ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

журнал для непрерывного
медицинского образования врачей

№ 2 (15), 2016

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

№ 2 (15), 2016

Тема номера

Сочетанные патологии

Журнал издается совместно с ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

Главный редактор

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного 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

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

Бондарь Ирина Аркадьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Новосибирская государственная медицинская академия» Минздрава России, член Правления Российской ассоциации эндокринологов

Вербовой Андрей Феликсович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

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

Воробьев Сергей Владиславович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии с курсом детской эндокринологии факультета постдипломного образования ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

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

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

Гринева Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, директор Института эндокринологии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России (Санкт-Петербург)

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

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

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

Демидова Татьяна Юльевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва)

Догадин Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий Эндокринологическим научным центром КГБУЗ «Краевая клиническая больница», главный эндокринолог Министерства здравоохранения 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 МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)

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

Мкртумян Ашот Мусаелович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «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 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Руяткина Людмила Александровна – профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

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

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

Фадеев Валентин Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Эндокринологический научный центр» 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 ГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (Санкт-Петербург)

Шестакова Марина Владимировна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ диабета, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (Москва)

Редакционный совет

Бардымова Татьяна Прокопьевна – профессор (Иркутск)
Гиоргадзе Елена Романовна – профессор (Тбилиси, Грузия)
Кирилюк Михаил Лазаревич – профессор (Киев, Украина)
Куликов Александр Геннадьевич – профессор (Москва)
Мошетова Лариса Константиновна – академик РАН (Москва)
Поддубная Ирина Владимировна – член-корреспондент РАН, профессор (Москва)
Савченко Людмила Михайловна – профессор (Москва)
Тронько Николай Дмитриевич – академик НАМН Украины (Киев, Украина)
Хамнуева Лариса Юрьевна – профессор (Иркутск)
Черныш Павел Павлович – профессор (Ташкент, Узбекистан)
Schernthaner Guntram – professor (Vienna, Austria)
Itamar Raz – professor (Israel)
Chan Juliana C.N. – professor (China)

Ответственный секретарь редакции
Галенина Ирина Владимировна, irinagalenina@yandex.ru

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», 2016.

Издатель
ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4
Телефон: (495) 921-39-07, www.geotar.ru

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

Подписано в печать 23.06.2016.
Тираж 5000 экземпляров.
Формат 60 x 90 $^1/_8$.
Печать офсетная. Печ. л. 14.
Отпечатано в ППП «Типография "Наука"»:
121099, г. Москва, Шубинский пер., д. 6.
Заказ №

СОДЕРЖАНИЕ

4 ОТ РЕДАКЦИИ

5 НОВОСТИ

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

12 *Хабриев Р.У., Маличенко В.С., Маличенко С.Б.*
Анализ организации обеспечения сахароснижающими лекарственными средствами больных сахарным диабетом типа 2 в субъектах Российской Федерации

21 *Драпкина О.М., Гегенава Б.Б., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В.*
Влияние гипотиреоза на сердечно-сосудистую систему

31 *Демидова Т.Ю., Дроздова И.Н., Орлов Ф.А., Потехин Н.П.*
Современные подходы к лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы и осложнения супрессивной терапии левотироксином

38 *Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Стельмах М.В., Дэпюи Т.И.*
Взаимосвязь ожирения и сахарного диабета типа 2 в свете доказательной медицины

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

52 *Аметов А.С., Милованова О.А., Прудникова М.А., Дэпюи Т.И.*
Диабетическая невропатия у пациентов с сахарным диабетом типа 2: роль хронического воспаления

59 *Воробьева И.В.*
Новый способ прогнозирования прогрессирования диабетической ретинопатии при сахарном диабете типа 2 на основе ранней диагностики с анализом морфологии сетчатки

68 *Воробьева И.В., Щербакова Е.В.*
Результаты клинико-морфологических и функциональных изменений у пациентов с препролиферативной диабетической ретинопатией и первичной открытоугольной глаукомой II стадии на фоне лечения ранибизумабом

74 *Халимов Ю.Ш., Зайцев В.А., Матвеев С.Ю.*
Состояние гипофизарно-гонадной системы и сперматогенеза у военнослужащих, принимающих участие в работах по уничтожению химического оружия

80 ТЕЗИСЫ КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ГБОУ ДПО «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ» МИНЗДРАВА РОССИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ» (6 АПРЕЛЯ 2016 г.)

93 КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

105 АНОНСЫ НАУЧНЫХ СОБЫТИЙ

110 ИНФОРМАЦИЯ

111 ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

CONTENT

4 EDITORIAL

5 NEWS

REVIEWS

12 *Khabriev R.U., Malichenko V.S., Malichenko S.B.*
Antidiabetic drug supply organization of patients with type 2 diabetes in statutory subjects of Russian Federation

21 *Drapkina O.M., Gegenava B.B., Morgunova T.B., Fadeev V.V.*
Effect of hypothyroidism on the cardiovascular system

31 *Demidova T.Yu., Drozdova I.N., Orlov Ph.A., Potekhin N.P.*
Modern approaches to the treatment of thyroid cancer and complications of suppressive therapy with levothyroxine

38 *Ametov A.S., Demidova T.Yu., Stelmakh M.V., Depyui T.I.*
The relationship of obesity and type 2 diabetes, in the light of evidence-based medicine

ORIGINAL RESEARCHES

52 *Ametov A.S., Milovanova O.A., Prudnikova M.A., Depyui T.I.*
Diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes: role of chronic inflammation

59 *Vorobyeva I.V.*
A new method for predicting the progression of diabetic retinopathy in diabetes of the second type based on early diagnosis of retinal morphology analysis

68 *Vorobyeva I.V., Shcherbakova E.V.*
Results of clinical, morphological and functional changes in patients with diabetic preproliferative retinopathy and primary open-angle glaucoma stage 2 during ranibizumab treatment

74 *Khalimov Yu.Sh., Zaytsev V.A., Matveev S.Yu.*
Status of the pituitary-gonadal sistem and spermatogenesis in troops, participated in the destruction of chemical weapons

80 ABSTRACTS OF RESEARCH-TO-PRACTICE CONFERENCE FOR YOUNG SCIENTISTS OF THE RUSSIAN MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION "TOPICAL QUESTIONS OF ENDOCRINOLOGY" (APRIL 6, 2016)

93 CLINICAL CASES

105 ANNOUNCEMENTS

110 INFORMATION

111 INFORMATION FOR AUTHORS

Уважаемые коллеги!

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

Редакция журнала «Эндокринология: новости, мнения, обучение» рада приветствовать вас на страницах издания. Мы предлагаем вам материалы по наиболее актуальным проблемам сочетанной патологии в эндокринологии.

На страницах второго номера вы можете прочитать и проанализировать материалы, посвященные:

- сахарному диабету (СД) и первичному гипотиреозу, а также влиянию сочетанной патологии на показатели углеводного и липидного обмена, функцию эндотелия, течение артериальной гипертензии у больных СД, развитие и прогрессирование микро- и макроваскулярных осложнений;
- взаимосвязи ожирения и СД типа 2 в свете доказательной медицины для лучшего понимания патогенеза развития ожирения и изучения методик, направленных на снижение массы тела для профилактики и лечения данной патологии;
- оценке эффективности терапии диабетической невропатии у пациентов с СД типа 2, проводимой с помощью фенофибрата, влияющего на хроническое системное воспаление;
- оценке роли гипотиреоза в развитии таких патологий сердечно-сосудистой системы, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий;
- результатам клинико-морфологических и функциональных изменений у пациентов с препролиферативной диабетической ретинопатией и первичной открытоугольной глаукомой II стадии на фоне лечения ранибизумабом;
- оптимизации ранней диагностики диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека при СД типа 2;
- влиянию комплексного воздействия производственных факторов химически опасных объектов на состояние гипофизарно-гонадной системы и сперматогенеза военнослужащих, принимающих участие в работах по уничтожению химического оружия;
- анализу федеральных и региональных нормативно-правовых актов, территориальных программ государственных гарантий и данных портала госзакупок, касающихся эффективности существующей региональной системы лекарственного обеспечения, в том числе для лечения СД типа 2, в современной экономической ситуации;
- современным подходам к лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы и осложнениям при супрессивной терапии левотироксином.

А также вы можете ознакомиться с тезисами Конференции молодых ученых «Актуальные вопросы эндокринологии» и изучить клинические случаи из практики врачей-эндокринологов.

Надеемся, данный номер будет вам полезен, и рассчитываем на дальнейшее плодотворное сотрудничество.

ВЛИЯНИЕ СВЕРХТИТРОВ ИНСУЛИНА ГЛАРГИНА ПО СРАВНЕНИЮ С ИНСУЛИНОМ ДЕГЛУДЕК/ЛИРАГЛУТИД НА УРОВЕНЬ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА У ПАЦИЕНТОВ С НЕКОНТРОЛИРУЕМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2: V ДВОЙНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ключевые слова:
инсулин, гликированный гемоглобин, неконтролируемый сахарный диабет типа 2
Источник:
Lingvay I., Manghi F.P., Garcia-Hernandez P., Norwood P. et al.
JAMA. 2016; Vol. 315 (9): 898–907.
doi: 10.1001/jama.2016.1252.
PMID: 26934259

Достижение гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД2) остается нерешенной проблемой, даже на фоне проводимой инсулинотерапии.

Цель – установить, является ли фиксированное соотношение инсулин деглюдек/лираглутид не менее эффективным при дальнейшем титровании инсулина гларгина у пациентов с неконтролируемым СД2, которые получали инсулин гларгин и метформин.

Дизайн, установки и участники. Фаза III многонационального, многоцентрового, 26-недельного рандомизированного открытого исследования с целевым лечением, которое проводилось в 75 центрах 10 стран с сентября 2013 г. по ноябрь 2014 г. и в котором приняли участие 557 пациентов с неконтролируемым диабетом на фоне терапии гларгином (20–50 Ед) и метформином (≥1500 мг/сут) с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) от 7 до 10% и индексом массы тела 40 кг/м^2 и ниже, рандомизированные на 2 группы.

Вмешательства. Соотношение деглюдек/лираглутид 1:1 (*n*=278; максимальная доза 50 Ед деглюдека/1,8 мг лираглутида) или гларгин (*n*=279; нет максимальной дозы), с титрованием целевых значений глюкозы 2 раза в неделю от 72 до 90 мг/дл.

Основные исходы и критерии оценки. Первичный исход, который наблюдался при оценке данных, заключался в изменении уровня HbA_{1c} после 26-й недели, при сохранении эффективности в пределах 0,3% (верхняя граница ДИ 95%, <0,3%). Сохранение эффективности действия соотношения деглюдека/лираглутида было достигнуто, вторичные конечные данные были подтверждены статистически: изменения уровня HbA_{1c}, массы тела и частоты подтвержденных эпизодов гипогликемии.

Результаты. Среди 557 рандомизированных пациентов (средний возраст составил 58,8 года, женщин – 49,7%) 92,5% пациентов завершили исследование, получены данные за 26 нед. Базовый уровень HbA_{1c} составил 8,4% в группе деглюдек/лираглутид и 8,2% в группе гларгин. Большее снижение уровня HbA_{1c} отмечалось в группе деглюдек/лираглутид по сравнению с группой гларгин [-1,81% в группе деглюдек/лираглутид по сравнению с -1,13% в группе гларгин; с установленной разницей лечения (ETD) -0,59% (95% ДИ от -0,74% до -0,45%)], что соответствовало критериям эффективности (p<0,001) и было подтверждено статистически (p<0,001). При лечении деглюдеком/лираглутидом отмечалось снижение массы тела по сравнению с набором массы тела в группе гларгин [-1,4 кг в группе деглюдек/лираглутид по сравнению с +1,8 кг в группе гларгин; ETD -3,20 кг (95% ДИ, от -3,77 до -2,64), p<0,001], а также наблюдалось меньшее число подтвержденных эпизодов гипогликемии [частота эпизодов у пациента за год исследования составила 2,23 эпизода в группе деглюдек/лираглутид и 5,05 в группе гларгин, отношение рисков составило 0,43 (95% ДИ от 0,30 до 0,61), p<0,001]. В целом проявление серьезных побочных эффектов в обеих группах было одинаковым, за исключением несерьезных нарушений со стороны желудочно-кишечной системы, которые наблюдались в группе деглюдек/лираглутид (данные побочные явления наблюдались у 79 пациентов в группе деглюдек/лираглутид по сравнению с 18 случаями в группе гларгин).

Выводы и их значение. При назначении пациентам с неконтролируемым СД2, которые ранее получали гларгин и метформин, деглюдека/лираглутида отмечалось эффективное снижение уровня HbA_{1c} по сравнению с группой гларгин, при этом отмечалось вторичное более значительное снижение уровня HbA_{1c} после 26-й недели лечения. Необходимо провести дополнительные исследования для установления продолжительности данного эффекта и его безопасности.

Регистрация исследования: clinicaltrials.gov Номер: NCT01952145.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТФОРМИНА И ПЛАЦЕБО У БЕРЕМЕННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ БЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Ожирение связано с повышенным риском развития осложнений беременности. Исследования, направленные на изучение образа жизни, не дали существенных результатов. Метфор-

Ключевые слова:
беременные, масса тела, ожирение, метформин
Источник:
Syngelaki A., Nicolaides K.H., Balani J., Hyer S. et al. N Engl J Med. 2016; Vol. 374 (5): 434–43. doi: 10.1056/NEJMoa1509819.
PMID: 26840133

мин повышает чувствительность к инсулину, что приводит к меньшему набору массы тела у беременных по сравнению с теми, кто не принимал его.

Методы. В данное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование были включены беременные без сахарного диабета с индексом массы тела (ИМТ: масса тела в кг/рост в м^2) >35, которые принимали метформин в дозировке 3,0 г/д или плацебо (в каждой группе было по 225 женщин), с 12-й по 18-ю неделю беременности до самих родов. Был измерен ИМТ в начале исследования в сроке гестации от 12 до 18 нед. Первичный исход заключался в снижении средней массы плода по Z-шкале на 0,3 SD (что соответствует снижению на 50%). В 10–20% случаев отмечались рождения новорожденных, крупных для своего срока гестации. Вторичные исходы касались набора массы тела матерью во время беременности и случаев развития гестационного диабета и преэклампсии, а также случаев развития осложнений со стороны плода. Рандомизация проводилась с использованием метода компьютерно-сгенерированных случайных чисел. Был проведен анализ в соответствии с принципом целевого лечения.

Результаты. В ходе исследования всего были исключены 50 женщин. В группе метформина остались 202 женщины, а в группе плацебо – 198. Средняя масса тела при рождении по Z-шкале существенно не отличалась в обеих группах [0,05 в группе метформина (интерквартильный размах от -0,71 до 0,92) и 0,17 в группе плацебо (интерквартильный размах от -0,62 до 0,89), p=0,66]. Средние показатели набора массы тела у матерей при беременности в группе метформина был ниже, чем в группе плацебо [4,6 кг (интерквартильный размах от 1,3 до 7,2) по сравнению с 6,3 кг (интерквартильный размах от 2,9 до 9,2), p<0,001], частота эпизодов преэклампсии составила 3,0% по сравнению 11,3%. Отношение шансов 0,24 (95% доверительный интервал от 0,10 до 0,61; p=0,001). Частота развития побочных эффектов была выше в группе метформина. Статистически значимая разница между группами по частоте развития гестационного диабета, частоте рождения новорожденных, крупных к сроку гестации, и частоте развития неблагоприятных исходов для плода не выявлена.

Выводы. У женщин без сахарного диабета с ИМТ >35 кг/м^2 антенатальное введение метформина снижает темпы набора массы тела при беременности, но не темпы набора массы плода.

ОЦЕНКА ВЫСОКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ МЕТОДОМ VerifyNow ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ В ОТВЕТ НА ЛЕЧЕНИЕ: ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ ПЕРЕХОДЕ ОТ КЛОПИДОГРЕЛЯ НА ПРАСУГРЕЛЬ

Ключевые слова:
сахарный диабет, VerifyNow, острый коронарный синдром, реактивность тромбоцитов, прасугрель
Источник:
Cubero Gomez J.M., Acosta Martinez J., Mendias Benitez C., Diaz De La Llera L.S. et al. Acta Cardiol. 2015; Vol. 70 (6): 728–34. doi: 10.1001/jama.2016.1252
PMID: 26717223

У пациентов с острым коронарным синдромом на фоне сахарного диабета (СД) при проведении чрескожных коронарных вмешательств часто отмечалась высокая реактивность тромбоцитов при введении клопидогреля. Авторы предположили, что пациентам с СД, перенесшим чрескожные коронарные вмешательства, с проявлениями повышенной реактивности тромбоцитов после стандартного лечения клопидогрелем, необходимо ввести 60 мг прасугреля в нагрузочной дозе, что превосходит стандартное лечение клопидогрелем, для оптимального ингибирования P2Y12 в течение первых 24–36 ч после ангиопластики.

Методы. VERDI – проспективное, рандомизированное одноцентровое слепое исследование с параллельными группами (NCT01684813). Была установлена следующая закономерность: у пациентов с острым коронарным синдромом без элевации сегмента *ST* на фоне СД при проведении чрескожных коронарных вмешательств и введении клопидогреля немедленно отмечалась повышенная реактивность тромбоцитов до проведения ангиопластики методом VerifyNow, была оценена единица реактивности P2Y12 (PRU). При скрининге 63 пациентов у 50 (79,4%) из них отмечена высокая реактивность тромбоцитов (PRU ≥208), которые были разделены на группы: одна группа получала прасугрель в дозе 60 мг (n=25), а другая – клопидогрел в стандартной дозировке (n=25). Функцию тромбоцитов оценивали каждые 24 ч после проведения ангиопластики.

