7% |
| ОШ (95% ДИ) | 6,77 (3,23, 14,2) | | 4,60 (2,34, 9,04) | | 5,98 (2,23, 16,0) | |
| p | <0,001 | | <0,001 | | <0,001 | |

Примечание. ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов.

ших целевых показателей уровня HbA_{1c} $\leq 6,5$ и $\leq 7,0\%$ на 16-й неделе, в группе алоглиптина был значительно выше, чем в группе плацебо для всех вариантов терапии (табл. 2). Частота эпизодов выраженной гипергликемии в ППА в группах алоглиптина была значительно ниже, чем в группах плацебо для всех вариантов терапии (рис. 4).

Среднее значение массы тела на 8-й и 16-й неделях снижалось и в группах алоглиптина, и в группах плацебо для всех вариантов терапии; однако различия между двумя методами лечения не были статистически значимыми (табл. 3).

Оценка безопасности терапии

В целом алоглиптин и плацебо хорошо переносились во всех группах лечения (табл. 4). Большинство нежелательных явлений, возникших на фоне лечения, (НЯФЛ) были легкой степени тяжести и расценивались исследователями как не связанные с исследуемым препаратом. НЯФЛ, отмеченные у $\geq 3\%$ в любой группе лечения, также показаны в табл. 4. Наиболее частым НЯФЛ была инфекция, выявленная у 19 (7,5%) и 22 (7,5%) пациентов, получавших плацебо или алоглиптин соответственно. Никаких статистически значимых различий между алоглиптином и плацебо в отношении частоты НЯФЛ не наблюдалось.

У 8 пациентов было отмечено 9 серьезных НЯ (СНЯ): у 3 пациентов (1,2%) в группе алоглиптина и 5 пациентов (2,0%) в группе плацебо. 3 СНЯ в группе алоглиптина – холангит, внутрипротоковая папиллома молочной железы и лакунарный инфаркт. 6 СНЯ в группе плацебо составили: острый панкреатит, воспаление подкожной клетчатки, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, протрузия межпозвоночного диска и гипертензия.

Все СНЯ были расценены исследователями как несвязанные с исследуемыми препаратами. У 9 пациентов развились НЯФЛ, которые привели к отмене исследуемого препарата (см. табл. 4). НЯ, которые привели к отмене исследуемого препарата, были следующими: аритмия, отек глаз, астения, дискомфорт в области грудной клетки, отеки на лице, воспаление подкожной клетчатки, нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани, головокружение, одышка и назальная обструкция. Все явления были одиночными, за исключением 2 пациентов в группе алоглиптина, у которых было выявлено головокружение. Во время проведения исследования не зарегистрировано случаев летального исхода, а также госпитализации из-за сердечной недостаточности в обеих группах лечения.

У 4 пациентов в группе алоглиптина (1 в группе монотерапии, 2 в группе дополнительной терапии к метформину и 1 в группе дополнительной терапии к пиоглитазону) по сравнению с 2 в группе плацебо (1 в группе дополнительной терапии к метформину и 1 в группе дополнительной терапии к пиоглитазону) наблюдалась гипогликемия (табл. 4). Все эпизоды расценивались как легкие и умеренные по степени тяжести, не требовали помощи от других людей и не привели к прекращению приема исследуемых препаратов.

Что касается результатов физикального обследования, никаких тенденций и закономерностей выявлено не было, в том числе между терапевтическими группами. Не наблюдалось и клинически значимых изменений в отношении средних значений показателей жизненно важных функций (систолическое и диастолическое артериальное давление, частота дыхания, пульс и температура тела). Также между

терапевтическими группами не зарегистрировано клинически значимых различий в отношении результатов эхокардиографии.

Обсуждение

Данное многоцентровое клиническое исследование продемонстрировало, что на фоне терапии алоглиптином наблюдается более выраженное снижение уровня HbA_{1c} на 16-й неделе, чем на фоне приема плацебо. На эти различия не влияли ни пол, ни исходный уровень HbA_{1c} и они были статистически значимы для пациентов в возрасте <65 лет, но не для пациентов старше 65 лет в группах дополнительной терапии. Причиной этого может быть то, что количество пациентов в возрасте старше 65 лет в каждой группе было намного ниже, чем количество пациентов в возрасте моложе 65 лет. Улучшение уровня ГПН и клинического ответа в груп-

Таблица 3. Изменение массы тела от исходного уровня (использование последнего документированного значения вместо недостающих данных)

| Показатель | Монотерапия | | Метформин | | Пиоглитазон | |
|------------------------------------|----------------------|-------------------|----------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
| | алоглиптин (n=92) | плацебо (n=98) | алоглиптин (n=99) | алоглиптин (n=92) | плацебо (n=98) | алоглиптин (n=99) |
| Среднее исходное значение | 71,16 | 70,79 | 69,42 | 71,66 | 72,44 | 67,42 |
| 8-я неделя терапии | | | | | | |
| Среднее значение по МНК | -1,04 | -0,71 | -0,82 | -0,43 | -0,74 | -0,15 |
| Изменение среднего значения по МНК | | 0,33 | | 0,39 | | 0,59 |
| 95% ДИ | | (-0,26, 0,92) | | (-0,08, 0,86) | | (-0,13, 1,31) |
| 16-я неделя терапии | | | | | | |
| Среднее значение по МНК | -1,55 | -0,89 | -1,06 | -0,76 | -0,68 | -0,10 |
| Изменение среднего значения по МНК | | 0,65 | | 0,30 | | 0,58 |
| 95% ДИ | | (-0,03, 1,34) | | (-0,31, 0,91) | | (-0,34, 1,50) |

Примечание. ДИ – доверительный интервал; МНК – метод наименьших квадратов.

Таблица 4. Краткий отчет по нежелательным явлениям (НЯ)

| Потенциально связанные с проводимым лечением НЯ по системам | Плацебо (n=253) | Алоглиптин (n=252) |
|---|--------------------|-----------------------|
| По классам органов (выборка для анализа безопасности) | | |
| С одним или более НЯ | 99 (39,1) | 92 (36,5) |
| С НЯ, связанными с исследуемой терапией | 22 (8,7) | 23 (9,1) |
| С любыми серьезными НЯ | 6 (2,4) | 3 (1,2) |
| Прекратили исследуемую терапию в связи с НЯ | 5 (2,0) | 4 (1,6) |
| Досрочно завершили участие в исследовании вследствие НЯ, связанных с исследуемым препаратом | 2 (0,8) | 2 (0,8) |
| Летальный исход | 0 | 0 |
| НЯ, отмеченные у ≥3% пациентов в любой группе лечения | | |
| Инфекционные и паразитарные заболевания | 19 (7,5) | 22 (8,7) |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | 13 (5,1) | 8 (3,2) |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | 13 (5,1) | 9 (3,6) |
| Осложнения общего характера и реакции в месте введения | 9 (3,6) | 8 (3,2) |
| Нарушения со стороны нервной системы | 8 (3,2) | 5 (2,0) |
| Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани | 9 (3,6) | 5 (2,0) |
| Обзор гипогликемических явлений | | |
| Всего | 2 (0,8) | 4 (1,6) |
| Легкой или умеренной степени тяжести | 2 (0,8) | 4 (1,6) |
| С симптоматикой | 2 (0,8) | 3 (1,2) |
| Бессимптомные | 0 | 1 (0,4) |
| Тяжелые | 0 | 0 |

Примечание. Данные приведены в виде абс. (%).

пах алоглиптина также было более выражено по сравнению с плацебо. Кроме того, алоглиптин хорошо переносился и не приводил к значительному увеличению частоты НЯ по сравнению с плацебо. Ни одно из НЯ, связанных с показателями биохимического анализа сыворотки крови у пациентов, принимавших алоглиптин, не было расценено как умеренное, тяжелое или серьезное, и ни один пациент не прекратил участие в исследовании из-за НЯ, связанных с показателями биохимического анализа сыворотки крови. Не отмечено никаких значимых изменений в отношении показателей жизненно важных функций и не обнаружено никаких клинически значимых различий по результатам ЭКГ в 12 отведениях. Низкая частота гипогликемии, о которой сообщалось в настоящем исследовании, соответствует данным других исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности лечения алоглиптином [12, 20]. Полученные данные также совпадают с результатами предыдущих исследований, в которых не выявили увеличения частоты гипогликемии после лечения алоглиптином у пожилых людей по сравнению с более молодыми пациентами с СД2 [15] или при добавлении препарата к глибуриду [14], метформину [13], пиоглитазону [16] или инсулину [17]. Снижение массы тела наблюдалось во всех группах лечения, включая плацебо. Это может быть связано с условиями проведения клинического исследования: за пациентами внимательно следили, чтобы они соблюдали диету и выполняли физические упражнения.

Монотерапия алоглиптином у ранее не получавших лечение пациентов с неконтролируемым СД2, несмотря на диету и лечебную физкультуру, в течение 16 нед вызвала значительные и клинически значимые улучшения уровней HbA_{1c} , ГПН и процента пациентов, достигших целевых показателей $HbA_{1c} \leq 6,5$ и $\leq 7,0\%$. Влияние алоглиптина на другие ключевые гликемические показатели в настоящем исследовании не изучалось. Но ранее было показано, что алоглиптин способен оказывать значительно более выраженное влияние (по сравнению с плацебо) на уровень глюкозы в плазме крови после еды, концентрации гликоальбумина и 1,5-ангидроглюцита у пациентов из Японии с СД2 [20].