Результаты. При введении прасугреля было достигнуто более существенное ингибирование тромбоцитов, чем при введении клопидогреля в первые 24 ч после проведения ангиопластики [среднее значение (интерквартильный размах), 38 [9–72] по сравнению с 285 [240–337] соответственно; p<0,001]. Частота невысокой реактивности тромбоцитов (PRU<208) в первые 24 ч после проведения ангиопластики (начальная точка отсчета) была выше в группе прасугреля; у 25 (100%) пациентов из группы прасугреля достигнут оптимальный антиагрегационный эф-

фект по сравнению с 4 (16%) пациентами из группы клопидогреля (p<0,001). Случаев острого кровотечения в обеих группах не выявлено.

Выводы. У пациентов с острым коронарным синдромом на фоне СД типа 2 и высокой реактивностью тромбоцитов замена клопидогреля прасугрелем, дозировка которого превышала стандартную дозировку клопидогреля, при проведении чрескожных коронарных вмешательств был достигнут оптимальный антиагрегационный эффект в первые 24 ч после проведения ангиопластики.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВРОЖДЕННОМ ГИПОТИРЕОЗЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

Врожденный гипотиреоз центрального генеза (ВГЦг) может быть изолированным или, наиболее часто, в комбинации с проявлениями недостаточности гормонов гипофиза с или без сопутствующих экстрагипофизарных отклонений. Хотя это заболевание считается редким, его распространенность оказалась выше, чем предполагалось ранее, частота в Нидерландах составила 1:16 000 новорожденных. При ВГЦг не отмечается повышение ТТГ, что затрудняет его диагностику на ранних стадиях заболевания, так как скрининговые программы ВГ проводятся на основе определения уровня ТТГ, и это приводит к поздней постановке диагноза с последующей задержкой развития нервной системы, так как было упущено время для лечения неонатального гипотиреоза. Помимо этого отмечается недостаточность гормонов роста или АКТГ, что повышает риск развития такого состояния, как гипогликемия. В ряде случаев можно установить генетическую обусловленность данной патологии, что связано с мутацией генов, контролирующих выработку ТТГ по биосинтетическим путям (TSHB, TRHR, IGSF1) при изолированной недостаточности ТТГ, ранней (HESX1, LHX3, LHX4, SOX3, OTX2) или поздней (PROP1, POU1F1) транскрипцией факторов гипофиза в сочетании с недостаточностью гормонов. Поскольку ТТГ не является показателем эутиреоза, сложно определить адекватность проводимого лечения, что обусловлено нехваткой альтернативных биомаркеров. В данном обзоре представлены сведения о нормальной физиологии развития гипофиза и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, а также известные генетические причины развития изолированной формы центрального гипотиреоза и комбинированной формы недостаточности гормонов гипофиза, связанных с дефицитом ТТГ.

Ключевые слова:
центральный гипотиреоз, врожденный гипотиреоз, гипопитуитаризм, тиролиберин
Источник:
Schoenmakers N., Alatzoglou K.S., Chatterjee V.K., Dattani M.T.
J Endocrinol. 2015; Vol. 227 (3): R51–71. doi: 10.1530/JOE-15-0341. Epub 2015 Sep 28.
PMID: 26416826

СВЯЗЬ МЕЖДУ ПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ И ПРЕДДИАБЕТОМ У 383 442 ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ТАЙСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В ВОЗРАСТЕ 15 ЛЕТ И СТАРШЕ В УБОН РАТЧАТХАНИ: АНАЛИТИЧЕСКОЕ МЕЖГРУППОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Употребление алкоголя повышает риск развития сахарного диабета. Однако исследования по изучению влияния алкоголя как фактора риска развития преддиабета в азиатских популяциях ранее не проводили.

Материал и методы. Цель данного межгруппового аналитического исследования заключалась в выявлении корреляции между употреблением алкоголя и развитием преддиабета. В ходе исследования использовались данные 383 442 мужчин и женщин из Убон Ратчатхани, собранные в 2007 г. Предварительно диабет регистрировался при уровне глюкозы натощак в крови >100–125 мг%. Сведения об употреблении алкоголя были получены методом анкетирования, что послужило основой для рандомизации на 6 групп: никогда не употребляют, изредка, 1–2 раза в месяц, 1–2 раза в неделю, 3–4 раза в неделю и каждый день. Методом многофакторной логистической регрессии была проведена оценка взаимосвязи между уровнем потребления алкоголя и вероятностью развития преддиабета.

Результаты. Преддиабет был выявлен в 10,5% случаев (у 11,2 и 9,7% у мужчин и женщин соответственно). После поправки на другие факторы риска установлена дозозависимая взаимосвязь между потреблением алкоголя и развитием преддиабета (скорректированное отношение шансов [ОШ(adj) 1,80, 95% ДИ 1,53–2,11, p<0,001 и 1,47, 95% ДИ 1,28–1,68, p<0,001] в группах, где участники пили каждый день и 3–4 раза в неделю (по сравнению с теми, кто не употреблял алкоголь). У тех, кто пил 1–2 раза в месяц, риск развития преддиабета снижался [ОШ(adj) = 0,89, 95% ДИ 0,82–0,97, p=0,006]. Аналогичные результаты наблюдались в группе мужчин.

Ключевые слова:
предиабет, фактор развития преддиабета, потребление алкоголя
Источник:
Suebsamran P., Choenchoopon H., Rojanasaksothorn S., Loiha S., Chamnan P.
J Med Assoc Thai. 2016; Vol. 99, Suppl 1: S35–42.
PMID: 26817237

У женщин, принимавших алкоголь изредка, отмечалось значительное снижение риска развития преддиабета по сравнению с непьющими женщинами [ОШ(adj) 0,95, 95% ДИ 0,91–0,99, *p*=0,039].

Выводы. Потребление алкоголя независимо коррелирует с риском развития преддиабета. Возможен дозозависимый эффект. При незначительном и умеренном потреблении алкоголя отмечается снижение риска развития преддиабета.

ОСЛОЖНЕННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ТИПА 2 И ХАРАКТЕРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МИКРОБИОТЕ КИШЕЧНИКА ЧЕЛОВЕКА, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПРИЕМОМ МЕТФОРМИНА

Ключевые слова:
сахарный диабет типа 2, микробиота, микрофлора кишечника
Источник:
Forslund K., Hildebrand F., Nielsen T., Falony G. et al. Nature. 2015; Vol. 528 (7581): 262–6. doi: 10.1038/nature15766. Epub 2015 Dec 2.
PMID: 26633628

В последнее время в различных исследованиях представлены сведения о взаимосвязи между распространенными хроническими заболеваниями человека и изменениями состава микробиома и функции кишечника. В большинстве таких исследованиях контроля проводимых схем лечения не было, следовательно, на результаты могли повлиять прием различных лекарственных препаратов, которые воздействовали на микробиоту и тем самым скрыли микробные причины, защитные факторы или диагностически значимые показатели. В данном исследовании изучалось влияние лекарственных препаратов на микробиом кишечника человека при сахарном диабете типа 2 (СД2). В 2 предыдущих исследованиях, в которых определяли количественный метагеном кишечника у пациентов с СД2 и которые не были стратифицированы по лечению, получены противоречащие результаты касательно микробного дисбиоза кишечника. В данном исследовании представлены результаты анализа 784 доступных метагеномов кишечника человека, как прием антидиабетических лекарственных препаратов повлиял на полученные сведения, в частности влияние метформина как наиболее широко используемого противодиабетического препарата. Проводилось определение микробного медиатора терапевтического действия метформина как короткоцепочечных жирных кислот, а также потенциальных микробиота-опосредованных механизмов, являющихся побочным эффектом со стороны желудочно-кишечного тракта в виде относительного увеличения численности видов *Escherichia*. При контроле лечения метформином получено, что общим признаком изменения в микробиоме человека с СД2 было снижение бутиратпродуцирующих таксонов. Это, в свою очередь, приводит к функциональным изменениям микробиома, в частности уменьшает метформининдуцированные процессы. В целом, данное исследование подчеркивает необходимость в изучении специфических изменений в микрофлоре кишечника при определенных заболеваниях с учетом проводимой терапии.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПОЛОВЫМ ГОРМОН-СВЯЗЫВАЮЩИМ ГЛОБУЛИНОМ И СВОБОДНЫМ ТЕСТОСТЕРОНОМ С ПОКАЗАТЕЛЕМ СМЕРТНОСТИ МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Ключевые слова:
мужчины, гормон-связывающий глобулин, свободный тестостерон, сахарный диабет, смертность
Источник:
Tint A.N., Hoermann R., Wong H., Ekinci E.I. et al. Eur J Endocrinol. 2016; Vol. 174 (1): 59–68. doi: 10.1530/EJE-15-0672. Epub 2015 Oct 19.
PMID: 26483395

Цель. Установлена взаимосвязь между низким уровнем циркулирующего тестостерона с повышением смертности у мужчин. Авторы исследования предположили, что прогностическая роль тестостерона у мужчин с сахарным диабетом типа 2 (СД2) зависит от глобулина, связывающего половой гормон (ГСПГ).

Дизайн. Данное проспективное когортное исследование было проведено на базе исследовательского центра III уровня.

Методы. В общей сложности в исследовании принял участие 531 мужчина с СД2. Все они поступили в клинику диабета в 2004–2005 гг., и их данные были проспективно изучены вплоть до смерти пациента или до 31 июля 2014 г. Был проанализирован уровень выживаемости. Основным параметром исходов были все причины смертности.

Результаты. Средняя продолжительность обследования (S.D.) 1 пациента составила 7,6 года (2,6) [175 (33%) мужчин умерли]. В ходе проведения пропорциального случайного анализа моделей методом Кокса при расчетах с более высокими значениями ГСПГ [отношение рисков (ОР) 1,012 (95% ДИ 1,002–1,022), *p*=0,02] и более низкими значениями свободного тестостерона (СТ) [ОР 0,995 (95% ДИ 0,993–0,998), *p*=0,001]. Было установлено, что факторы риска по всем причинам смертности не зависели от возраста, ИМТ, наличия макро- и микрососудистых заболеваний, продолжительности СД2, уровня гемоглобина, функции почек, приема инсулина, С-реактивного

протеина и гомеостатической модели инсулинорезистентности. Напротив, отмечается снижения обратной корреляционной связи с общим уровнем тестостерона (ОТ) и смертности после коррекции (p=0,11). Сохраняется взаимосвязь с ГСПГ и смертностью как при замещении, так и при добавлении ОТ в многофакторных моделях. В полностью скорректированной модели увеличение ГСПГ на 17,3 нмоль/л (1 S.D.) приводит к повышению смертности на 22%, уменьшение СТ на 81 пмоль/л (1 S.D.) повышает смертность на 45%.

Выводы. Определение взаимосвязи между смертностью у мужчин с СД2 и показателем ГСПГ ранее никто углубленно не изучал. Неизвестно, влияет ли ГСПГ на пути регуляции уровня тестостерона, обладает внутренней биологической ролью либо является маркером плохого состояния здоровья. Требуется проведение дополнительных исследований.

ДИЕТА ВЗРОСЛЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1 И 2: ПРОВЕРКА ДИЕТИЧЕСКИХ ОПРОСНИКОВ 2 FFQ ПО СРАВНЕНИЮ С 3-ДНЕВНЫМ ДНЕВНИКОМ ПИТАНИЯ ПО ВЕСУ ПРОДУКТОВ И 24-ЧАСОВЫМ КОНТРОЛЕМ ОБЩЕГО АНАЛИЗА МОЧИ

Цель исследования – определить наличие корреляции между DQES FFQ B2 3-дневным дневником питания по весу продуктов (ДПВП), 24-часовым контролем общего анализа мочи у взрослых с сахарным диабетом типа 1 и 2. DQES FFQ B2 и 3-дневным ДПВП опросы проводились в целях определения количества продуктов питания и питательных веществ, потребляемых пациентами. Суть 24-часового контроля общего анализа мочи – определить уровень экскреции Na^+ и K^+. Исследователи отобрали 67 взрослых участников с сахарным диабетом типа 1 и 2. Потребление питательных веществ по результатам FFQ находилось в пределах 20% от уровня потребления, по данным ДПВП, для большинства питательных веществ. В 95% случаев были выявлены существенные различия между двумя методами на индивидуальном уровне. Выявленная корреляция варьировала от слабой до умеренной в отношении потребления питательных веществ, зарегистрированного согласно данным двух методов, и от умеренной до высокой в отношении приема пищи. Квинтильный анализ показал, что для большинства продуктов и питательных веществ >60% участников были проранжированы в пределах 1 квинтиля согласно классификации ДПВП. При измерении значений K было выявлено незначительное умеренное соответствие между двумя методами. Потребление Na было ниже, по данным FFQ, на 25%, а потребление K было выше на 5% по сравнению с результатами 24-часового контроля общего анализа мочи. У взрослых с сахарным диабетом типа 1 и 2 целесообразно использовать метод DQES B2 FFQ для определения количества потребления продуктов питания и питательных веществ.

Ключевые слова:
DQES v2 диетические опросники для эпидемиологических исследований, 2-я версия; сахарный диабет, диета, FFQ, проверка, дневник питания по весу продуктов
Источник:
Petersen K.S., Smith J.M., Clifton P.M., Keogh J.B.
Br J Nutr. 2015; Vol. 114 (12): 2056–63.
doi: 10.1017/S0007114515003748.
Epub 2015 Oct 1.
PMID: 26423654

УРОВЕНЬ КОРРЕЛЯЦИИ МАССЫ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ И ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 ЗАВИСИТ ОТ ПОЛА РЕБЕНКА

Низкая масса тела при рождении повышает риск развития сахарного диабета типа 2 (СД2). Однако корреляция вероятности развития данной патологии с крупной массой плода при рождении остается неопределенной. Также не проводилось исследований в отношении корреляции с полом ребенка. В данном исследовании изучали связь между развитием СД2 с полом и массой тела ребенка. В исследование вошли данные когорты из 113 801 мужчин и 109 298 женщин, родившихся с 1936 по 1983 г. (данные получены от Копенгагенской школы здоровья Дании). Наблюдение велось на протяжении 5,6 млн человеко-лет, в течение которых у 7750 мужчин и 4736 женщин был диагностирован СД2 в зрелом возрасте (30 лет и старше), по данным государственных регистров. Контрольную группу составили дети с массой тела при рождении от 3,251 до 3,750 кг с учетом пола, с массой тела при рождении от 2,000 до 2,750 кг в группах детей женского пола и от 4,751 до 5,500 кг [отношение рисков (ОР) развития СД2 1,46 (95% ДИ 1,34–1,59) и 1,56 (1,20–2,04) соответственно]. Тогда как в таких же группах лиц мужского пола ОР было 1,20 (1,12–1,30) и 0,93 (0,76–1,15). Таким образом, отмечается более высокий риск развития СД2 у лиц женского пола как в группе с низкой массой тела при рождении, так и с высокой по сравнению с лицами мужского пола (p=0,001). В заключение можно

Ключевые слова:
масса тела при рождении, сахарный диабет типа 2, пол ребенка
Источник:
Zimmermann E., Gamborg M., Sorensen T.I., Baker J.L.
Diabetes. 2015; Vol. 64 (12): 4220–5.
doi: 10.2337/db15-0494.
Epub 2015 Aug 7.
PMID: 26253610

сделать вывод, что связь массы тела при рождении с развитием СД2 выше у лиц женского пола, а не у мужского. В дальнейшем изучение причинно-следственных факторов, связанных с полом, может объяснить раннее начало СД2.

МИССЕНС-ВАРИАНТ ABCC8 *R1420H* У АМЕРИКАНСКИХ ИНДЕЙЦЕВ ЮГО-ЗАПАДА: СВЯЗЬ С ВЫСОКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПЛОДА ПРИ РОЖДЕНИИ И УВЕЛИЧЕНИЕМ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 ВДВОЕ

Ключевые слова:
R1420H, масса тела плода, сахарный диабет типа 2, гиперинсулинемические гипогликемии
Источник:
Baier L.J., Muller Y.L., Remedi M.S., Traurig M. et al.
Diabetes. 2015; Vol. 64 (12): 4322–32.
doi: 10.2337/db15-0459.
Epub 2015 Aug 5.
PMID: 26246406

Миссенс-варианты KCNJ11 и ABCC8, кодирующие KIR6.2- и SUR1-субъединицы β-клеток КАТП-канала, были ранее связаны с развитием сахарного диабета типа 2 (СД2), диабета новорожденных, а также гиперинсулинемическими гипогликемиями у новорожденных (ГИГГМ). У людей, живущих в индейской общине реки Хила, были проанализированы миссенс-варианты и общие некодирующие варианты генов для определения того, влияют ли изменения в этих генах на уровень риска развития СД2 или увеличение массы тела при рождении как следствие гиперинсулинемии плода у индейцев Пима. А *R1420H*-вариант в SUR1 (ABCC8) был выявлен у 3,3% населения (*n*=7710). У носителей гена *R1420H* отмечались более высокие значения средней массы тела и увеличение риска развития СД2 вдвое с более ранним (на 7 лет) началом, несмотря на худощавость, по сравнению с теми, у кого этот ген отсутствовал. 1 человек был гомозиготен по гену *R1420H*; при ретроспективном анализе его медицинской документации установлены ГИГГМ, а диагноз СД был подтвержден в возрасте 3,5 года. *In vitro* было установлено, что при замене *R1420H* снижается активность КАТП-канала. Определение потери данной функции ABCC8 у носителей гена с частотой 3,3% влияет на клиническое лечение, так как гомозиготное наследование и потенциальное развитие ГИГГМ предполагаются у $^1/_3$ из 600 новорожденных американского индейского населения.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ ДЕКСАМЕТАЗОНА В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ ПОСЛЕ ТИРЕОИДЭКТОМИИ (tPONV Study): РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ключевые слова:
тиреоидэктомия, послеоперационный период, дексаметазон
Источник:
Tarantino I., Warschkow R., Beutner U., Kolb W. et al.
Ann Surg. 2015; Vol. 262 (6): 934–40.
doi: 10.1097/SLA.0000000000001112.
PMID: 25563879

Цель – установить, снижает ли введение дексаметазона перед проведением тиреоидэктомии частоту развития тошноты и рвоты в послеоперационном периоде (ПОТР) в рандомизированном контролируемом исследовании.

ПОТР – это острая проблема, которая часто возникает у пациентов после тиреоидэктомии. Изучены различные профилактические меры; однако многие из этих исследований были подвергнуты критике за избирательность в отношении параметров включения (например, опиоиды, выбор пола ребенка) или даже были отозваны.

Методы. Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование на базе одного института, которое проводилось с 1 января 2011 г. по 30 мая 2013 г. Пациенты, которым провели тиреоидэктомию в связи с доброкачественным заболеванием, была разделены на 2 группы. Одна группа получала однократно дексаметазон в дозировке 8 мг в предоперационном периоде, а другая – плацебо. Пациенты и медицинский персонал не знали, кто какой препарат получал. При первичном исходе оценивали частоту развития ПОТР через 4, 8, 16, 24, 32 и 48 ч после оперативного вмешательства. Для снижения частоты данного показателя на 50% необходимо было включить в данное исследование около 152 пациентов.

Результаты. ПОТР развилась у 65 из 152 пациентов [43%; 95% доверительный интервал (ДИ) 35–51]. В результате анализа целевого лечения ПОТР наблюдалась у 22 из 76 (29%; 95% ДИ 20–40) в группе дексаметазона и у 43 из 76 пациентов (57%; 95% ДИ 45–67) в контрольной группе (p=0,001; отношение шансов = 0,31; 95% ДИ 0,16–0,61; абсолютное снижение риска=28%; 95% ДИ 12–42). Число случаев, при которых потребовалось медикаментозное лечение, составило 4. В ходе данного исследования не наблюдалось серьезных побочных эффектов в связи с приемом дексаметазона.

Выводы. Однократное введение дексаметазона в предоперационном периоде является эффективным, безопасным и экономически выгодным методом снижения частоты развития ПОТР после тиреоидэктомии.

5-ЛЕТНЯЯ ПРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕВОЧЕК С ЛЕГКОЙ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ГИПОТИРЕОЗА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Цель – оценить функцию щитовидной железы в течение 5 лет у 127 девочек с легкой субклинической формой (ТТГ 5–10 мЕ/л) гипотиреоза (СГТ) различной этиологии.

Пациенты. Популяция пациенток была разделена на 2 группы по возрастам. В первую группу вошли 42 девочки с идиопатической ТТГ (группа А), во вторую – 85 девочек с тиреоидитом Хашимото-ассоциированной СГТ (группа В). Группа В в свою очередь была подразделена на 3 подгруппы в зависимости от того, каким был СГТ: изолированным или связанным с синдромом Шерешевского–Тернера или с синдромом Дауна.

Результаты. В конце данного исследования показатели эутиреоза были выше в группе А (61,9% по сравнению с 10,6%), при этом в группе В доля пациентов, у которых сохранились признаки СГТ, была выше (55,3% по сравнению с 26,2%) и клинические проявления гипотиреоза (30,6% по сравнению с 11,9%) или состояния, требующие назначения левотироксина (63,5% по сравнению с 23,8%), наблюдались чаще. В подгруппах девочек с синдромом Шерешевского–Тернера и с синдромом Дауна риск персистирования СГТ или переход в клиническую форму гипотиреоза был выше по сравнению с изолированной группой.

Выводы. Долгосрочный прогноз легкой и идиопатической формы ГТ часто является доброкачественным, хотя $^1/_4$ пациентов требуется назначение левотироксина, при этом прогноз отличается в зависимости от того, каким является заболевание: изолированным или ТХ-ассоциированным. Наличие синдрома Шерешевского–Тернера или синдрома Дауна отрицательно влияет на исход ТХ-ассоциированной СГТ.

Ключевые слова:
функция щитовидной железы у девочек, гипотиреоз
Источник:
Wasniewska M., Aversa T., Salerno M., Corrias A. et al.
Eur J Endocrinol. 2015; Vol. 173 (6): 801–8.
doi: 10.1530/EJE-15-0484.
Epub 2015 Sep 15.
PMID: 26374873

КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ОКСИДАТИВНЫМ СТРЕССОМ И АУТОИММУННОЙ СИСТЕМОЙ ПРИ ТИРЕОИДИТЕ ХАШИМОТО

Цель данного исследования – в установлении взаимосвязи между уровнем антитиреоидных антител и параметрами окислительного стресса при тиреоидите Хашимото (ТХ) на стадии эутиреоза, субклинического и клинического гипотиреоза.

Дизайн и методы. Общее число пациентов, принявших участие в эксперименте, составило 124 человека, из них у 93 впервые установлен диагноз «тиреоидит Хашимото» (пациенты были разделены на подгруппы эутиреоза, субклинического и клинического гипотиреоза, в каждой было по 31 человеку) в возрасте от 18 лет, которым ранее не проводилось лечение. Также в исследовании принял участие 31 здоровый волонтер.

Результаты. Общий оксидантный статус и окислительный стрессовый индекс были выше, а общий антиоксидативный статус, уровень общего тиола и арилэстеразы были ниже в группе пациентов с клиническими проявлениями гипотиреоза. Отмечалась негативная корреляционная связь между антиоксидантным статусом и уровнем фермента параоксоназы 1, а также соотношением уровня параоксоназы 1/липопротеинов высокой плотности и антитиреоидной пероксидазы. Кроме того, отмечалась отрицательная корреляционная связь между уровнем антитиреоглобулина и общего тиола. Также установлено, что клинические проявления гипотиреоза служат предикторами, влияющими на все показатели оксидативного стресса, а не на отдельный показатель общего тиола.

Выводы. Оксидативный стресс непрерывно увеличивается во время субклинической и клинической стадии гипотиреоза у пациентов с ТХ. Для того чтобы установить, чем это является: причиной или следствием, необходимы рандомизированные контролируемые исследования, направленные на изучение влияния антиоксидативного лечения на развитие клинической формы гипотиреоза и его осложнений, как, например, увеличение уровня общего холестерина у пациентов с эутиреоидной и/или гипотиреоидной формой ТХ.

Ключевые слова:
тиреоидит Хашимото, общий оксидантный статус, оксидативный стресс
Источник:
Ates I., Yilmaz F.M., Altay M., Yilmaz N. et al.
Eur J Endocrinol. 2015; Vol. 173 (6): 791–9.
doi: 10.1530/EJE-15-0617.
Epub 2015 Sep 4.
PMID: 26340971

Анализ организации обеспечения сахароснижающими лекарственными средствами больных сахарным диабетом типа 2 в субъектах Российской Федерации

Р.У. Хабриев[1], В.С. Маличенко[2], С.Б. Маличенко[2]

[1] ФГБУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва
[2] Институт инновационно-образовательных программ в здравоохранении ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Сахарный диабет приобретает характер стремительно распространяющейся всемирной эпидемии. В настоящее время число пациентов с сахарным диабетом в Российской Федерации достигает 10 млн. Доступность лекарственных средств является одним из основных элементов обеспечения эффективного лечения сахарного диабета. Проведенный анализ федеральных и региональных нормативно-правовых актов, территориальных программ государственных гарантий и данных портала госзакупок продемонстрировал неэффективность существующей региональной системы лекарственного обеспечения в современной экономической ситуации. Необходимость оптимизации государственных затрат, а также расширения охвата населения лекарственными средствами, в том числе для лечения сахарного диабета типа 2, потребует разработки и внедрения поэтапного плана реформирования региональной системы льготного лекарственного обеспечения.

Ключевые слова:
лекарственное обеспечение, сахарный диабет; Региональная программа, предусматривающая льготное обеспечение лекарственными препаратами социально уязвимых категорий граждан, а также граждан, страдающих социально значимыми и некоторыми другими заболеваниями и не имеющих инвалидности; Программа обеспечения необходимыми лекарственными средствами

Antidiabetic drug supply organization of patients with type 2 diabetes in statutory subjects of Russian Federation

R.U. Khabriev[1], V.S. Malichenko[2], S.B. Malichenko[2]

[1] N.A. Semashko National Science Research Institute for Public Health, Moscow
[2] Insitute of Innovative Educational Programs in Healthcare, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Diabetes mellitus is becoming a rapidly spreading worldwide epidemic. Currently, the number of patients with diabetes in Russian Federation reaches 10 million people. Drug availability is one of the key elements to ensure effective treatment of diabetes mellitus. The analysis of federal and regional legal acts, territorial programs of state guarantees and drug procurement data showed the inefficiency of the existing regional system of drug provision in the current economic situation. The need to optimize public spending, as well as expanding the drug coverage, including provision of the treatment for type 2 diabetes will require the development and implementation of an action plan to implement the reform of the regional drug provision system.

Keywords:
drug provision, diabetes, RLO, ONLS

Интерес к выбору оптимальной сахароснижающей терапии сахарного диабета (СД) типа 2 последние 15–20 лет неуклонно возрастает. Эта ситуация обусловлена увеличивающимися возможностями фармакологического воздействия у этой категории больных. Многочисленные международные документы рекомендуют сахароснижающие препараты и их комбинации в соответствии с их влиянием на развитие осложнений СД, сравнивая их безопасность, переносимость, удобство применения, неспецифические побочные эффекты, а также, что очень важно, их способность снижать и поддерживать уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

В современной экономической ситуации государства вынуждены учитывать стоимость лекарственных препаратов при оказании медицинской помощи для оптимизации объемов затрат на сектор здравоохранения.

Анализ затрат демонстрирует значительный разброс в уровне расходов на лечение и профилактику СД в странах с разным уровнем экономического развития. Финансовые потери, связанные с СД, оказывают серьезное влияние на устойчивое экономическое развитие государств и составляют 5–20% общих затрат на систему здравоохранения. При этом 80% средств, расходуемых на СД во всем мире, приходится только на экономически развитые страны. Так, в США в 2014 г. расходы на СД составили 245 млрд долл. Затраты на противодиабетические лекарственные средства превысили 32,2 млрд долл. и соответствовали 10% общих затрат на лекарственное обеспечение, при этом 18% этих средств составили расходы на лечение осложнений СД [1]. Расходы на лечение СД во Франции в 2015 г. достигли 22 млрд долл. США, при этом расходы на лекарственное обеспечение составили 20% [2]. В Германии при затратах на лечение СД 23,5 млрд долл. в год расходы на лекарственное обеспечение не превышали 7% [3].

СД и сердечно-сосудистые заболевания, онкологические болезни, хронические респираторные болезни являются основными неинфекционными угрозами для здоровья человека. Борьба с глобальным бременем неинфекционных заболеваний – одна из основных задач в области развития в XXI в. Охрана здоровья выделена в качестве одной из 17 целей устойчивого развития, принятых резолюцией 70-й сессии Генеральной ассамблеи ООН [4]. Государства – участники ООН обязались до 2030 г. посредством содействия исследованиям и разработкам лекарственных препаратов обеспечивать доступность недорогих основных лекарственных средств для лечения основных неинфекционных болезней. В последние годы в международной повестке дня все чаще фигурируют вопросы формирования комплексного подхода к противодействию распространению СД. На Генеральной ассамблее ООН 20 декабря 2006 г. была принята резолюция № A/RES/61/225, признающая угрозу сахарного диабета и призывающая страны – члены ООН развивать национальные программы, направленные на профилактику и лечение заболевания. В 2014 г. среди 9 добровольных глобальных целей для противодействия эпидемии неинфекционных заболеваний Всемирная ассамблея здравоохранения ВОЗ утвердила относительное сокращение на 25% общей смертности от диабета, прекращение роста числа случаев сахарного диабета и ожирения, доступ к лекарственной терапии и консультирование (включая гликемический контроль) к 2020 г. [5].

Решение многих вопросов, связанных с СД, поставлено в большинстве стран на государственный уровень. По мнению эксперта ВОЗ, СД является великолепной моделью, иллюстрирующей отношение государства к проблемам хронических заболеваний. Поскольку СД – это группа метаболических заболеваний, характеризуемых гипергликемией, обеспечение больных эффективными, безопасными и доступными сахароснижающими лекарственными средствами имеет приоритетное значение в управлении этими заболеваниями.

Бесплатное лекарственное обеспечение различных категорий граждан в Российской Федерации

Объем расходов на лекарственные средства в Российской Федерации ежегодно увеличивается. В 2014–2015 гг. темпы роста расходов на лекарственные средства составили 8,2% и в настоящее время превышают 1 трлн 250 млрд руб. [6]. По данным, представленным DSM Group, большую часть расходов на лекарственные средства составляют личные средства граждан. Объем затрат населения вырос за последний год на 9,4% и превысил 740 млрд руб. Общий объем государственных затрат на лекарственные средства с 2014 г. вырос на 15 млрд руб. и в настоящее время составляет 314 млрд руб. Затраты на обеспечение отдельных категорий граждан, имеющих право на льготное лекарственное обеспечение за счет средств федерального и регионального бюджета, с 2014 г. возросли на 11,4% и достигают 100 млрд руб. (табл. 1).

Таблица 1. Объем фармацевтического рынка России по сегментам за 2014–2015 гг.

Сегмент	Объем, млрд руб.		Прирост, %
	2014 г.	2015 г.	
Личные средства граждан	676 787	740 612	9,4
ОНЛС/РЛО	89 250	99 421	11,4
ОМС	206 703	215 194	4,1
Парафармацевтика	182 956	195 104	6,6
Итого	1 115 696	1 250 331	8,2

Бесплатное лекарственное обеспечение граждан РФ осуществляется из средства федерального и региональных бюджетов, а также из Фонда обязательного медицинского страхования [7]. Право граждан на бесплатное получение медицинской помощи, в том числе лекарственное обеспечение, закрепляется в Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (далее – ПГГ). Программа ежегодно утверждается Правительством РФ в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ и содержит: перечень форм и условий медицинской помощи, при которых оказание медицинской помощи осуществляется бесплатно; категории граждан, оказание медицинской помощи которым осуществляется

бесплатно; требования к территориальным программам государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (далее – ТПГГ).

ПГГ гарантирует бесплатное лекарственное обеспечение всех граждан РФ в условиях стационара (включая дневной стационар) и при оказании скорой или неотложной медицинской помощи. Также в соответствии с ПГГ отдельные категории граждан (инвалиды, ветераны войны) в рамках федеральных и региональных программ льготного лекарственного обеспечения могут получать лекарственные препараты бесплатно в амбулаторных условиях.

Таким образом, из средств федерального бюджета финансируются 2 программы льготного обеспечения ЛС: программа льготного обеспечения в амбулаторных условиях централизованно закупаемыми за счет средств федерального бюджета лекарственными средствами, предназначенными для лечения больных 7 редкими и наиболее дорогостоящими нозологиями («7 Нозологий», ФЗ № 132 от 17.07.2007) и программа обеспечения необходимыми лекарственными препаратами для медицинского применения по рецептам на лекарственные препараты, медицинскими изделиями по рецептам на медицинские изделия, а также специализированными продуктами лечебного питания для детей-инвалидов» (далее – «ОНЛС», ФЗ № 178 от 17.07.1999) [8, 9]. Из средств субъекта РФ реализуется региональная программа льготного лекарственного обеспечения в соответствии с постановлением Правительства РФ от 30.07.1994 № 890 (далее – Постановление № 890).

Важно отметить, что граждане в соответствии со ст. 6.3 ФЗ № 178 «О государственной социальной помощи» имеют возможность отказаться от положенных лекарственных средств, предоставляемых в рамках программы ОНЛС в пользу получения денежной компенсации. Объем денежной компенсации утверждается ежегодно федеральным нормативно-правовым актом, и в 2016 г. он составил 758 руб. на человека в месяц [10]. По данным, представленным Счетной палатой в 2014 г., в пользу денежной компенсации от получения лекарственных средств по программе ОНЛС отказались более 76% граждан. При этом доля населения, отказавшегося от лекарственных средств в пользу денежной компенсации, значительно различается в субъектах РФ. Например, в Чукотском АО доля лиц, отказавшихся от лекарственных средств, составила 19%, а в Тульской области этот показатель превысил 95% [11]. Граждане, отказавшиеся от лекарственного обеспечения в пользу денежной компенсации в рамках программы ОНЛС, имеют возможность получить необходимые лекарственные средства за счет регионального бюджета, так как 4 категории льготников программы ОНЛС: инвалиды, участники ВОВ, ветераны боевых действий, граждане, подвергшиеся воздействию радиации, – имеют право на лекарственное обеспечение в рамках Постановления № 890. Таким образом существующая система бесплатного обеспечения лекарственными средствами в амбулаторных условиях разных категорий граждан в целом имеет ряд недостатков в части нормативно-правого регулирования, что приводит к существенному увеличению затрат регионального бюджета на обеспечение лекарственными средствами.