Добавление алоглиптина к метформину положительно повлияло на уровни HbA_{1c} и ГПН, не повышая риск гипогликемии, НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта или увеличение массы тела, а также частоту нежелательных явлений, обычно связанных с существующими вариантами терапии СД2, такими как инсулин, сульфонилмочевина или тиазолидиндионы. В настоящем исследовании не было выявлено никаких проблем с безопасностью или переносимостью алоглиптина при его назначении в дополнение к метформину. Метформин является препаратом первой линии терапии СД2 [4]. Однако монотерапия метформином не может обеспечить длительный контроль уровня глюкозы, в основном из-за постепенного снижения функционирования β -клеток [30]. Алоглиптин и другие ингибиторы DPP-4 усиливают секрецию поджелудочной железы и уменьшают выработку глюкозы за счет подавляющего действия на секрецию глюкагона поджелудочной железой [8, 9]; таким образом они также могут улучшить функцию β -клеток [10, 11, 31]. У пациентов с ожирением, не страдающих

диабетом, метформин увеличивает концентрацию GLP-1 в крови [32]. Данные, полученные на индуцированных диетой мышках с ожирением и от здоровых людей, указывают на то, что ингибирование DPP-4 может дополнять действие метформина путем ингибирования распада и инактивации GLP-1, тем самым увеличивая концентрацию интактного биологически активного GLP-1 [33]. Необходимо получить дополнительные данные, чтобы определить, достаточно ли терапевтически эффективна комбинированная терапия метформином и ингибиторами DPP-4 для еще большей секреции GLP-1 у пациентов с СД2.

В группе дополнительной терапии к пиоглитазону алоглиптин позволил еще больше снизить уровни HbA_{1c} и ГПН через 16 нед по сравнению с плацебо. Эффективность комбинации алоглиптина и пиоглитазона можно объяснить их комплементарными механизмами действия. В качестве усилителя чувствительности рецепторов к инсулину пиоглитазон повышает инсулинорезистентность и увеличивает усвоение глюкозы в периферических тканях [34]. Хотя у азиатов более низкий ИМТ по сравнению с неазиатами, при равных показателях ИМТ у азиатов выявляется более высокий процент висцерального жира, чем у неазиатов [25, 26]. Поскольку с увеличением процента висцерального жира чувствительность к инсулину снижается [35], резистентность к инсулину у азиатских пациентов может быть более выраженной, чем у неазиатов с таким же ИМТ. Было показано, что кратковременное лечение комбинациями алоглиптина и пиоглитазона или ситаглиптина и пиоглитазона значительно улучшает функцию β -клеток и резистентность пациентов к инсулину – две основных проблемы при СД2 [36, 37]. Таким образом, комбинированные препараты, действие которых направлено на инсулинорезистентность и нарушение секреции инсулина, представляют собой вариант терапии, который также принесет пользу пациентам из Азии. И хотя в предыдущих исследованиях получены данные, что пиоглитазон увеличивает массу тела [38], в настоящем исследовании увеличения массы тела в этой группе пациентов выявлено не было. Возможно, среди пациентов, получавших пиоглитазон в комбинации с метформином, увеличение массы тела, которое могло быть вызвано пиоглитазоном, компенсировалось действием метформина [38, 39].

У данного исследования были ограничения. Пиоглитазон не является терапией первой линии, и количество пациентов, использующих пиоглитазон в качестве монотерапии, относительно невелико. Только 24 пациента в группе пиоглитазона получали плацебо или алоглиптин без метформина. Целевое количество рандомизированных пациентов в группе дополнительной терапии к пиоглитазону было снижено с 160 до 120, что уменьшило статистическую мощность в этой группе. Тем не менее алоглиптин в качестве дополнения к пиоглитазону один раз в сутки приводил к статистически значимому повышению эффективности по сравнению с плацебо, получаемому пациентами в дополнение к пиоглитазону, приводя к значительному снижению уровней HbA_{1c} и ГПН без увеличения частоты НЯ. Кроме того, аналогичные результаты были зарегистрированы и в других клинических исследованиях алоглиптина в группах японских и неазиатских пациентов [16, 18, 19].

В заключение авторы отметили: результаты настоящего исследования показали, что алоглиптин можно рассматривать в качестве варианта первичной монотерапии у пациентов из Азии с неконтролируемым СД2, независимо от соблюдения диеты и выполнения физических упражнений, а также в качестве дополнения к терапии метформином или пиоглитазоном.

- У пациентов из Азии алоглиптин 25 мг один раз в день снижал уровни HbA_{1c} , ГПН и частоту диагностирования выраженной гипергликемии ($ГПН \geq 11,1$ ммоль/л); увеличивал частоту выявления уровней $HbA_{1c} \leq 6,5$ и $\leq 7,0\%$ (по сравнению с группой плацебо) при использовании в качестве монотерапии или в качестве дополнения к терапии метформином либо пиоглитазоном.
- Терапия алоглиптином характеризовалась хорошей переносимостью без каких-либо оснований для тщательного контроля безопасности.

Статистически значимые результаты исследования

Результаты исследования показали, что алоглиптин при сравнении с данными группы плацебо обеспечивает дополнительный уровень эффективности в отношении улучшения ключевых показателей эффективности проводимой терапии (включая уровни HbA_{1c} , ГПН и клинический ответ), не увеличивая при этом количество нежелательных явлений.

Что нового привнесло данное исследование. В настоящей работе представлены важные данные о клиническом профиле алоглиптина у пациентов из Азии.