Особенности бесплатного обеспечения лекарственными средствами в субъектах РФ

Бесплатное обеспечение граждан лекарственными средствами в субъектах реализуется за счет средств субъектов РФ, выделяемых на финансовое обеспечение реализации ТПГГ, в соответствии с перечнем категорий заболеваний или перечнем групп населения, утвержденным в Постановлении № 890.

Программа государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи ежегодно подтверждает обязательство субъектов РФ осуществлять лекарственное обеспечение в соответствии с Постановлением № 890. Согласно п. 4 Постановления № 890, органы исполнительной власти субъектов Российской Федерации обязуются своевременно обеспечивать оплату лекарственных средств в соответствии с Перечнем лекарственных средств, отпускаемых населению, в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врача бесплатно, а также с 50-процентной скидкой (далее – Перечень РЛО).

Порядок формирования Перечня РЛО имеет существенные несоответствия, которые влияют на эффективность регулирования обеспечения лекарственными средствами в субъектах РФ в части оптимизации бюджетных затрат и качества оказания медицинской помощи. Так, порядок формирования Перечня РЛО самостоятельно определяется локальным нормативно-правовым актом субъекта РФ. Например, формирование Перечня РЛО в Волгоградской области регламентируется приказом Департамента здравоохранения администрации Волгограда от 28.09.2010 № 866 «О Формулярном комитете Департамента здравоохранения администрации Волгограда». Документ определяет порядок работы Формулярного комитета и требования для подготовки документации для включения лекарственных средств в Перечень РЛО. Важно отметить, что в большинстве субъектов РФ нормативно-правовые акты, регламентирующие порядок формирования Перечня РЛО, отсутствуют в открытом доступе, что существенно ограничивает доступ участников обращения лекарственных средств к формированию Перечня РЛО.

Существующая система обеспечения лекарственными средствами в субъектах РФ имеет ряд факторов, оказывающих влияние на формирование цены лекарственного средства. Так, порядок формирования Перечня РЛО не регламентируется ПГГ, а также другими нормативно-правовыми актами РФ в сфере охраны здоровья. В этой связи формирование Перечня РЛО осуществляется без согласования с Перечнем жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (далее – ЖНВЛП), утверждаемым Правительством РФ. Хотя в ПГГ 2013 г. содержалась формулировка о необходимости формирования Перечня РЛО с учетом Перечня ЖНВЛП, в последующем данное положение больше не включалось в принимаемые ПГГ [12].

Важно отметить, что в то время как требования к регистрации цен на лекарственные средства из Перечня ЖНВЛП

закреплены постановлением Правительства РФ № 865 от 29.10.2010, цены на лекарственные препараты, закупаемые в рамках Перечня РЛО, не подлежат обязательной государственной регистрации ввиду отсутствия соответствующих положений в законодательстве РФ.

Перечни РЛО значительно различаются по количеству международных непатентованных наименований (далее – МНН) и представленным анатомо-терапевтическим химическим группам (АТХ). Так, в Санкт-Петербурге Перечень РЛО содержит 340 МНН, а в Тюменской области – 660 МНН [13, 14]. Данная ситуация не связана с различиями в структуре заболеваемости, в возрастной структуре населения в регионе, она обусловлена отсутствием единых требований к формированию перечней РЛО в субъектах РФ и разным уровнем благосостояния региона. Следует отметить, что в ТПГГ Ставропольского края, Пензенской области, Камчатского края перечни РЛО не содержат отдельных МНН, а подтверждают право на доступ граждан ко всем лекарственным средствам в соответствии с Постановлением № 890.

Отсутствие лекарственного средства в Перечне РЛО не препятствует его назначению по медицинским показаниям на основании решения врачебной комиссии, базирующегося на клинических протоколах и методических рекомендациях, что, в частности, подтверждается разъяснением Федеральной антимонопольной службы от 28.05.2010 [15]. Порядок индивидуального льготного лекарственного обеспечения регламентируется локальным нормативно-правовым актом субъекта РФ. В качестве примера следует упомянуть приказ Департамента здравоохранения Смоленской области от 11.09.2013 № 1232 «О порядке обеспечения льготных категорий граждан лекарственными препаратами, не включенными в перечень лекарственных средств, устанавливаемым Территориальной программой государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи». Таким образом следует констатировать, что отсутствие единых подходов к формированию перечней РЛО, закрепленных федеральными нормативно-правовыми актами, существенно увеличивает финансовые затраты субъектов РФ на лекарственное обеспечение, а также на качество и сроки оказания медицинской помощи.

Особенности обеспечения сахароснижающими лекарственными средствами на региональном уровне

В Российской Федерации, как и в большинстве стран мира, отмечается нарастающее прогрессирование СД типа 2. Показатель количества больных СД типа 2 в Российской Федерации в 2015 г. составил 4,094 млн (2,8% населения РФ) [16]. Соотношение фактической распространенности и регистрируемой в среднем в Российской Федерации составляет 3,08. Это означает, что каждый выявленный случай СД типа 2 приходится 3 случая недиагностированного заболевания. По данным государственной статистической отчетности, отражающим динамику инвалидности по группам с учетом возрастного состава инвалидов, ежегодно в Российской Федерации признаются инвалидами вследствие заболевания СД порядка 110–120 тыс. человек, в том числе около 25 тыс. человек – впервые. Доля лиц трудоспособного возраста из числа впервые признанных инвалидами вследствие заболевания СД составляет 45%. В структуре инвалидности удельный вес инвалидов I и II групп как при первичном, так и при повторном освидетельствовании составляет 40%. Представленное свидетельствует о том, что показатели инвалидизации больных СД на протяжении последних лет остаются стабильными. При этом удельный вес инвалидов наиболее тяжелых – I и II групп – составляет около 40%.

Хронический характер заболевания фактически определяет долгосрочные перспективы в отношении исходов, ожидаемых затрат и осложнений. СД является одним из наиболее ресурсоемких заболеваний, при этом значительная часть расходов на лечение обусловлена осложнениями заболевания, частота которых выше у больных с неконтролируемым СД. По данным Государственного регистра, у 55% с СД2 зафиксировано наличие осложнений: у 37,6% пациентов – гипертония, 19,0% – диабетическая невропатия, 15,3% – диабетическая ретинопатия, 8,3% – диабетическая макроангиопатия, 4,9% – нефропатия [17]. Кроме сахароснижающей терапии большинство больных СД получают антигипертензивные препараты (62–82%), гиполипидемическая фармакотерапия назначается в 39–70% случаев. Согласно фармакоэкономическому исследованию, средние годовые затраты в 2015 г. в расчете на 1 пациента с СД типа 1 составили 81,1 тыс. руб., на пациента с СД типа 2 – 70,8 тыс. руб. При этом лекарственная терапия составляет 69% общих затрат на лечение СД типа 1 и 46% при лечении затрат на СД типа 2 [18].

Затраты на медикаментозную терапию СД типа 2 ежегодно возрастают. Так, по данным портала госзакупок, государственные затраты на синтетические сахароснижающие лекарственные препараты в 2015 г. возросли на 26,8% и превысили 780 млн руб. (табл. 2).

Масштабы развивающейся эпидемии и финансовых потерь, связанных с этим заболеванием, определяют необходимость разработки алгоритма бесплатного обеспечения сахароснижающими лекарственными средствами, который позволит эффективно управлять этим стремительно распространяющимся заболеванием на всех этапах его развития и оказания медицинской помощи. Регулирование вопроса обеспечения лекарственными средствами для данной категории населения в сложившейся геополитической и экономической ситуации имеет стратегическое значение и может рассматриваться как элемент обеспечения национальной безопасности.

Медикаментозная терапия СД типа 2 в соответствии с 7-м выпуском Клинических рекомендаций по оказанию специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (далее – Клинические рекомендации) представлена инсулинами, лекарственными препаратами – аналогами инсулина, синтетическими гипогликемическими лекарственными средствами, а также лекарственными средствами для лечения сосудистых осложнений (агонисты имидазолиновых рецепторов, антиагреганты, ингибиторы АПФ, селективные β-адреноблокаторы и т.д.).

Таблица 2. Затраты на синтетические сахароснижающие препараты в Российской Федерации, руб.

	2014 г.	2015 г.
Бигуаниды		
Метформин	287 516 252	386 509 154
Ингибиторы ДПП-4	56 513 881	140 585 292
Вилдаглиптин	26 823 034	81 051 085
Ситаглиптин	11 304 378	20 689 443
Саксаглиптин	7 722 108	23 506 892
Алоглиптин		
Линаглиптин	10 664 361	15 337 872
Агонисты рецепторов ГПП-1	18 986 970	47 620 225
Эксенатид	11 785 759	21 816 864
Ликсисенатид		
Лираглутид	7 201 210	25 803 361
Производные сульфонилмочевины	204 426 092	196 933 023
Глибенкламид	35 783 443	39 704 125
Гликлазид	126 064 218	123 380 749
Гликвидон	8 497 074	2 732 940
Глимепирид	34 081 356	31 110 243
Глипизид		4 965
Глиниды		
Репаглинид	2 836 484	5 948 500
Нателинид		
ТЗД		
Пиоглитазон	-	18 330
Росиглитазон		82 016
Ингибиторы α-глюкозидаз	-	
Акарбоза	16 853	21 381
иНГЛТ-2		2 326 011
Дапаглифлозин	-	1 726 011
Эмпаглифлозин	-	
Канаглифлозин	-	600 000
Общие затраты	**570 296 531**	**780 043 933**

В 2016 г. в Российской Федерации зарегистрировано 8 групп синтетических гипогликемических лекарственных средств, насчитывающих 22 МНН. Все 8 групп сахароснижающих лекарственных средств представлены в Клинических рекомендациях.

При анализе лекарственного обеспечения сахароснижающими препаратами в субъектах РФ также определяются явные несоответствия, и прежде всего в части наполнения перечня широко используемыми и необходимыми сахароснижающими препаратами. Анализ клинических рекомендаций стандартов первичной медико-санитарной и специализированной помощи при инсулиннезависимом сахарном диабете, утвержденных Минздравом России, а также Перечня ЖНВЛП выявил существенные несоответствия в количестве представленных МНН лекарственных препаратов [19]. Так, в клинических рекомендациях присутствуют 8 наименований сахароснижающих лекарственные средства, которые не включены в Перечень ЖНВЛП (табл. 3). Назначать отсутствующие в Перечне ЖНВЛП лекарственных средств в условиях стационара можно только по решению врачебной комиссии, что существенно влияет на преемственность, своевременность и качество оказания медицинской помощи на разных этапах. При этом очень важно, что такие группы сахароснижающих лекарственных средств, как пероральные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и глиниды, представлены в Перечне ЖНВЛП только одним МНН, а агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 вовсе отсутствуют, что не позволяет оказывать медицинскую помощь на стационарном этапе в соответствии с клиническими рекомендациями.

Как было сказано выше, предельные отпускные цены на лекарственные средства из Перечня ЖНВЛП определяются на основании специальной методики и регистрируются в Государственном реестре предельных отпускных цен на лекарственные средства. В связи с этим цена на определенные сахароснижающие лекарственные средства из перечня РЛО не подлежат государственному контролю. Так, в Хабаровском крае лекарственный препарат эксенатид закупался по цене 6811,30 руб. за упаковку 250 мкг/мл, 2,4 мл, при этом стоимость аналогичной упаковки в Удмуртской Республике составила 5862,10 руб. Отсутствие механизмов контроля отпускных цен на определенные сахароснижающие лекарственные препараты, представленные в Перечне РЛО, приводит к существенному увеличению затрат бюджета, учитывая масштабы заболеваемости.

Оптимизировать затраты регионального бюджета на лекарственное обеспечение в определенной степени призвано включение определенных групп синтетических гипогликемических лекарственных средств в Перечень ОНЛС. Однако анализ данных портала госзакупок продемонстрировал, что такие лекарственные препараты, как глибенкламид и глимепирид, несмотря на их наличие в Перечне ОНЛС, закупались в большей степени за счет бюджета региона.

Одним из критериев для включения лекарственного средства в Перечень ЖНВЛП и осуществления государственных закупок является локализация на территории РФ. Согласно Государственному реестру лекарственных средств, большая часть лекарственных средств (64%) из Перечня ЖНВЛП не локализована на территории РФ, а только для шести из этих лекарственных средств (метформин, глибенкламид, гликлазид, глимепирид, пиоглитазон, росиглитазон) возможен полный цикл производства (см. табл. 3). Представленные 7 лекарственных препаратов из 3 групп синтетических сахароснижающих лекарственных средств (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы α-глюкозидаз) производятся только за рубежом и импортируются на территорию РФ. Низкая доля локализации сахароснижающих лекарственных средств для лечения СД может существенно влиять на доступность лекарственных средств для такой многочисленной группы граждан, существенно увеличивает ежегодные потери государственного бюджета.

Анализ ТПГГ за 2015–2016 гг. позволил выявить существенные различия по представленным группами синтетических сахароснижающих лекарственных средств для

Таблица 3. Наличие лекарственных средств для лечения сахарного диабета типа 2 в стандартах оказания медицинской помощи, перечнях ЖНВЛП и ОНЛС

МНН	Стандарты[1]	ЖНВЛП[2]	ОНЛС[3]	Локализация[4]	Фармацевтическая субстанция[5]
Бигуаниды					
Метформин	+	+	+	+	Индия, Китай, Испания, Норвегия, Россия
Ингибиторы ДПП-4					
Вилдаглиптин	+	+	+	-	Швейцария
Ситаглиптин	+	+	ВК	+	Италия
Саксаглиптин	+	+	ВК	-	США/Италия
Алоглиптин	+	+	-	-	США/Ирландия
Линаглиптин	-	+	-	-	США
Агонисты рецепторов ГПП-1					
Эксенатид	+	-	-	-	США
Лираглутид	+	-	-	-	Дания
Ликсисенатид	-	-		-	Германия
Производные сульфонилмочевины					
Глибенкламид	+	+	+	+	Индия/Россия
Гликлазид	+	+	+	+	Китай/Франция/Россия
Гликвидон (глюренорм)	+	-	-	-	Греция
Глимепирид	+	-	-	+	Индия/Россия
Глипизид	+	-	-	-	Китай/США
Глиниды					
Репаглинид	+	+	+	+	Индия/Польша
Натеглинид	+	-	-	-	Венгрия
ТЗД					
Пиоглитазон	+	-	-	+	Индия/Словения/Россия
Росиглитазон	-	+	+	+	Россия/Венгрия
Ингибиторы α-глюкозидаз					
Акарбоза	+	-	-	-	Китай
иНГЛТ-2					
Дапаглифлозин	-	+	-	-	Ирландия
Эмпаглифлозин	-	-	-	-	Германия
Камаглифлозин	-	-	-	-	Бельгия

Примечание. *[1]Наличие лекарственного средства в стандартах оказания медицинской помощи; [2]наличие в Перечне ЖНВЛП; [3]наличие в Перечне ОНЛС; [4]локализация лекарственного средства; [5]страна производства фармацевтической субстанции.*

лечения СД типа 2, а также количество МНН, входящих в Перечень РЛО (табл. 4). Так, в Волгоградской области перечень РЛО содержит 15 МНН для лечения СД типа 2, а в Белгородской области в Перечень РЛО включено только 8 МНН [20, 21].

Несмотря на сложную экономическую ситуацию в 2016 г. и ограничение бюджетов здравоохранения во многих регионах РФ перечни РЛО были пересмотрены. Так, например, препарат дапаглифлозин был включен в Перечень РЛО в 6 субъектах РФ в 2016 г., гликвидон был исключен из Перечня РЛО в 4 субъектах РФ. При этом оба препарата отсутствуют в Перечне ЖНВЛП. Однако отсутствие единых требований к формированию перечней РЛО не позволяет оценить эффективность процедуры пересмотра Перечня РЛО.

При отсутствии сахароснижающего лекарственного препарата в Перечне РЛО обеспечение больных СД на амбулаторном этапе, в соответствии с Постановлением № 890, осуществляется по решению врачебной комиссии. Так, в 2015 г. препарат дапаглифлозин, отсутствовавший в перечнях РЛО Ставропольского, Краснодарского краев, Ярославской области, закупался за счет регионального бюджета. Закупка сахароснижающих лекарственных средств по решению врачебной комиссии является многоэтапной процедурой, существенно ограничивающей своевременный доступ к необходимой лекарственной терапии.

Проведенный анализ выявил несовершенство в области обеспечения синтетическими сахароснижающими лекарственными средствами для лечения СД типа 2. В субъектах РФ отсутствует порядок регистрации граждан, имеющих право на бесплатное лекарственное обеспечение в рамках Постановления № 890, что позволило бы определять ежегодный объем затрат субъекта. В большинстве субъектов отсутствует порядок формирования перечней РЛО, а также отсутствуют требования по формированию Перечня РЛО с учетом Перечня ЖНВЛП в федеральных и региональных нормативно-правовых актах. Большинство синтетических гипогликемических лекарственных средств не производятся на территории РФ, что существенно увеличивает бюджетные затраты и является угрозой обеспечения национальной безопасности.

Решение выявленных проблем потребует поэтапного реформирования системы обеспечения лекарственными средствами на региональном уровне. В качестве предвари-

Таблица 4. Соотношение наличия лекарственных средств для лечения сахарного диабета типа 2 и закупок за счет регионального бюджета и федеральных субвенций

МНН	РЛО[1]		Закупки РЛО[2]	Закупки ОНЛС[3]	Дженерики[4]
	2015 г.	2016 г.			
Бигуаниды					
Метформин	85	85	25	19	65
Ингибиторы ДПП-4					
Вилдаглиптин	50	58	19	18	Отсутствуют
Ситаглиптин	34	43	11	10	Отсутствуют
Саксаглиптин	35	42	12	12	Отсутствуют
Алоглиптин	-	2	-	-	Отсутствуют
Линаглиптин	8	14	5	1	Отсутствуют
Агонисты рецепторов ГПП-1					
Эксенатид	21	23	3	5	Отсутствуют
Лираглутид	22	24	1	2	Отсутствуют
Ликсисенатид	0	0	6	-	Отсутствуют
Производные сульфонилмочевины					
Глибенкламид	74	75	23	16	20
Гликлазид	74	75	23	22	25
Гликвидон	49	53	6	1	Отсутствуют
Глимепирид	50	58	14	4	15
Глипизид	22	26	1	-	1
Глиниды					
Репаглинид	69	73	5	3	Отсутствуют
Нателинид	1	1	-	-	Отсутствуют
ТЗД					
Пиоглитазон	8	9	-	1	9
Росиглитазон	47	49	-	2	1
Ингибиторы α-глюкозидаз					
Акарбоза	26	26	1	-	Отсутствуют
иНГЛТ-4					
Дапаглифлозин	1	7	4	-	Отсутствуют
Эмпаглифлозин	0	1	0	-	Отсутствуют
Канаглифлозин	0	0	1	-	Отсутствуют

Примечание. *[1]Количество субъектов, включивших лекарственный препарат в Перечень РЛО; [2] количество субъектов, закупающих лекарственное средство за счет средств регионального бюджета в соответствии с Постановлением № 890 в 2015 г. (по данным официального сайта Единой информационной системы в сфере закупок); [3] количество субъектов, закупающих лекарственное средство за счет субвенций федерального бюджета в рамках программы ОНЛС в 2015 г. (по данным официального сайта Единой информационной системы в сфере закупок); [4] количество воспроизведенных лекарственных препаратов.*

тельной меры для оптимизации затрат следует дополнить ежегодно принимаемые ПГГ обязательством для субъектов РФ при формировании перечней РЛО учитывать Перечень ЖНВЛП. Внедрение данной меры позволит обеспечить ценовое регулирования лекарственных средств, закупаемых за счет бюджета субъекта. При этом права пациентов не будут ограничиваться, так как остается возможность индивидуального лекарственного обеспечения по медицинским показаниям и в случае непереносимости лекарственного средства.

Учитывая стремительный рост заболеваемости СД, необходимо утвердить порядок ведения регистра граждан, страдающих СД, для оптимизации и планирования затрат регионального бюджета на лекарственное обеспечение. Ввиду высокой частоты отказа в пользу денежной компенсации в рамках программы ОНЛС при сохранении возможности лекарственного обеспечения на региональном уровне необходимо разработать порядок ведения единого регистра граждан, получающих лекарственное обеспечение в рамках программ ОНЛС и Постановления № 890. Регистр позволит вести учет соответствующих категорий граждан и ограничит их участие только одной из существующих программ льготного лекарственного обеспечения.

В дальнейшем необходимо рассмотреть возможность объединения федеральной и региональной программ льготного лекарственного обеспечения (ОНЛС и РЛО). Для реализации данной инициативы потребуется признать утратившим силу Постановление № 890, а также расширить перечень категорий граждан, включенных в программы ОНЛС, и утвердить на федеральном уровне перечень заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства отпускаются по рецептам врачей бесплатно за счет средств бюджета субъекта.

Финансовое обеспечение программы должно происходить за счет средств федерального и регионального бюджета, что потребует пересмотра процедуры определения размера федеральных субвенций и межбюджетных трансфертов для реализации программы, а также утверждения на федеральном уровне порядка определения средств, выделяемых субъектом РФ, на реализацию программы лекарственного обеспечения.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хабриев Рамил Усманович – академик РАН, доктор медицинских наук, доктор фармацевтических наук, профессор, директор ФГБУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва
Маличенко Владислав Сергеевич – кандидат юридических наук, начальник отдела сравнительно-правовых исследований Института инновационно-образовательных программ в здравоохранении ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва
E-mail: vlad.malichenko@gmail.com
Маличенко Светлана Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, директор института инновационно-образовательных программ в здравоохранении ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва
E-mail: s.malichenko@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Medicines use and spending shifts. A review of the use of medicines in the U.S. in 2014. Parsippany, NJ, April 2015.
2. Aguade A., De Lagasnerie G., Denis P. Estimating the Burden of Diabetes to the French National Health Insurance. ISPOR 18th Annual European Congress. Paris, November 2015.
3. Diabetes facts and figures in germany. URL: http://www.changingdiabetesbarometer.com/diabetes-data/countries/Germany/fact-sheet.aspx
4. Генеральная Ассамблея ООН. Преобразование нашего мира: повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 г. A/RES/70/L.1. 2015.
5. Генеральная Ассамблея ООН. Всемирный день борьбы с диабетом. A/RES/61/225. 2006 г. ВОЗ. Проект плана действий по профилактике НИЗ и борьбе с ними на 2013–2020 гг. A66/9. Всемирная ассамблея здравоохранения. Женева, 2013. URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_9-ru.pdf.
6. Фармацевтический рынок России: Итоги 2015 года. DSM Group. 09.02.2016. [Электронный ресурс]. URL: http://dsm.ru/news/215/
7. Постановление Правительства Российской Федерации от 19.12.2015 № 1382 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год».
8. Федеральный закон от 17.07.2007 № 132-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон “О федеральном бюджете на 2007 год”».
9. Федеральный закон от 17.07.1999 № 178-ФЗ (ред. от 28.11.2015, с изм. от 29.12.2015) «О государственной социальной помощи».
10. Федеральный закон Российской Федерации от 29.12.2015 № 383-ФЗ «О нормативе финансовых затрат в месяц на одного гражданина, получающего государственную социальную помощь в виде социальной услуги по обеспечению лекарственными препаратами, медицинскими изделиями, а также специализированными продуктами лечебного питания для детей-инвалидов, на 2016 год».
11. Доклад аудитора Счетной палаты А. Филипенко «Результаты экспертно-аналитического и контрольного мероприятий по вопросу эффективного и целевого использования государственных средств, направляемых в 2013–2014 гг. и истекшем периоде».
12. Постановление Правительства Российской Федерации от 22.10.2012 № 1074 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов».
13. Закон Санкт-Петербурга от 25.12.2015 № 895-182 «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Санкт-Петербурге на 2016 год и на плановый период 2017 и 2018 годов» (принят Законодательным Собранием Санкт-Петербурга 23 декабря 2015 г.).
14. Постановление Правительства Тюменской области от 25.12.2015 № 602-п «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Тюменской области на 2016 год».
15. Евраев М.Я. О соблюдении антимонопольного законодательства при осуществлении государственных закупок лекарственных средств. Федеральная антимонопольная служба. 28.05.2010. URL: http://fas.gov.ru/documents/documentdetails.html?id=1401
16. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. 2015. Т. 18, № 3. С. 5–23.
17. Асфандиярова Н.С. Смертность при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. 2015. Т. 18, № 4. С. 12–21.
18. Дедов И.И., Омельяновский В.В., Шестакова М.В., Авксентьева М.В. и др. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации // Сахарный диабет. 2016. Т. 19, № 1. С. 30–43.
19. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9.11.2012 № 858н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инсулиннезависимом сахарном диабете».
20. Закон Волгоградской области от 16.12.2015 № 220-ОД «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Волгоградской области на 2016 год и на плановый период 2017 и 2018 годов».
21. Постановление Правительства Белгородской области от 08.02.2016 № 31-пп «О территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания жителям Белгородской области медицинской помощи на 2016 год».

REFERENCES

1. Medicines use and spending shifts. A review of the use of medicines in the U.S. in 2014. Parsippany, NJ, April 2015.
2. Aguade A., De Lagasnerie G., Denis P. Estimating the Burden of Diabetes to the French National Health Insurance. ISPOR 18th Annual European Congress. Paris, November 2015.
3. Diabetes facts and figures in Germany. URL: http://www.changing-diabetesbarometer.com/diabetes-data/countries/Germany/fact-sheet.aspx
4. General Assembly of the UN. Transformation of our world: sustainable development agenda for the period till 2030. A/RES/70/L.1. 2015. (in Russian)

5. General Assembly of the UN. World Diabetes Day. A/RES/61/225. 2006. WHO. Draft action plan for the NCD prevention and infection diseases control on 2013-2020. A66/9. WHO assembly. Geneva, 2013. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_fi les/WHA66/A66_9-ru.pdf. (in Russian)

6. Russian pharmaceutical market: results 2015. DSM Group. 09.02.2016. [Electronic source]. URL: http://dsm.ru/news/215/. (in Russian)

7. Governmental order of the Russian Federation from 19.12.2015 N 1382 "Programme of State guarantees concerning the provision of free medical care to citizens of the Russian Federation for 2016" (in Russian)

8. Federal Refugees Act No. 132-FZ of 17.07.2007 "On Amendments to the Federal Law «On the Federal Budget for 2007" (in Russian)

9. Federal Refugees Act No. 178-FZ of 17.07.1999 (ed. on 28.11.2015, with amendments on 29.12.2015) "On State Social Assistance" (in Russian)

10. Federal Law of Russian Federation of 29.12.2015 № 383-FZ "About monthly spending allowance per citizen receiving government social assistance in terms of social services regarding maintenance of medicinal preparations, medical products, as well as special medical food for handicapped children on 2016" (in Russian)

11. Report of the auditor of the Accounts Chamber A. Filipenko "Results of expert, analytical and control activity on the question of effective and appropriate spending of government funds provided in 2013-2014 and past biennium" (in Russian)

12. Governmental order of the Russian Federation from 22.10.2012 № 1074 "Programme of State guarantees concerning the provision of free medical care to citizens of the Russian Federation for 2013 and for the planning period of 2014 and 2015" (in Russian)

13. St. Petersburg Act No. 895-182 of 25.12.2015 "Territorial programme of State guarantees concerning the provision of free medical care to citizens of St. Petersburg for 2016 and for the planning period of 2017 and 2018" (Adopted at the meeting of the Legislative Assembly of St. Petersburg on 23.12.2015). (in Russian)

14. Order of the government of the Tyumen Region from 25.12.2015 № 602-p "Territorial programme of State guarantees concerning the provision of free medical care to citizens of Tyumen Region for 2016". (in Russian)

15. Evraev M.Ya. Competition law compliance in the context of state purchases of medicinal products. Federal Anti-Monopoly Service 28.05.2010. URL: http://fas.gov.ru/documents/documentdetails.html?id=1401. (in Russian)

16. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. National register of diabetes mellitus in Russian Federation. Sakharnyy diabet [Diabetes Mellitus]. 2015; Vol. 18 (3): 5–23. (in Russian)

17. Asfandiyarova N.S. A review of mortality in type 2 diabetes mellitus. Sakharnyy diabet [Diabetes Mellitus]. 2015; Vol. 18 (4): 12–21. (in Russian)

18. Dedov I.I., Omel'yanovskiy V.V., Shestakova M.V., Avksent'eva M.V., et al. Diabetes mellitus as an economic problem in Russian Federation. Sakharnyy diabet [Diabetes Mellitus]. 2016; Vol. 19 (1): 30–43. (in Russian)

19. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No.858n, dated 9.11.2012 "On approving the Standard for specialized care in case of noninsulin-dependent diabetes mellitus". (in Russian)

20. Law of Volgograd Oblast of 16.12.2015 № 220-OD "Territorial programme of State guarantees concerning the provision of free medical care to citizens of Volgograd Oblast for 2016 and for the planning period of 2017 and 2018". (in Russian)

21. Order of the government of the Belgorod Region from 08.02.2016 № 31-pp "Territorial programme of State guarantees concerning the provision of free medical care to citizens of Belgorod Region for 2016" (in Russian)

Влияние гипотиреоза на сердечно-сосудистую систему

О.М. Драпкина,
Б.Б. Гегенава,
Т.Б. Моргунова,
В.В. Фадеев

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Статья посвящена оценке роли гипотиреоза в развитии патологий сердечно-сосудистой системы, таких как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Также обсуждаются взаимосвязи клинического и субклинического гипотиреоза в развитии и/или прогрессировании сердечной недостаточности. Кроме того, обсуждаются противоречивые данные об ассоциации гипотиреоза с фибрилляцией предсердий. Анализируются данные общей смертности у пациентов с клиническим и субклиническим гипотиреозом.

Ключевые слова:
сердечно-сосудистая патология, клинический гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность

Effect of hypothyroidism on the cardiovascular system

O.M. Drapkina, B.B. Gegenava, T.B. Morgunova, V.V. Fadeev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The article is devoted to the role of hypothyroidism in the development of pathologies of the cardiovascular system, such as hypertension, coronary heart disease. It also discusses the relationship of clinical and subclinical hypothyroidism in the development and / or progression of heart failure. Also are discussed about conflicting reports on the association of hypothyroidism with atrium fibrillation. At the end of the article analyzes the data of total mortality in patients with clinical and subclinical hypothyroidism.

Keywords:
cardiovascular disease, overt hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, hypertension, coronary heart disease, heart failure

Сокращения

АД – артериальное давление
АГ – артериальная гипертензия
анти-ТПО – антитела к тиреопероксидазе
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МТГФР – метилентетрагидрофолатредуктаза
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
ТТГ – тиреотропный гормон
ФП – фибрилляция предсердий

По данным National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), примерно 1 человек из 300 в США страдает гипотиреозом [1]. Распространенность дефицита функции щитовидной железы увеличивается с возрастом и встречается намного чаще у женщин, нежели у мужчин [2]. По результатам Викгемского исследования, в Великобритании распространенность первичного гипотиреоза составляет 7,5% среди женщин и 2,8% среди мужчин [3]. Предполагается, что примерно у 13 млн американцев имеется недиагностированный гипотиреоз [4],

что значительно осложняет составление реальной картины распространенности и встречаемости данной патологии. В основе диагностики гипотиреоза лежит определение в крови уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного T_4 ($свT_4$). Обнаружение изолированного повышения уровня ТТГ при нормальном уровне $свT_4$ свидетельствует о субклиническом гипотиреозе, а одновременное повышение уровня ТТГ и снижение $свT_4$ – о явном, или манифестом, гипотиреозе. Закономерно, распространенность субклинического гипотиреоза гораздо выше, чем манифестного, и может достигать 10–12% в отдельных группах населения.

Вызывать снижение функции щитовидной железы может множество патологических процессов: врожденные патологии, тяжелый йодный дефицит, инфильтративные поражения железы, ятрогенный гипотиреоз (в том числе развившийся после оперативного и/или радиоактивного лечения гипертиреоза), транзиторные состояния (в том числе послеродовой, «молчащий» и другие тиреоидиты) и т.д. Однако все же именно аутоиммунная патология (зоб Хашимото) – наиболее частая причина гипотиреоза в США.

Гипотиреоз имеет множество клинических проявлений, однако когда речь заходит о влиянии нарушений функции щитовидной железы на сердечно-сосудистую систему, обычно в первую очередь говорят о гипертиреозе с сопутствующим тиреотоксикозом. Такое пренебрежение неоправданно, так как гипотиреоз связан с множеством кардиоваскулярных факторов риска. Манифестный гипотиреоз служит абсолютным показанием для назначения заместительной терапии. Стандартом заместительной терапии гипотиреоза, является монотерапия левотироксином ($L\text{-}T_4$). Вопрос о целесообразности лечения субклинического гипотиреоза за исключением ситуаций, когда заболевание выявляется у беременной и ей сразу назначается заместительная терапия, остается спорным и решается индивидуально. На сегодняшний день терапия гипотиреоза не вызывает особых сложностей, так как на рынке широко доступны препараты синтетического левотироксина. Единственным препаратом левотироксина с шагом 12,5 мкг является препарат Эутирокс®.

Именно шаг 12,5 мкг позволяет максимально точно подобрать индивидуальную дозировку левотироксина пациенту с гипотиреозом и максимально быстро компенсировать данное состояние, снизив риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в последующем.

В данной статье мы попытаемся разобраться в роли гипотиреоза в развитии и/или прогрессировании таких кардиоваскулярных состояний, как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сердечная недостаточность, а также обсудим возможную взаимосвязь между гипотиреозом и фибрилляцией предсердий (ФП).