Благодарности. Данное исследование было проведено при спонсорской поддержке «Такеда Фармасьютикалз Компани» (Пекин, Китай). Спонсор исследования контролировал включение пациентов в исследование и ход проведения

исследования в клинических центрах, а также отвечал за анализ данных. Авторы также благодарят других исследователей за важный вклад: Wei Gu, Zhaoshun Jiang, Mingxiang Lei, Ling Li, Xuefeng Li, Xuejun, Li, Zhengfang Li, Jingdong Liu, Xiaomin Liu, Yu Liu, Zhimin Liu, Xiaofeng Lv, Yongde Peng, Ruifang Bu, Shen Qu, Bingyin Shi, Yongquan Shi, Qinhua Song, Li Yan, Baozhong Zheng, Xiangjin Xu, Yaoming Xue. Редакционную поддержку оказал доктор Meryl Gersh («АльфаБиоКом», Кинг-оф-Пруссия, Пенсильвания, США), а финансовую – «Такеда Фармасьютикалз».

Раскрытие интересов. Ч. Пан консультировал «Takeda», «Merck Sharp & Dohme» (MSD), «Bayer», «Novo Nordisk», «Eli Lilly», «Bristol-Myers Squibb» (BMS) и «Sanofi»; П. Хан консультировал «Takeda»; Я. Йи консультировал «Takeda», MSD, «Bayer», «Novo Nordisk», BMS и «Sanofi»; Ч. Ли консультировал «Takeda», MSD, «Bayer», «Novo Nordisk», «Eli Lilly», BMS, «Sanofi», «Novartis», GSK, «Johnson & Johnson» (J&J) и «Boehringer Ingelheim» (BI); Ю. Лу консультировал «Takeda», MSD, «Bayer», «Novo Nordisk», «Eli Lilly», BMS, «Sanofi», «Novartis», «Roche», GSK, J&J и BI; Й. Янг консультировал «Takeda», MSD, «Bayer», «Novo Nordisk», «Eli Lilly», BMS и «Sanofi»; В. Ли консультировал «Takeda», MSD, «Bayer», «Novo Nordisk», «Eli Lilly» и BMS; Й. Зенг консультировал «Takeda», «Novartis» и BI; и Ю. Чан и А.-Е. Хсиех консультировали «Takeda».

Дополнительная информация. Дополнительную поддерживающую информацию можно найти в онлайн-версии данной статьи на веб-сайте издателя.

Исследование зарегистрировано в базе ClinicalTrials.gov (ID: NCT01289119).

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

Пан Чангю (Pan Changyu) – отделение эндокринологии Многопрофильного госпиталя Китайской народно-освободительной армии, Пекин, Китай
E-mail: panchy301@126.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA*. 2013; 310: 948–59.
2. Lin C.C., Li C.I., Hsiao C.Y., et al. Time trend analysis of the prevalence and incidence of diagnosed type 2 diabetes among adults in Taiwan from 2000 to 2007: a population-based study. *BMC Public Health*. 2013; 13: 318.
3. International Diabetes Federation. Diabetes in Hong Kong – 2015. URL: <http://www.idf.org/membership/wp/hong-kong>. (date of access 25 February 2016)
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes – 2013. *Diabetes Care*. 2013; 36 (Suppl. 1): S11–66.
5. Pan C., Yang W., Jia W., Weng J., et al. Management of Chinese patients with type 2 diabetes, 1998–2006: The Diabcare-China surveys. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25: 39–45.
6. Fung C.S., Wan E.Y., Jiao F., Lam C.L. Five-year change of clinical and complications profile of diabetic patients under primary care: A population-based longitudinal study on 127,977 diabetic patients. *Diabetol Metab Syndr*. 2015; 7: 79.
7. Yu N.C., Su H.Y., Chiou S.T., et al. Trends of ABC control 2006–2011: A National Survey of Diabetes Health Promotion Institutes in Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013; 99: 112–9.
8. Feng J., Zhang Z., Wallace M.B., et al. Discovery of alogliptin: A potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV. *J Med Chem*. 2007; 50: 2297–300.
9. Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006; 368: 1696–705.
10. Neumiller J.J. Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *J Am Pharm Assoc*. 2009; 49 (Suppl 1): S16–29.