Гипотиреоз и артериальная гипертензия

Множество источников указывают на гипотиреоз в качестве причины вторичной АГ, но в то же время значительно разнятся цифры о распространенности АГ у пациентов с гипотиреозом. Так, в Kaplan's Clinical Hypertension упоминается цифра 26%, в Genest's Hypertension, Physiology and Treatment говорится о 50% распространенности АГ у больных гипотиреозом. Тем не менее иногда встречается прямо противоположное мнение, например, Skelton и Sonnenblick в своей работе указывают на то, что средние показатели артериального давления (АД) у больных гипотиреозом равны или даже ниже нормальных значений. Таким образом, в отличие от гипертиреоза, где ученым сообществом достигнут консенсус относительно того, что тиреотоксикоз обычно вызывает повышение АД, характер изменений АД при гипотиреозе не столь однозначен. Тем не менее все больше и больше исследований свидетельствует в пользу именно АГ [5]. В одном из достаточно крупных метаанализов (с включением 1783 пациентов с субклиническим гипотиреозом и 15 540 пациентов с эутиреозом) было показано, что субклинический гипотиреоз ассоциирован с повышением как систолического, так и диастолического давления [6].

Точный механизм развития АГ при недостаточности щитовидной железы не до конца ясен. Одной из вероятных причин может быть повышение сосудистого сопротивления. T_3 прямо воздействует на гладкомышечные клетки кровеносных сосудов, вызывая расширение сосудов [7, 8].

При недостаточности щитовидной железы снижается уровень T_3, что, соответственно, ведет к нарушению вазодилатации, увеличению сосудистого сопротивления и в конечном итоге к повышению АД. Также гипотиреоз оказывает влияние на метаболизм натрия, симпатическую нервную систему, снижает скорость клубочковой фильтра-

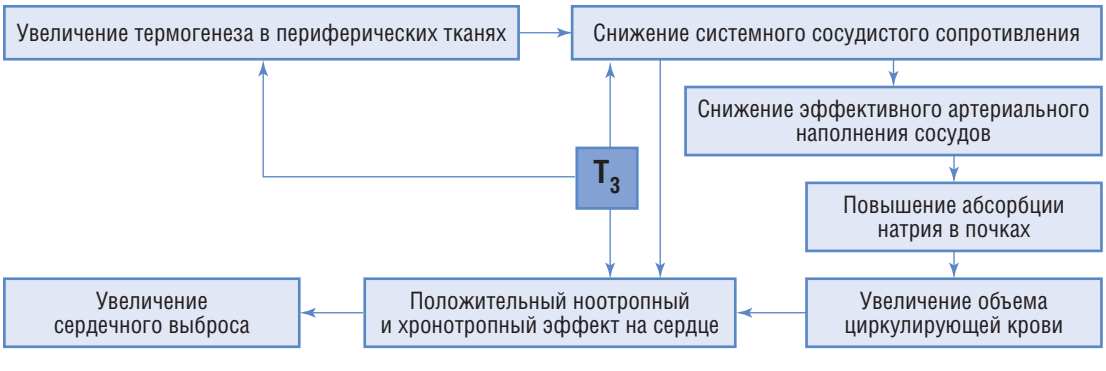


Рис. 1. Действие T_3 на сердечно-сосудистую систему (по I. Clein, K. Ojamaa, в модификации В.В. Фадеева и Г.А. Мельниченко, 2002)

ции, и все эти процессы также вносят свой вклад в прогрессирование АГ [9, 10]. Следует отметить, что один из важных факторов, влияющих на АД, – повышение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли у пациентов с гипотиреозом [11].

Недавние исследования показывают, что АГ возникает уже на стадии субклинического гипотиреоза. D. Liu и соавт. в своей работе от 2010 г. сообщают, что частота АГ существенно выше при субклиническом гипотиреозе по сравнению с контрольной группой, что было подтверждено соответствующим клиническим исследованием [5]. После поправки на пол, возраст, индекс HOMA и индекс массы тела оказалось, что распространенность АГ среди пациентов с субклиническим гипотиреозом выше, чем у контрольной группы с эутиреозом в 1,753 раза. Причем это актуально только среди женщин, так как среди мужчин статистически достоверной разницы в частоте артериальной гипертензии между контрольной и исследуемой группой не отмечено [5]. Роттердамское исследование доказало, что субклинический гипотиреоз является независимым фактором риска развития атеросклероза и инфаркта миокарда, и это не в последнюю очередь связано с повышением АД при гипотиреозе [12].

Таким образом, можно заключить, что гипотиреоз, неважно какой – манифестный или субклинический, предрасполагает к тщательному контролю АД. Тем более это актуально среди пациентов женского пола, учитывая данные о повышенной ассоциации АГ и гипотиреоза именно в этой группе [5].

Гипотиреоз и ишемическая болезнь сердца

Склонность к развитию ИБС у пациентов с гипотиреозом – доказанный факт, подтвержденный множеством работ. Так, в исследовании от 2006 г. средняя распространенность гипотиреоза у больных манифестной ИБС составила 11,5%. При этом показатель среди женщин ожидаемо в 4 раза превысил аналогичный у мужчин (23,4% против 6,9) [13]. Для сравнения: распространенность гипотиреоза в общей популяции в том же географическом регионе, а именно в Чешской Республике, составляет 13,8% у женщин и 6,8% у мужчин [14].

Анализ 12 популяционных исследований [15], проведенный в 1996 г., показал, что в среднем в США и Европе распространенность манифестного гипотиреоза составляет около 5%, причем этот показатель увеличивается с возрастом, особенно среди женщин в возрастной группе от 45 до 60 лет [1]. В отличие же от этих данных, у больных женщин с ИБС гипотиреоз встречается с одинаковой частотой как до, так и после 55 лет. Таким образом, скрининг нарушений функций щитовидной железы имеет смысл проводить у пациенток с ИБС вне зависимости от возраста.

В целом гипотиреоз в большинстве работ рассматривается в качестве кардиоваскулярного фактора риска в связи с повышением уровня общего холестерина (ОХС) и ЛПНП при данной патологии. Гиперхолестеринемия при гипотиреозе может быть следствием снижения катаболизма липопротеинов, что, в свою очередь, можно объяснить снижением уровня экспрессии рецепторов липопротеинов. Женщины с гипотиреозом (клиническим и субклиническим), которые не получают медикаментозную заместительную терапию, имеют значительно более высокие уровни ОХС и ЛПНП [11]. В то же время интересна обратная зависимость: вероятность наличия гипотиреоза у женщин с уровнем общего холестерина >7 ммоль/л в 7 раз выше, чем у женщин с нормальным уровнем ОХС. Такой же зависимости у пациентов мужского пола не обнаружено [13]. Изменения липидного спектра, как правило, более выражены у пациентов с ТТГ> 10 мЕд/л, и повышение уровня ТТГ даже на 1 мЕд/л приводит к существенному увеличению триглицеридов, ОХС, ЛПНП.

И у женщин, и у мужчин с гипотиреозом наблюдается значительное повышение содержания гомоцистеина в крови – в среднем на 4–5 ммоль/л [13]. Гомоцистеин признан в качестве значимого предиктора сосудистых патологий. К примеру, в метаанализе 20 проспективных исследований Wald и соавт. в 2002 г. пришли к выводам [16], что повышение концентрации гомоцистеина на 5 ммоль/л связано с увеличением риска коронарных событий на 32% и инсульта на 59%. Christ-Crain и соавт. в 2006 г. установили, что уровень общего гомоцистеина повышен у пациентов с клиническим гипотиреозом даже без сопутствующей ИБС [17]. Повышение уровня гомоцистеина при гипотиреозе, вероятнее всего, вызвано снижением скорости клубочковой фильтрации почек. Альтернативное объяснение этого феномена – снижение активности метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), ключевого фермента, играющего важную роль в метаболизме гомоцистеина, посредством которого гомоцистеин реметилируется в метионин. У пациентов с гипотиреозом, как полагают, имеются нарушения в превращении рибофлавина в кофермент флавинадениндинуклеотид, что в итоге ведет к снижению функции МТГФР.

Интересно отметить, что повышенная концентрация анти-ТПО не коррелирует с частотой ИБС ни при гипо-, ни при эутиреозе [13].

Логично возникает вопрос, снижает ли прием левотироксина при мягком гипотиреозе риск развития поражения коронарных артерий? Данные о влиянии заместительной терапии левотироксином на показатели липидного профиля у пациентов с субклиническим гипотиреозом довольно противоречивы. Закономерно, положительная динамика липидов будет у пациентов с исходно более высоким уровнем ТТГ, но в ряде работ показано, что даже в ситуации исходно небольшого повышения ТТГ также может отмечаться улучшение липидного профиля и, как следствие, снижение сердечно-сосудистого риска. Несколько плацебо-контролируемых исследований показывают, что прием левотироксина благотворно влияет не только на клиническую симптоматику гипотиреоза, но и на показатели липидного обмена. Количественное исследование 13 исследований с приемом левотироксина при мягком гипотиреозе, проведенное Danese и соавт. в 2000 г., выявило, что среднее снижение общего холестерина при заместительной терапии щитовидной железы составило 0,20 ммоль/л, снижение ЛПНП – 0,26 ммоль/л, без изменений уровня ЛПВП и триглицеридов [18].

Таким образом, очевидно, что дефицит функции щитовидной железы служит весомым поводом для начала проведения вторичной профилактики ИБС. Имеющиеся статистические данные, свидетельствующие о большей ассоциации ИБС и ее факторов риска с гипотиреозом у женщин, нежели у мужчин [13], подчеркивают особую актуальность профилактики ИБС именно в этой группе.

Сердечная недостаточность и клинический гипотиреоз

Как известно, для нормальной работы сердечной мышцы необходимы гормоны щитовидной железы. T_3 влияет на лузи- и инотропную функцию миокарда, сократимость миокарда и сосудистую функцию [19, 20]. Хронический гипотиреоз у взрослых крыс приводит к утрате коронарных артериол и нарушению кровоснабжения миокарда, что вызывает неадекватные изменения в миоцитах и способствует развитию сердечной недостаточности [21]. Значительные изменения в сердечной структуре и функции фиксируются и у пациентов как с манифестным, так и с субклиническим гипотиреозом, но степень этих изменений коррелирует с тяжестью и длительностью нарушения функции щитовидной железы и более выражена при манифестном гипотиреозе [19–23]. Гипотиреоз также характеризуется снижением сердечного выброса за счет уменьшения частоты сердечных сокращений и ударного объема [19, 20]. Систолическая и диастолическая функции снижены как во время физической нагрузки, так и во время покоя, что ухудшает качество жизни больных. Преднагрузка на сердце снижается вследствие нарушения диастолической функции и уменьшения объема крови [24]. По результатам исследования отечественных исследователей, при первичном гипотиреозе нарушения диастолической функции миокарда возникают раньше, т.е. они предшествуют систолической дисфункции, причем по мере усиления гипофункции щитовидной железы параллельно наблюдается прогрессирование дисфункций миокарда [26]. Несмотря на снижение потребности в кислороде, при нехватке гормонов щитовидной железы нарушается энергетическая эффективность сердечной мышцы.

Во время экспериментальных исследований было продемонстрировано, что при гипотиреозе возникают атрофические изменения в сердечной ткани, что связано со снижением экспрессии тяжелой α-цепи миозина (*α-myosin heavy chain*, αМНС) и увеличением экспрессии тяжелой β-цепи миозина (β-myosin heavy chain, βМНС). Также гипотиреоз способствует расширению камер сердца и нарушению кровоснабжения миокарда [21, 27–29].

Существует несколько работ и клинических наблюдений, описывающих обратимую дилатационную кардиомиопатию при гипотиреозе [30, 31]. У гипотиреоидных пациентов при анализировании мРНК биоптатов сердечной ткани выявлялись различия в экспрессии кардиальных генов (αМНС и фосфоламбана) до и после заместительной терапии препаратами T_4 [31]. При достижении эутиреоза наблюдалось увеличение экспрессии гена αМНС одновременно с изменением соотношения между αМНС и βМНС в пользу первого, что, в свою очередь, приводило к улучшению сердечной функции и обратимости кардиомиопатии [31].

Следует отметить, что при сердечной недостаточности, хирургических вмешательствах на сердце, а также при инфаркте миокарда могут возникать нарушения в метаболизме гормонов щитовидной железы. Нарушается конверсия T_4 в T_3, и пониженное содержание T_3 в сыворотке крови может способствовать усугублению кардиологической патологии. Эти процессы являются мощным предиктором высокой смертности у пациентов с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями [27, 32–35].

Сердечная недостаточность и субклинический гипотиреоз

Растущее количество клинических данных свидетельствует о том, что к сердечной недостаточности может приводить не только манифестный, но и субклинический гипотиреоз [36–39]. Популяционное исследование The Health Aging and Body Composition показало, что после 4 лет наблюдения у пациентов в возрастной группе от 70 до 79 лет с уровнем ТТГ >7 мЕд/л распространенность сердечной недостаточности оказалась выше, чем у эутиреоидных пациентов [39].

В исследовании The Cardiovascular Health Study в течение 6 лет 3065 пациентам в возраст 65 лет и старше регулярно проводилось рутинную ЭхоКГ для выявления сердечной недостаточности [36]. У пациентов с уровнем ТТГ >10 мЕд/л наблюдалось повышение скорости пика Е (с поправкой на возраст, пол и АД). По данным этого же исследования, у пациентов с уровнем ТТГ >10 мЕд/л риск развития сердечной недостаточности со снижением фракции выброса составлял 80% по сравнению с 45% у эутиреоидных пациентов. В то же время подобной картины не наблюдалось у пожилых пациентов с уровнем ТТГ от 4,5 до 9,9 мЕд/л [36].

В исследовании PROSPER у пациентов с персистирующим субклиническим гипотиреозом было зафиксировано большее число госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью, нежели у пациентов с эутиреозом [37]. У пациентов с субклиническим гипотиреозом с уровнем ТТГ >10 мЕд/л частота сердечной недостаточности была значительно выше, нежели чем у эутиреоидных пациентов (с поправкой на возраст и пол) [37].

Полученные результаты показывают, что субклинический гипотиреоз с уровнем ТТГ >10 мЕд/л служит важным фактором риска развития сердечной недостаточности у пожилых пациентов.

Гипотиреоз и фибрилляция предсердий

Гипертиреоз имеет довольно очевидную ассоциацию с ФП. Недостаточность функции щитовидной железы связана с сердечно-сосудистыми факторами риска, которые также могут предрасполагать к развитию ФП. Так, существуют исследования, демонстрирующие увеличение массы тела параллельно с увеличением уровня ТТГ [40]. Также есть данные, связывающие гипотиреоз с риском развития сахарного диабета [41].

В нескольких исследованиях доказывается взаимозависимость между ФП и системным воспалением [42, 43], что важно в связи с тем, что повышение уровня С-реактивного белка также наблюдается при гипотиреозе [44]. О связях между гипотиреозом, АГ и сердечной недостаточностью, также влияющих на риск развития ФП, мы рассуждали выше. Увеличение массы левого желудочка и жесткость миокарда, наблюдаемые при недостаточности щитовидной железы [45, 46], также служат факторами риска развития ФП [47].

Однако, несмотря на все, казалось бы, убедительные доказательства, свидетельствующие о повышенном риске развития ФП при гипотиреозе, убедительных данных о взаимосвязи ФП и гипотиреоза на данный момент нет. Исследование Cardiovascular Health Study не выявило повышения частоты ФП у пациентов с субклиническим и клиническим гипотиреозом [48]. Более того, по данным Danish registry, гипотиреоз связан даже с пониженной частотой ФП по сравнению с эутиреоидной контрольной группой [49]. Eun-Jeong Kim и соавт. в своем исследовании, где анализировались данные, полученные в ходе Фремингемского исследования, не получили данных ни о повышенном, ни о пониженном риске ФП у пациентов с гипотиреозом [50].

Как бы то ни было, имеющихся данных недостаточно для того, чтобы с полной уверенностью подтвердить или опровергнуть взаимосвязь между гипотиреозом и ФП. Для решения этого вопроса необходимы дополнительные исследования с участием больших популяционных групп.

Общая смертность при манифестном и субклиническом гипотиреозе

В 2014 г. C. Selmer опубликовали работу, где они проанализировали смертность и заболеваемость сердечно-сосудистыми и иными патологиями пациентов с нарушениями функций щитовидной железы. Как следует из полученных данных, в целом уровень смертности от любых причин и общей заболеваемости был выше у пациентов с гипотиреозом по сравнению с эутиреоидной группой (кроме онкозаболеваний, которые встречались реже при клиническом гипотиреозе, нежели в контрольной группе), однако это результаты без поправки на возраст пациентов [51]. После поправки на возраст были получены удивительные результаты: частота смертности от всех указанных в исследовании причин была ниже в группе с субклиническим гипотиреозом, в то время как частота инфаркта миокарда и сердечной недостаточности осталась повышенной в группе как с манифестным, так и с субклиническим гипотиреозом. Статистически значимого снижения смертности при манифестном гипотиреозе не наблюдалось [51].

По данным таблицы, снижение уровня общей смертности отмечалось у пациентов с субклиническим гипотиреозом как I (ТТГ 5–10 мЕд/л), так и II степени (ТТГ >10 мЕд/л). Также заметно, что частота инфаркта миокарда и сердечной недостаточности возрастает в группе с субклиническим гипотиреозом, особенно в группе с субклиническим гипотиреозом II степени (ТТГ >10 мЕд/л). Достаточно интересные данные были получены в проспективном исследовании пациентов в возрасте 85 лет и старше: по результатам данной работы было показано, что более высокий уровень ТТГ ассоциирован с более низким уровнем смертности, даже после поправки на двигательную активность и состояние здоровья [52].

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что субклинический гипотиреоз связан с пониженной общей смертностью, о чем свидетельствуют убедительные данные, полученные в вышеуказанном ретроспективном когортном исследовании. С осторожностью можно даже говорить о некоторой пользе мягкого субклинического гипотиреоидного состояния с незначительным подъемом уровня ТТГ (на уровне 5–10 мЕд/л), и этот вопрос однозначно требует дальнейших

Частота и соотношение уровней инцидентности (incidence rate ratio, IRR) общей смертности, основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events, MACE), инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта и онкологических заболеваний [51]

Показатель	Всего (*n*)	Новых случаев (*n*)	Человеко-время (время риска) (1000 за год)	Частота возникновения (*n*/1000 за год)	Скорректированная частота возникновения (*n*/1000 за год)	Соотношение уровней инцидентности (95% CI)
Общая смертность						
Манифестный гипертиреоз	3902	528	22,0	24,0	15,5	1,25 (1,15–1,36)
Субклинический гипертиреоз	5979	1352	31,4	43,1	15,3	1,23 (1,16–1,30)
Степень I	2356	514	12,4	41,4	15,2	1,22 (1,12–1,33)
Степень II	3623	838	19,0	44,1	15,4	1,23 (1,15–1,32)
Эутиреоз	540 710	44 032	2727,5	16,1	12,4	1
Субклинический гипотиреоз	11 560	1246	58,8	21,2	11,4	0,92 (0,87–0,97)
Степень I	9084	980	46,0	21,3	11,4	0,92 (0,86–0,98)
Степень II	2476	266	12,8	20,8	11,3	0,91 (0,81–1,03)
Манифестный гипотиреоз	1549	169	8,3	20,4	12,4	0,99 (0,86–1,16)
Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события						
Манифестный гипертиреоз	3902	402	21,5	18,7	15,1	1,16 (1,05–1,27)
Субклинический гипертиреоз	5979	942	30,5	30,9	14,3	1,09 (1,02–1,16)

Окончание таблицы

Показатель	Всего (*n*)	Новых случаев (*n*)	Человеко-время (время риска) (1000 за год)	Частота возникновения (*n*/1000 за год)	Скорректированная частота возникновения (*n*/1000 за год)	Соотношение уровней инцидентности (95% CI)
Степень I	2356	373	12,0	31,0	14,6	1,12 (1,01–1,24)
Степень II	3623	569	18,5	30,8	14,1	1,07 (0,99–1,16)
Эутиреоз	540 710	38 606	2677,4	14,4	13,1	1
Субклинический гипотиреоз	11 560	1099	57,4	19,2	13,1	0,99 (0,94–1,06)
Степень I	9084	863	45,0	19,2	13,1	0,99 (0,93–1,06)
Степень II	2476	236	12,4	19,0	13,1	1,00 (0,88–1,14)
Манифестный гипотиреоз	1549	137	8,1	16,9	12,7	0,96 (0,82–1,14)
Инфаркт миокарда						
Манифестный гипертиреоз	3902	86	21,9	3,9	3,3	1,03 (0,83–1,27)
Субклинический гипертиреоз	5979	202	31,1	6,5	3,3	1,02 (0,89–1,18)
Степень I	2356	89	12,3	7,3	3,6	1,13 (0,92–1,39)
Степень II	3623	113	18,8	6,0	3,1	0,95 (0,79–1,15)
Эутиреоз	540 710	10 417	2709,3	3,8	3,3	1
Субклинический гипотиреоз	11 560	297	58,3	5,1	3,7	1,13 (1,01–1,27)
Степень I	9084	223	45,6	4,9	3,5	1,08 (0,95–1,24)
Степень II	2476	74	12,7	5,8	4,3	1,33 (1,06–1,67)
Манифестный гипотиреоз	1549	41	8,2	5,0	3,9	1,21 (0,89–1,65)
Сердечная недостаточность						
Манифестный гипертиреоз	3902	192	21,7	8,9	6,5	1,14 (0,99–1,32)
Субклинический гипертиреоз	5979	505	30,6	16,5	6,8	1,20 (1,10–1,31)
Степень I	2356	197	12,1	16,3	6,8	1,20 (1,04–1,38)
Степень II	3623	308	18,5	16,6	6,8	1,20 (1,07–1,34)
Эутиреоз	540 710	18 908	2695,9	7,0	5,7	1
Субклинический гипотиреоз	11 560	558	57,9	9,6	5,9	1,03 (0,94–1.12)
Степень I	9084	435	45,3	9,6	5,9	1,02 (0,93–1,12)
Степень II	2476	123	12,6	9,8	6,1	1,07 (0,89–1,27)
Манифестный гипотиреоз	1549	69	8,2	9,5	5,8	1,01 (0,8–1,28)
Инсульт						
Манифестный гипертиреоз	3902	177	21,6	8,2	7,3	1,04 (0,89–1,20)
Субклинический гипертиреоз	5979	419	30,8	13,6	7,2	1,02 (0,93–1,12)
Степень I	2356	168	12,1	13,8	7,4	1,06 (0,91–1,23)
Степень II	3623	251	18,6	13,5	7,0	1,00 (0,88–1,13)
Эутиреоз	540 710	18 867	2694,3	7,0	7,1	1
Субклинический гипотиреоз	11 560	515	57,9	8,9	6,7	0,94 (0,86–1,03)
Степень I	9084	399	45,3	8,8	6,6	0,93 (0,84–1,02)
Степень II	2476	116	12,5	9,2	7,0	0,99 (0,83–1,19)
Манифестный гипотиреоз	1549	59	8,2	7,2	6,0	0,85 (0,66–1,10)
Онкологические заболевания						
Манифестный гипертиреоз	3902	356	21,5	16,6	17,9	1,03 (0,93–1,15)
Субклинический гипертиреоз	5979	742	30,2	24,5	17,5	1,02 (0,95–1,10)
Степень I	2356	300	12,0	25,1	18,0	1,05 (0,94–1,17)
Степень II	3623	442	18,3	24,2	17,1	1,00 (0,91–1,10)
Эутиреоз	540 710	40 118	2662,1	15,1	17,6	1
Субклинический гипотиреоз	11 560	979	57,2	17,1	16,0	0,91 (0,85–0,97)
Степень I	9084	772	44,7	17,3	16,1	0,91 (0,85–0,98)
Степень II	2476	207	12,5	16,6	15,5	0,88 (0,77–1,01)
Манифестный гипотиреоз	1549	108	8,1	13,3	13,4	0,77 (0,63–0,92)

исследований. Однако в то же время данный возможный положительный эффект «мягкого» гипотиреоидного состояния в значительной степени нивелируется возросшей частотой инфаркта миокарда и сердечной недостаточности. Еще один аспект, который необходимо учитывать при наблюдении пациентов с субклиническим гипотиреозом и принятии решения о целесообразности назначения заместительной терапии – это риск прогрессирования заболевания с развитием манифестного гипотиреоза. В одном исследовании было показано, что у пациентов с уровнем ТТГ от 4,5 до 10 мЕд/л риск развития манифестного гипотиреоза возрастает при наличии анти-ТПО [53]. Вместе с тем еще в одной работе было показано, что у мужчин и женщин в возрасте старше 55 лет спустя 72 мес наблюдения уровень ТТГ при исходных значениях от 5,0 до 9,9 мЕд/л нормализовался в 52% случаев без назначения терапии [54].

Таким образом, контроль за состоянием сердечно-сосудистой, дыхательной системы при недостаточности щитовидной железы приобретает особо важное значение, так как при своевременной профилактике и компенсации патологий сердечно-сосудистой системы картина общей смертности при гипотиреозе была бы еще более благоприятной. Видимо, оптимальная тактика – это определение сердечно-сосудистых рисков у пациентов с субклиническим гипотиреозом. В случае отсутствия таких факторов риска, как курение, избыточная масса тела, гиперлипидемия, сахарный диабет, гиподинамия и т.д., у лиц без диагностированной ИБС и/или сердечной недостаточности, рациональнее всего было бы держать уровень гормонов щитовидной железы в пределах «мягкого» гипотиреоза, что позволило бы снизить уровень общей смертности без повышения рисков сердечно-сосудистых катастроф.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России:
Драпкина Оксана Михайловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, руководитель отделения кардиологии
E-mail: drapkina@yandex.ru
Гегенава Бадри Борисович – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, врач-терапевт ЛДО № 4 УКБ № 2
E-mail: gegenava.badri@gmail.com
Моргунова Татьяна Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии
Фадеев Валентин Викторович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой эндокринологии, директор Клиники эндокринологии

ЛИТЕРАТУРА

1. Hollowell J., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. P. 489–499.

2. Boucai L., Hollowell J.G., Surks M.I. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits // Thyroid. 2011. Vol. 21, N 1. P. 5–11.

3. Roberts C., Ladenson P.W. Hypothyroidism // Lancet. 2004. Vol. 363, N 9411. P. 793–803.

4. Helfand M.; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force // Ann. Intern. Med. 2004. Vol. 140, N 2. P. 128–141.

5. Liu D., Jiang F., Shan Z., Wang B. et al. A cross-sectional survey of relationship between serum TSH level and blood pressure // J. Hum. Hypertens. 2010. Vol. 24, N 2. P. 134–138.

6. Cai Y., Ren Y., Shi J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data // Hypertens Res. 2011. Vol. 34, N 10. P. 1098–1105.

7. Ojamaa K., Klemperer J.D., Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle // Thyroid. 1996. Vol. 85. P. 734–738.

8. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз : руководство для врачей. М., 2002.

9. Gumieniak O., Perlstein T.S., Hopkins P.N., Brown N.J. et al. Thyroid function and blood pressure homeostasis in euthyroid subjects // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. P. 3455–3461.

10. Montenegro J., Gonzalez O., Saracho R., Aguirre R. et al. Changes in renal function in primary hypothyroidism // Am. J. Kidney Dis. 1996. Vol. 27. P. 195–198.

11. Marcisz C., Jonderko G., Kucharz E.J. Influence of short-time application of a low sodium diet on blood pressure in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism during therapy // Am. J. Hypertens. 2001. Vol. 14. P. 995–1002.

12 Saltiki K., Voidonikola P., Stamatelopoulos K., Mantzou E. et al. Association of thyroid function with arterial pressure in normotensive and hypertensive euthyroid individuals: a cross-sectional study // Thyroid Res. 2008. Vol. 29. P. 3–9.

13. Mayer O., Simon J., Filipovsky J., Plaskova M. et al. Hypothyroidism in coronary heart disease and its relation to selected risk factors // Vasc. Health Risk Manag. 2006. Vol. 2, N 4. P. 499–506.

14. Mayer O. Jr, Simon J., Hrbkova J. et al. Epidemiological study of hypothyroidism as cardiovascular risk in population // Cas. Lek. Cesk. 2005. Vol. 144. P. 459–464.

15. Vanderpump M.P.J., Tunbridge W.M.G. The epidemiology of thyroid disease // The Thyroid. 9th ed. / eds L.E. Braveman, R.D. Utigers. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1996. P. 474–482.

16. Wald D.S., Law M., Morris J.K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis // Br. Med. J. 2002. Vol. 325. P. 1202–1206.

17. Christ-Crain M., Meier C., Guglielmetti M. et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial // Atherosclerosis. 2003. Vol. 166. P. 379–386.

18. Danese M.D., Ladenson P.W., Meinert C.L. et al. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: A quantitative review of the literature // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 2993–3000.

19. Klein I., Danzi S. Thyroid disease and the heart // Circulation. 2007. Vol. 116. P. 1725–1735.

20. Fazio S., Palmieri E.A., Lombardi G., Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system // Recent Prog. Horm. Res. 2004. Vol. 59. P. 31–50.

21. Tang Y.D., Kuzman J.A., Said S., Anderson B.E. et al. Low thyroid function leads to cardiac atrophy with chamber dilatation, impaired myocardial blood flow, loss of arterioles, and severe systolic dysfunction // Circulation. 2005. Vol. 112. P. 3122–3130.

22. Biondi B., Palmieri E.A., Lombardi G., Fazio S. Subclinical hypothyroidism and cardiac function // Thyroid. 2002. Vol. 12. P. 505–510.

23. Biondi B., Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease // Endocrine. 2004. Vol. 24. P. 1–13.

24. Ripoli A., Pingitore A., Favilli B., Bottoni A. et al. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 45. P. 439–445.

25. Biondi B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism // Thyroid. 2007. Vol. 17. P. 625–630.

26. Батчаев Э.О. Особенности поражения сердца при первичном гипотиреозе. М., 2005.

27. Gerdes A.M., Iervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure // Circulation. 2010. Vol. 122. P. 385–393.

28. Liu Y., Redetzke R.A., Said S., Pottala J.V. et al. Serum thyroid hormone levels may not accurately reflect thyroid tissue levels and cardiac function in mild hypothyroidism // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2008. Vol. 294. P. H2137–H2143.

29. Liu Z., Gerdes A.M. Influence of hypothyroidism and the reversal of hypothyroidism on hemodynamics and cell size in the adult rat heart // J. Mol. Cell. Cardiol. 1990. Vol. 22. P. 1339–1348.

30. Khochtali I., Hamza N., Harzallah O., Hamdi S. et al. Reversible dilated cardiomyopathy caused by hypothyroidism // Int. Arch. Med. 2011. Vol. 21. P. 4–20.

31. Ladenson P.W., Sherman S.I., Baughman K.L., Ray P.E. et al. Reversible alterations in myocardial gene expression in a young man with dilated cardiomyopathy and hypothyroidism // PNAS. 1992. Vol. 89. P. 5251–5255.

32. Khalife W.I., Tang Y.D., Kuzman J.A., Thomas T.A. et al. Treatment of subclinical hypothyroidism reverses ischemia and prevents myocyte loss and progressive LV dysfunction in hamsters with dilated cardiomyopathy // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2005. Vol. 289. P. H2409–H2415.

33. Mourouzis I., Forini F., Pantos C., Iervasi G. Thyroid hormone and cardiac disease: from basic concepts to clinical application // J. Thyroid Res. 2011. Article ID 958626.

34. Pingitore A., Landi P., Taddei M.C., Ripoli A. et al. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure // Am. J. Med. 2005. Vol. 118. P. 132–136.

35. Iervasi G., Pingitore A., Landi P., Raciti M. et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease // Circulation. 2003. Vol. 107. P. 708–713.

36. Rodondi N., Bauer D.C., Cappola A.R., Cornuz J. et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health Study // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 52. P. 1152–1159.

37. Nanchen D., Gussekloo J., Westendorp R.G., Stott D.J. et al. and PROSPER Group. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. P. 852–861.

38. Gencer B., Collet T.H., Virgini V., Bauer D.C. et al. and Thyroid Studies Collaboration. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from six prospective cohorts // Circulation. 2012. Vol. 126. P. 1040–1049.

39. Rodondi N., Newman A.B., Vittinghoff E., de Rekeneire N. et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death // Arch. Intern. Med. 2005. Vol. 165. P. 2460–2466.

40. Svare A., Nilsen T.I.L., Bjoro T., Asvold B.O. et al. Serum TSH related to measures of body mass: longitudinal data from the HUNT Study, Norway // Clin. Endocrinol. 2011. Vol. 74. P. 769–775.

41. Ganz K., Kozak G.P. Diabetes mellitus and primary hypothyroidism // Arch. Intern. Med. 1974. Vol. 134. P. 430–432.

42. Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C., Houghtaling P.L. et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation // Circulation. 2003. Vol. 108. P. 3006–3010.

43. Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D., Wazni O. et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias // Circulation. 2001. Vol. 104. P. 2886–2891.

44. Christ-Crain M., Meier C., Guglielmetti M., Huber P.R. et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial // Atherosclerosis. 2003. Vol. 166. P. 379–386.

45. Brenta G., Mutti L.A., Schnitman M., Fretes O. et al. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy // Am. J. Cardiol. 2003. Vol. 91. P. 1327–1330.

46. Ripoli A., Pingitore A., Favilli B., Bottoni A. et al. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 45. P. 439–445.

47. Schnabel R.B., Sullivan L.M., Levy D., Pencina M.J. et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study // Lancet. 2009. Vol. 373. P. 739–745.

48. Cappola A.R., Fried L.P., Arnold A.M., Danese M.D. et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults // JAMA. 2006. Vol. 295. P. 1033–1041.

49. Selmer C., Olesen J.B., Hansen M.L., Lindhardsen J. et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study // BMJ. 2012. Vol. 345. Article ID e7895.

50. Kim E.-J., Lyass A., Wang N., Massaro J.M. et al. Relation of hypothyroidism and incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study) // Am. Heart J. 2014. Vol. 167, N 1. P. 123–126.

51. Selmer Ch., Olesen J.B., Hansen M.L., von Kappelgaard L.M. et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: A Large Population Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99, N 7. P. 2372–2382.

52. Cai Y., Ren Y., Shi J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data // Hypertens. Res. 2011. Vol. 34. P. 1098–1105.

53. Somwaru L., Rariy C., Arnold A., Cappola A. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the Cardiovascular Health Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. P. 1962–1969.

54. Diez J., Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. P. 4890–4897.

REFERENCES

1. Hollowell J., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab. 2002; Vol. 87: 489–99.

2. Boucai L., Hollowell J.G., Surks M.I. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. Thyroid. 2011; Vol. 21 (1): 5–11.