11. Seino Y., Fukushima M., Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *J Diabetes Investig.* 2010; 1: 8–23.
12. DeFronzo R.A., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q.; Alogliptin Study Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care.* 2008; 31: 2315–7.
13. Nauck M.A., Ellis G.C., Fleck P.R., Wilson C.A., et al.; Alogliptin Study Group. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract.* 2009; 63: 46–55.
14. Pratley R.E., Kipnes M.S., Fleck P.R., Wilson C., et al.; Alogliptin Study Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11: 167–76.
15. Pratley R.E., McCall T., Fleck P.R., Wilson C.A., et al. Alogliptin use in elderly people: a pooled analysis from Phase 2 and 3 studies. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57: 2011–9.
16. Pratley R.E., Reusch J.E., Fleck P.R., Wilson C.A., et al.; Alogliptin Study Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25: 2361–71.
17. Rosenstock J., Rendell M.S., Gross J.L., Fleck P.R., et al. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11: 1145–52.
18. Rosenstock J., Inzucchi S.E., Seufert J., Fleck P.R., et al. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33: 2406–8.
19. Kaku K., Itayasu T., Hiroi S., Hirayama M., et al. Efficacy and safety of alogliptin added to pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label long-term extension study. *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13: 1028–35.
20. Seino Y., Fujita T., Hiroi S., Hirayama M., et al. Efficacy and safety of alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, dose-ranging comparison with placebo, followed by a long-term extension study. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27: 1781–92.
21. Seino Y., Miyata Y., Hiroi S., Hirayama M., et al. Efficacy and safety of alogliptin added to metformin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14: 927–36.
22. Chan J.C., Malik V., Jia W., et al. Diabetes in Asia: Epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA.* 2009; 301: 2129–40.
23. Ramachandran A., Ma R.C., Snehalatha C. Diabetes in Asia. *Lancet.* 2010; 375: 408–18.
24. Yoon K.H., Lee J.H., Kim J.W., et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet.* 2006; 368: 1681–8.
25. Lear S.A., Humphries K.H., Kohli S., Chockalingam A., et al. Visceral adipose tissue accumulation differs according to ethnic background: results of the Multicultural Community Health Assessment Trial (M-CHAT). *Am J Clin Nutr.* 2007; 86: 353–9.
26. Park Y.W., Allison D.B., Heymsfield S.B., Gallagher D. Larger amounts of visceral adipose tissue in Asian Americans. *Obes Res.* 2001; 9: 381–7.
27. Fukushima M., Suzuki H., Seino Y. Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004; 66 (Suppl. 1): S37–43.
28. Kim Y.I., Choi C.S., Kim S.W., et al. Changes in serum true insulin and C-peptide levels during oral glucose tolerance test in Koreans with glucose intolerance. *J Korean Diabetes Assoc.* 1998; 22: 192–8.
29. Matsumoto K., Miyake S., Yano M., et al. Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in nonobese and obese Japanese subjects. *Diabetes Care.* 1997; 20: 1562–8.
30. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA.* 1999; 281: 2005–12.
31. DeFronzo R.A., Burant C.F., Fleck P., Wilson C., et al. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 1615–22.
32. Mannucci E., Ognibene A., Cremasco F., et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care.* 2001; 24: 489–94.
33. Migoya E.M., Bergeron R., Miller J.L., et al. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors administered in combination with metformin result in an additive increase in the plasma concentration of active GLP-1. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 88: 801–8.
34. Miyazaki Y., Mahankali A., Matsuda M., et al. Improved glycemic control and enhanced insulin sensitivity in type 2 diabetic subjects treated with pioglitazone. *Diabetes Care.* 2001; 24: 710–9.
35. Carey D.G., Jenkins A.B., Campbell L.V., Freund J., et al. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes.* 1996; 45: 633–8.
36. Alba M., Ahren B., Inzucchi S.E., et al. Sitagliptin and pioglitazone provide complementary effects on postprandial glucose and pancreatic islet cell function. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15: 1101–10.
37. Van Raalte D.H., van Genugten R.E., Eliasson B., et al. The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various aspects of beta-cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2014; 170: 565–74.
38. Takeda Pharmaceuticals America. ACTOS® (pioglitazone) Tablets for Oral use. Full Prescribing Information. Deerfield, IL : Takeda Pharmaceuticals America, 2013.
39. Bristol-Myers Squibb. GLUCOPHAGE® (metforminhydrochloride) tablets. Full prescribing information. Princeton, NJ : Bristol-Myers Squibb Co., 2009.

АКТГ-эктопированный синдром



Хайкина М.Б.¹,
Черникова Н.А.²,
Черницкая Е.Р.¹,
Кушнир Н.В.¹,
Сташевская В.Н.¹,
Коклина А.В.²,
Кнышенко О.А.²

¹ ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации», Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

В статье описан клинический случай АКТГ-эктопированного синдрома.

Ключевые слова:

АКТГ-эктопированный синдром, нейроэндокринная опухоль легкого

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7. № 1. С. 93–96.

Статья поступила в редакцию: 01.02.2018. Принята в печать: 15.02.2018.

Case history of ectopic ACTH syndrome

*Khaykina M.B.¹, Chernikova N.A.²,
Chernitskaya E.R.¹, Kushnir N.V.¹,
Stashevskaya V.N.¹, Koklina A.V.²,
Knyshenko O.A.²*

¹ Central Hospital of Civil Aviation, Moscow

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

The article describes the clinical case of ACTH ectopic syndrome.

Keywords:

ectopic ACTH syndrome, neuroendocrine tumour of the lung

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2018; 7 (1): 93–6.

Received: 01.02.2018. Accepted: 15.02.2018.

Сокращения

АГ – артериальная гипертензия
АКТГ – аденокортикотропный гормон
АКТГ-ЭС – АКТГ-эктопированный синдром
КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
СД – сахарный диабет
УЗИ – ультразвуковое исследование

Согласно данным литературы, распространенность гиперкортицизма составляет 0,00004% случаев в общей популяции [1]. В его структуре на долю эндогенного гиперкортицизма приходится 2–9%. АКТГ-зависимые формы составляют 80–85%, из них на долю АКТГ-эктопированного синдрома (АКТГ-ЭС) приходится около 15–20% [2]. Его субстратом служат нейроэндокринные опухоли. В пода-

вляющем большинстве случаев источником эктопической продукции АКТГ являются карциноидные опухоли бронхов (36–44%), овсяно-клеточный рак легких (18–20%), медуллярный рак щитовидной железы (3–7%), феохромоцитомы (9–23%) [3]. Основная проблема АКТГ-ЭС – своевременная установка локализации нейроэндокринной опухоли, которая приводит к развернутой клинической картине

гиперкортицизма. У пациентов быстро развиваются артериальная гипертензия (АГ), остеопороз, ожирение, нарушение углеводного обмена, которые ведут к жизнеугрожающим состояниям даже при размерах опухоли в несколько миллиметров. Именно поэтому своевременная диагностика и лечение гиперкортицизма являются важной и актуальной задачей [4].

Клинический случай

Пациентка Б.Е.Г., 59 лет, в течение 2 лет страдала АГ, терапию не получала, самоконтроль не осуществляла. В апреле 2016 г. после экстракции зуба у женщины зафиксировано повышение артериального давления до 190/100 мм рт.ст., после чего по месту жительства назначена терапия: периндоприл 10 мг, индапамид 2,5 мг, метопролол 50 мг. Антигипертензивная терапия не дала эффекта, пациентка отметила появление отеков, в связи с чем к терапии был добавлен торасемид 10 мг. После начала приема появились слабость, боли в мышцах, тошнота. В дальнейшем – ухудшение состояния в виде нарастания вышеперечисленных жалоб. В конце мая 2016 г. женщина госпитализирована в частную с клинику с гипертоническим кризом. При обследовании выявлены гипокалиемия (2,17 ммоль/л, референсные значения 3,5–5,5 ммоль/л), повышение АКТГ (111 пг/мл, референсные значения 0–46). По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга: подозрение на эндоселлярную микроаденому гипофиза (3×4 мм), по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости и забрюшинного пространства: патологических изменений в области надпочечников не выявлено. С подозрением на болезнь Иценко–Кушинга 03.06.2016 женщина госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации» в связи с жизнеугрожающим уровнем калия. В отделении реанимации и интенсивной терапии: стойкая, длительно не купирующаяся внутривенным введением больших доз калия и верошпирона 400 мг/сут гипокалиемия. К инфузионной терапии калием был добавлен калий хлорид (0,6 г по 2 таблетки 4 раза в день) перорально с последующим прекращением внутривенного введения. На фоне нормализации уровня калия состояние пациентки стабилизировалось, что позволило перевести ее в отделение эндокринологии. При дальнейшем обследовании был подтвержден эндогенный гиперкортицизм: ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона отрицательный (кортизол 1380 нмоль/л). По результатам обсуждения с рентгенологами снимков МРТ головного мозга – данных об аденоме не получено (диффузная неоднородность гипофиза). Проведено МСКТ органов грудной клетки без контраста, в S₈ сегменте нижней доли левого легкого выявлено образование диаметром 7 мм. Для проведения селективного забора крови из нижних каменных синусов со стимуляцией десмопрессинном (окончательная дифференциальная диагностика между болезнью Иценко–Кушинга и АКТГ-ЭС) женщина выписана для дальнейшей госпитализации в отделение нейроэндокринологии Эндокринологического научного центра с диагнозом:

«Основной: АКТГ-зависимый гиперкортицизм.

АКТГ-эктопированный синдром?

Осложнения: гипокалиемия. Стероидный сахарный диабет (СД). АГ (гипертонический криз от 25.05.2016).

Сопутствующие заболевания: экзогенно-конституциональное ожирение I степени. Очаговое образование S₈ левого легкого. Гипертоническая ангиопатия сетчатки. ОУ возрастная макулодистрофия, начальная стадия, сухая форма. Киста синуса левой почки. Хронический калькулезный холецистит. Миома матки, многоузловая форма».

Выписана в состоянии нормокалиемии (4,9 ммоль/л). Также в связи с наличием у пациентки впервые выявленного СД, обусловленного эндогенным гиперкортицизмом, проведен скрининг микрососудистых осложнений СД; данных о наличии диабетической ретинопатии, нефропатии и полинейропатии не получено.

Объективные данные

Рост 164 см. Масса тела 89 кг. Индекс массы тела 33,1 кг/м². Избыточное питание. Телосложение – нормостеническое. Кожа обычной окраски и влажности, множественные петехии и невусы. Подкожная жировая клетчатка распределена преимущественно по абдоминальному типу. Щитовидная железа не увеличена, мягкая, эластичная. Клинически – эутиреоз. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 18 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Артериальное давление 140/90 мм рт.ст. Пульс 78 в минуту. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот увеличен в объеме за счет подкожного жирового слоя, мягкий, безболезненный. Пальпируется край печени у правого реберного края. Пастозность голеней и стоп. Очаговой неврологической симптоматики нет.

Данные лабораторно-инструментальных методов исследования

Гликемический профиль: 6,2–8,0–9,5–8,0 ммоль/л.

Повторное измерение АКТГ в положении лежа – 38 пг/мл.

Малая дексаметазоновая проба – отрицательная, кортизол выше 1380 нмоль/л (проба положительная при уровне кортизола 50 нмоль/л и ниже).

Общий анализ мочи: уд. вес – 1010, белок – нет, лейкоциты – 6–7 в поле зрения, эритроциты – нет, цилиндры – нет.

Электрокардиография: ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 93 в минуту. Электрическая ось сердца горизонтальная. Изменения предсердного компонента (перегрузка предсердий). Изменения миокарда в области перегородки, передней, боковой и нижней стенки левого желудочка вследствие снижения коронарного кровоснабжения, перегрузки полостей сердца, электролитно-метаболических нарушений, экстракардиальных влияний. Признаки перегрузки левого и, возможно, правого желудочка или ротация правого желудочка вперед. Особенности внутрижелудочковой проводимости.

УЗИ щитовидной и паращитовидной желез: диффузно-неоднородные изменения щитовидной железы, гиперплазия левой паращитовидной железы?

УЗИ органов брюшной полости: эхографические признаки гепатомегалии, жировой дистрофии печени, хрониче-

Таблица 1. Клинический анализ крови

| Показатель | Результат | | | Референтное значение |
|---------------------------------------|------------|------------|------------|----------------------|
| | 03.06.2016 | 16.06.2016 | 27.06.2016 | |
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 9,3 | 10,6 | 7,23 | 4,0–9,0 |
| Нейтрофилы, % | 76 | 86 | 81,6 | 48,0–70,0 |
| Лимфоциты, % | 12 | 5,6 | 12,4 | 18,0–41,0 |
| Моноциты, % | 11 | 7,1 | 5,8 | 3,0–11,0 |
| Эозинофилы, % | 0 | 0 | 0,1 | 0,8–5,0 |
| Базофилы, % | 0 | 0 | 0,1 | 0,3–2,5 |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$ | 5,0 | 4,8 | 5,04 | 3,7–4,7 |
| Гемоглобин, г/л | 145 | 141 | 148 | 115–145 |
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 108 | 236 | 160 | 180–350 |
| СОЭ, мм/ч | – | 7 | 14 | <15 |

Таблица 2. Биохимический анализ крови

| Показатель | Результат | Референтное значение |
|---|-----------|----------------------|
| Аланинаминотрансфераза, ед/л | 76,2 | 7–31 |
| Аспартатаминотрансфераза, ед/л | 31,9 | 7–34 |
| Белок общий, г/л | 60,7 | 67–87 |
| Билирубин общий, мкмоль/л | 13,3 | 5,1–17 |
| Глюкоза (плазма), ммоль/л | 6,3 | 3,1–6,1 |
| Железо, мкмоль/л | 22,9 | 9–30,4 |
| Калий, ммоль/л | 2,42 | 3,5–5,3 |
| Кальций иониз., ммоль/л | 1,0 | 1,1–1,4 |
| Креатинин, мкмоль/л | 62 | 60–100 |
| Лipoproteины высокой плотности, ммоль/л | 1,3 | 1,15–2,6 |
| Лipoproteины низкой плотности, ммоль/л | 2,35 | 1,1–3 |
| Натрий, ммоль/л | 132,9 | 136–145 |
| Мочевая кислота (пл), мкмоль/л | 314,8 | 142–339 |
| Мочевина, ммоль/л | 5,0 | 2,8–7,5 |
| Триглицериды, ммоль/л | 2,2 | 0,1–1,7 |
| Фосфор, ммоль/л | 1 | 0,74–1,52 |
| Хлор, ммоль/л | 104 | 98–107 |
| Холестерин общ., ммоль/л | 4,45 | <6,1 |
| Щелочная фосфатаза | 121 | 50–150 |

Таблица 3. Анализ крови на гормоны

| Показатель | При поступлении | Референтное значение |
|------------------------------|-----------------|----------------------|
| АКТГ, пг/мл | 111–38 | 0–46 |
| Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл | 0,78 | 0,4–4,0 |
| Паратгормон, пг/мл | 52,6 | 13,8–99,1 |
| Пролактин, мМЕ/л | 373 | 3,8–23,2 |

ческого калькулезного холецистита; диффузных изменений поджелудочной железы (по типу липоматоза).

УЗИ почек: эхографические признаки диффузных изменений паренхимы обеих почек; удвоение чашечно-лоханочной системы правой почки; киста синуса левой почки.

УЗИ органов малого таза: УЗ-признаки миомы матки с субмукозным расположением одного из узлов, параовариального образования справа.

МРТ малого таза: миома матки, многоузловая форма. Данных за неопластический процесс в полости малого таза не получено.

МРТ головного мозга с контрастированием: данных за аденому гипофиза и иной объемный процесс хиазмально-селлярной локализации не получено. Диффузная неоднородность гипофиза.

МСКТ органов грудной клетки: небольшое очаговое образование (7 мм) нижней доли левого легкого, вероятно, доброкачественное. Данных за образование средостения нет.

В отделении нейроэндокринологии Эндокринологического научного центра по результатам пробы подтвержден АКТГ-ЭС. Проведена МСКТ органов грудной клетки с контрастированием, в S_8 сегменте нижней доли левого легкого выявлено образование диаметром до 1 см, умеренно накапливающее контраст, что свидетельствует о наличии нейроэндокринной опухоли (АКТГ-эктопии). Консультирована фтизиатром: данных за наличие специфического процесса нет. По результатам комплексного обследования данных за наличие объемных образований внелегочной локализации нет. В отделении торакальной хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского проведена резекция нижней доли (сег-

ментэктомия S_{β}) левого легкого. Послеоперационный период протекал без осложнений. При контрольном гормональном исследовании: утренний кортизол 606 нмоль/л и АКТГ 16,6 пг/мл – в пределах референсных значений. Рекомендовано наблюдение эндокринологом в амбулаторном порядке, контрольная МРТ органов грудной клетки через 6 мес.

Заключение

При ведении пациентов с АКТГ-ЭС особенно важны своевременные диагностика и определение локализации опухолевого процесса. В большинстве случаев лечение хирургическое: радикальное удаление первичной опухоли наиболее эффективно. Однако радикальная операция не всегда возможна. В таких случаях в лечении могут использоваться природные аналоги длительно действующего соматостатина,

активирующие рецепторы соматостатина в опухоли. Таким образом, подавляется гормональная активность опухоли, происходит ее регресс, снижается риск метастазирования. В большинстве случаев симптомы заболевания устраняются, рост опухоли стабилизируется. В некоторых случаях удается достичь частичной или полной ремиссии. Изучаются и эффекты химиотерапевтических препаратов: интерферона, ингибитора ангиогенеза, алкилирующих средств. Возможны также лучевая терапия (наружная, таргетная радионуклидная терапия) и вмешательства, уменьшающие объем опухоли (радиочастотная абляция, химиоэмболизация), что позволяет выбрать наиболее подходящий метод лечения. Несмотря на широкий арсенал методов исследования, постановка диагноза АКТГ-эктопированного синдрома сложна. Поэтому изучение вопросов диагностики и лечения данного синдрома представляется чрезвычайно актуальным [5].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хайкина Мария Борисовна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением эндокринологии ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации», Москва

Черникова Наталья Альбертовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

E-mail: nachendoc@yandex.ru

Черницкая Елена Рудольфовна – врач-эндокринолог ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации», Москва

Кушнир Нина Владимировна – врач-эндокринолог ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации», Москва

Сташевская Виктория Николаевна – врач-эндокринолог ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации», Москва

Коклина Анастасия Владимировна – ординатор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

E-mail: nastabkoklina@mail.ru

Кнышенко Ольга Андреевна – ординатор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

E-mail: knishenko.olga@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации. Болезнь Иценко–Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. М., 2014. 19 с.

2. Кухианидзе Е.А. Клинико-лабораторная диагностика различных форм эндогенного гиперкортицизма: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2017; 165 с.

3. Кузнецов Н.С., Латкина Н.В., Добрева Е.А. АКТГ-эктопированный синдром: клиника, диагностика, лечение (обзор литературы) // Эндокринная хир. 2012. Т. 6. № 1. С. 24–36. doi: 10.14341/2306-3513-2012-1-24-36.

4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М., 2007. С. 189–191.

5. Марова Е.И., Кокшагина Н.В., Рожинская Л.Я. АКТГ-продуцирующие нейроэндокринные опухоли грудной клетки // Пробл. эндокринологии. 2010. Т. 56. № 5. С. 8–14. doi: 10.14341/probl20105658-14.

6. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeyev V.V. Endocrinology. Moscow, 2007: 189–191. (in Russian)

7. Marova E.I., Kokshagina N.V., Rozhinskaya L.I. ACTH-producing neuroendocrine chest wall tumours. Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]. 2010; 56 (5): 8–14. doi: 10.14341/probl20105658-14. (in Russian)

REFERENCES

1. Federal clinical guidelines. Icenko-Cushing's disease: clinic, diagnostics, differential diagnostics, treatment methods. Moscow, 2014: 19 p. (in Russian)

2. Kuhianidze E.A. Clinical and laboratory diagnostics of various forms of endogenous hypercorticism: Diss. Saint Petersburg, 2017: 165 p. (in Russian)

3. Kuznetsov N.S., Latkina N.V., Dobрева E.A. Ectopic ACTH syndrome: clinical picture, diagnosis, treatment. Endokrinnaya khirurgiya [Endocrine Surgery]. 2012; 6 (1): 24–36. doi: 10.14341/2306-3513-2012-1-24-36. (in Russian)

4. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeyev V.V. Endocrinology. Moscow, 2007: 189–191. (in Russian)

5. Marova E.I., Kokshagina N.V., Rozhinskaya L.I. ACTH-producing neuroendocrine chest wall tumours. Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]. 2010; 56 (5): 8–14. doi: 10.14341/probl20105658-14. (in Russian)