3. Roberts C., Ladenson P.W. Hypothyroidism. Lancet. 2004; Vol. 363 (9411): 793–803.

4. Helfand M.; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2004; Vol. 140 (2): 128–41.

5. Liu D., Jiang F., Shan Z., Wang B. et al. A cross-sectional survey of relationship between serum TSH level and blood pressure. J Hum Hypertens. 2010; Vol. 24 (2): 134–8.

6. Cai Y., Ren Y., Shi J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data. Hypertens Res. 2011; Vol. 34 (10): 1098–105.

7. Ojamaa K., Klemperer J.D., Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. Thyroid. 1996; Vol. 85: 734–8.

8. Fadeev V.V., Mel'nichenko G.A. Hypothyroidism : a guide for physicians. Moscow, 2002. (in Russian)

9. Gumieniak O., Perlstein T.S., Hopkins P.N., Brown N.J. et al. Thyroid function and blood pressure homeostasis in euthyroid subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2004; Vol. 89: 3455–61.

10. Montenegro J., Gonzalez O., Saracho R., Aguirre R. et al. Changes in renal function in primary hypothyroidism. Am J Kidney Dis. 1996; Vol. 27: 195–8.

11. Marcisz C., Jonderko G., Kucharz E.J. Influence of short-time application of a low sodium diet on blood pressure in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism during therapy. Am J Hypertens. 2001; Vol. 14: 995–1002.

12 Saltiki K., Voidonikola P., Stamatelopoulos K., Mantzou E. et al. Association of thyroid function with arterial pressure in normotensive and hypertensive euthyroid individuals: a cross-sectional study. Thyroid Res. 2008; Vol. 29: 3–9.

13. Mayer O., Simon J., Filipovsky J., Plaskova M. et al. Hypothyroidism in coronary heart disease and its relation to selected risk factors. Vasc Health Risk Manag. 2006; Vol. 2 (4): 499–506.

14. Mayer O.Jr, Simon J., Hrbkova J. et al. Epidemiological study of hypothyroidism as cardiovascular risk in population. Cas Lek Cesk. 2005; Vol. 144: 459–64.

15. Vanderpump M.P.J., Tunbridge W.M.G. The epidemiology of thyroid disease. The Thyroid. 9th ed. / eds L.E. Braveman, R.D. Utigers. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1996: 474–82.

16. Wald D.S., Law M., Morris J.K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. Br Med J. 2002; Vol. 325: 1202–6.

17. Christ-Crain M., Meier C., Guglielmetti M. et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. Atherosclerosis. 2003; Vol. 166: 379–86.

18. Danese M.D., Ladenson P.W., Meinert C.L. et al. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: A quantitative review of the literature. J Clin Endocrinol Metab. 2000; Vol. 85: 2993–3000.

19. Klein I., Danzi S. Thyroid disease and the heart. Circulation. 2007; Vol. 116: 1725–35.

20. Fazio S., Palmieri E.A., Lombardi G., Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. Recent Prog Horm Res. 2004; Vol. 59: 31–50.

21. Tang Y.D., Kuzman J.A., Said S., Anderson B.E. et al. Low thyroid function leads to cardiac atrophy with chamber dilatation, impaired myocardial blood flow, loss of arterioles, and severe systolic dysfunction. Circulation. 2005; Vol. 112: 3122–30.

22. Biondi B., Palmieri E.A., Lombardi G., Fazio S. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. Thyroid. 2002; Vol. 12: 505–10.

23. Biondi B., Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. Endocrine. 2004; Vol. 24: 1–13.

24. Ripoli A., Pingitore A., Favilli B., Bottoni A. et al. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study. J Am Coll Cardiol. 2005; Vol. 45: 439–45.

25. Biondi B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism. Thyroid. 2007; Vol. 17: 625–30.

26. Batchaev E.O. Features heart disorders in primary hypothyroidism. Moscow, 2005. (in Russian)

27. Gerdes A.M., Iervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure. Circulation. 2010; Vol. 122: 385–93.

28. Liu Y., Redetzke R.A., Said S., Pottala J.V. et al. Serum thyroid hormone levels may not accurately reflect thyroid tissue levels and cardiac function in mild hypothyroidism. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008; Vol. 294: H2137–43.

29. Liu Z., Gerdes A.M. Influence of hypothyroidism and the reversal of hypothyroidism on hemodynamics and cell size in the adult rat heart. J Mol Cell Cardiol. 1990; Vol. 22: 1339–48.

30. Khochtali I., Hamza N., Harzallah O., Hamdi S. et al. Reversible dilated cardiomyopathy caused by hypothyroidism. Int Arch Med. 2011; Vol. 21: 4–20.

31. Ladenson P.W., Sherman S.I., Baughman K.L., Ray P.E. et al. Reversible alterations in myocardial gene expression in a young man with dilated cardiomyopathy and hypothyroidism. PNAS. 1992; Vol. 89: 5251–5.

32. Khalife W.I., Tang Y.D., Kuzman J.A., Thomas T.A. et al. Treatment of subclinical hypothyroidism reverses ischemia and prevents myocyte loss and progressive LV dysfunction in hamsters with dilated cardiomyopathy. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005; Vol. 289: H2409–15.

33. Mourouzis I., Forini F., Pantos C., Iervasi G. Thyroid hormone and cardiac disease: from basic concepts to clinical application. J Thyroid Res. 2011; ID 958626.

34. Pingitore A., Landi P., Taddei M.C., Ripoli A. et al. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. Am J Med. 2005; Vol. 118: 132–6.

35. Iervasi G., Pingitore A., Landi P., Raciti M. et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. Circulation. 2003; Vol. 107: 708–13.

36. Rodondi N., Bauer D.C., Cappola A.R., Cornuz J. et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol. 2008; Vol. 52: 1152–9.

37. Nanchen D., Gussekloo J., Westendorp R.G., Stott D.J. et al. and PROSPER Group. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. J Clin Endocrinol Metab. 2012; Vol. 97: 852–61.

38. Gencer B., Collet T.H., Virgini V., Bauer D.C. et al. and Thyroid Studies Collaboration. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from six prospective cohorts. Circulation. 2012; Vol. 126: 1040–9.

39. Rodondi N., Newman A.B., Vittinghoff E., de Rekeneire N. et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. Arch Intern Med. 2005; Vol. 165: 2460–6.

40. Svare A., Nilsen T.I.L., Bjoro T., Asvold B.O. et al. Serum TSH related to measures of body mass: longitudinal data from the HUNT Study, Norway. Clin Endocrinol. 2011; Vol. 74: 769–75.

41. Ganz K., Kozak G.P. Diabetes mellitus and primary hypothyroidism. Arch Intern Med. 1974; Vol. 134: 430–2.

42. Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C., Houghtaling P.L. et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. Circulation. 2003; Vol. 108: 3006–10.

43. Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D., Wazni O. et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias. Circulation. 2001; Vol. 104: 2886–91.

44. Christ-Crain M., Meier C., Guglielmetti M., Huber P.R. et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. Atherosclerosis. 2003; Vol. 166: 379–86.

45. Brenta G., Mutti L.A., Schnitman M., Fretes O. et al. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. Am J Cardiol. 2003; Vol. 91: 1327–30.

46. Ripoli A., Pingitore A., Favilli B., Bottoni A. et al. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study. J Am Coll Cardiol. 2005; Vol. 45: 439–45.

47. Schnabel R.B., Sullivan L.M., Levy D., Pencina M.J. et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. Lancet. 2009; Vol. 373: 739–45.

48. Cappola A.R., Fried L.P., Arnold A.M., Danese M.D. et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. JAMA. 2006; Vol. 295: 1033–41.

49. Selmer C., Olesen J.B., Hansen M.L., Lindhardsen J. et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. BMJ. 2012; Vol. 345: ID e7895.

50. Kim E.-J., Lyass A., Wang N., Massaro J.M. et al. Relation of hypothyroidism and incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). Am Heart J. 2014; Vol. 167 (1): 123–6.

51. Selmer Ch., Olesen J.B., Hansen M.L., von Kappelgaard L.M. et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: A Large Population Study. J Clin Endocrinol Metab. 2014; Vol. 99 (7): 2372–82.

52. Cai Y., Ren Y., Shi J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data. Hypertens Res. 2011; Vol. 34: 1098–105.

53. Somwaru L., Rariy C., Arnold A., Cappola A. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the Cardiovascular Health Study. J Clin Endocrinol Metab. 2012; Vol. 97: 1962–9.

54. Diez J., Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. J Clin Endocrinol Metab. 2004; Vol. 89: 4890–7.

Современные подходы к лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы и осложнения супрессивной терапии левотироксином

Т.Ю. Демидова[1], И.Н. Дроздова[1], Ф.А. Орлов[2], Н.П. Потехин[2]

[1] ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва
[2] ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва

Самой распространенной опухолью эндокринной системы является рак щитовидной железы. Как и любая злокачественная опухоль, карцинома щитовидной железы является опасным для жизни заболеванием, которое потенциально может привести к гибели больного. Однако при правильно выполненном хирургическом лечении и послеоперационном ведении у пациентов с раком щитовидной железы отмечается благоприятный прогноз. Современные подходы к лечению данного заболевания должны учитывать не только стадию опухолевого процесса, но и наличие сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца, тахиаритмии), так как последующая супрессивная терапия левотироксином крайне отрицательно воздействует на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: высокодифференцированный рак щитовидной железы, радиойодтерапия, супрессивная терапия левотироксином

Modern approaches to the treatment of thyroid cancer and complications of suppressive therapy with levothyroxine

T.Yu. Demidova[1], I.N. Drozdova[1], Ph.A. Orlov[2], N.P. Potekhin[2]

[1] Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow
[2] Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow

Among the most common tumors of the endocrine system is thyroid cancer. As any malignant tumor, carcinoma of the thyroid is a dangerous disease and can potentially lead to death of the patient. However, if done correctly, surgical treatment and post-operative management in patients with thyroid cancer favorable prognosis. Modern approaches to the treatment of this disease must consider not only the stage of tumor process, but also the presence of concomitant diseases (ischemic heart disease, tachyarrhythmias), since the subsequent suppressive therapy with levothyroxine has a detrimental effect on the cardiovascular system.

Keywords: thyroid cancer, radioiodine therapy, suppressive therapy with levothyroxine

Высокодифференцированный рак щитовидной железы (ВДРЩЖ) не является частой опухолью (встречаются не более чем в 1% случаев выявления злокачественных процессов у человека). Однако среди опухолей эндокринной системы он доминирует, составляя 90–95% тиреоидного рака [17]. Термин «высокодифференцированный рак щитовидной железы» объединяет гистологические типы папиллярных и фолликулярных карцином. Среди узловых образований щитовидной железы (ЩЖ) рак выявляется в 4,7–5,0% наблюдений [29]. В 2014 г. в России было зарегистрировано 10 358 (1655 мужчин, 8703 женщины) вновь выявленных больных раком щитовидной железы (РЩЖ). Средний возраст больных 53,7 года (мужчины – 53,1 года, женщины – 53,9 года). Прирост абсолютного числа

заболевших составил 1,88% у мужчин и 7,73% у женщин. Мужчины болели РЩЖ значительно реже женщин [2].

Отличительные особенности ВДРЩЖ – очень медленный рост и хороший прогноз при своевременном выявлении и правильно проведенном лечении. Согласно результатам исследований F.P. Ruggiero и F.G. Fedok [27], у 20% больных ВДРЩЖ развиваются рецидивы, что в 8% наблюдений приводит к неблагоприятному прогнозу. L. Duntas и соавт. [13] указывают на 30% рецидивов после 30 лет наблюдении за больными ВДРЩЖ. В исследовании J. Albores-Saavedra и соавт. [4] 10-летняя выживаемость больных ВДРЩЖ превышает 90% [4]. Смертность 70% больных обусловлена высокодифференцированным папиллярным и фолликулярным РЩЖ [9]. По данным И.В. Комиссаренко и соавт. [3], летальность, связанная с ВДРЩЖ, у пациентов до 40 лет составляет 3,4%, от 41 до 60 лет – 6,9%, у больных старше 65 лет этот показатель увеличивается до 24,4%. J.D. Lin и соавт. [19] отмечают, что смертность у больных папиллярным РЩЖ T1N0M0 составляет 19%.

По результатам многочисленных исследований, на прогноз у больных ВДРЩЖ влияет множество факторов: возраст и пол пациента, местное распространение опухоли и отдаленные метастазы, стадия опухолевого процесса, объем и методика операции, послеоперационная радиойодтерапия (РЙТ) и супрессивная терапия препаратами левотироксина (L-T4). При этом, согласно разным исследованиям, степень влияния этих факторов на прогноз у больных ВДРЩЖ кардинально отличается. Наибольшие споры вызывают объем оперативного вмешательства и тактика послеоперационного ведения больного.

Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых (2016 г.)

Объем хирургического лечения

Специалистами ФГБУ «Эндокринологического научного центра» Минздрава России разработан проект Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению ВДРЩЖ у взрослых (редакция 2016 г.) [1]. Согласно данным рекомендациям, стандартной операцией при ВДРЩЖ является экстрафасциальная тиреоидэктомия. Вмешательство такого объема снижает риск летального исхода и персистенции заболевания и сопряжено с минимальным риском осложнений при выполнении опытным хирургом. Гемитиреоидэктомия может быть выполнена при солитарной опухоли ЩЖ размером ≤2 см (T1) в отсутствие достоверных до-, интра- и послеоперационных данных о поражении регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазах. При размере опухоли <2 см, но при наличии данных об экстракапсулярной инвазии или о предоперационном парезе голосовой связки со стороны поражения необходима тиреоидэктомия. Пациент, которому предлагают выполнить или уже выполнили гемитиреоидэктомию, должен быть предупрежден о вероятности рецидива в контрлатеральной доле и зоне регионарного лимфооттока, сложности послеоперационного стадирования заболевания и, соответственно, планировании дальнейшего наблюдения: проведение сцинтиграфии всего тела (СВТ) и оценка тиреоглобулина (ТГ). Показанием к хирургическому лечению при ВДРЩЖ являются IV–VI категории цитологического заключения по современной Международной цитологической классификации (Bethesda Thyroid Classification, 2009) (табл. 1). При III категории (атипия неясного значения) необходима повторная пункция, по результатам которой уточняется степень риска злокачественности узла. Показания к оперативному лечению при III и IV категориях цитологического заключения могут обсуждаться в индивидуальном порядке с пациентом в рамках дополнительного использования применяемых молекулярно-генетических панелей, дающих дополнительную информацию о риске ВДРЩЖ. Однако в связи с крайне ограниченным опытом таких исследований в России группа экспертов на момент публикации клинических рекомендаций не высказывается ни «за», ни «против». Первичный объем оперативного лечения при заключениях, в разной степени подозрительных в отношении ВДРЩЖ (III–V категории), зависит от тактики, принятой в конкретном специализированном учреждении. Основополагающим является определение окончательного объема оперативного лечения по результатам планового гистологического исследования [1].

Удаление лимфатических узлов центральной зоны (VI уровень) показано, если по данным дооперационного обследования есть подозрение на наличие метастазов в этой зоне или они выявлены интраоперационно. Профилактическое удаление лимфатических узлов VI зоны при размере опухоли (опухолей) <2 см увеличивает количество осложнений, не влияя на смертность, однако снижает количество рецидивов и повторных вмешательств (частота микрометастазирования в центральной клетчатке составляет 25–30%). Большинство экспертов высказываются против этой процедуры. Удаление клетчатки VII зоны показано при наличии данных предоперационой компьютерной томографии (КТ) с контрастированием о метастазировании в этой зоне.

Таблица 1. Современная Международная цитологическая классификация (Bethesda Thyroid Classification, 2009)

I категория	Неинформативная пункция (периферическая кровь, густой коллоид, кистозная жидкость)
II категория	Доброкачественное образование (коллоидные и аденоматозные узлы, хронический аутоиммунный или подострый тиреоидит)
III категория	Атипия неопределенного значения (сложная для интерпретации пункция с подозрением на опухолевое поражение)
IV категория	Фолликулярная неоплазия
V категория	Подозрение на злокачественную опухоль (подозрение на папиллярный или на медуллярный рак, на метастатическую карциному или на лимфому)
VI категория	Злокачественная опухоль (папиллярный, низкодифференцированный, медуллярный или анапластический рак)

Удаление клетчатки II–V уровней фасциально-клетчаточного пространства шеи выполняют только при доказанном метастатическом поражении по результатам тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ). Первичное избирательное удаление метастатических лимфоузлов без удаления футлярно-фасциального блока не рекомендовано [1].

Послеоперационное стадирование

Определение стадии заболевания после операции необходимо для оценки индивидуального прогноза и выбора протокола дальнейшего ведения пациента [1]:

- группа низкого риска – пациенты с солитарной или первично-множественной опухолью T1N0M0;
- группа промежуточного риска – пациенты с солитарной или первично-множественной опухолью T23N01M0;
- группа высокого риска – пациенты с любой опухолью T4N1M0, любые TN при M1.

Послеоперационная радиойодтерапия

Терапия ^{131}I позволяет уничтожить микроскопические остатки опухоли, а в некоторых наблюдениях оказывает полный или частичный лечебный эффект при метастазировании в легких. РЙТ в целом оказывает положительное влияние на смертность и безрецидивную выживаемость в группе промежуточного и высокого риска. РЙТ проводится на фоне безйодной диеты и высокого уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Последний может достигаться эндогенной стимуляцией или введением рекомбинантного ТТГ. В настоящий момент не доказаны сравнительные лечебные и диагностические преимущества и недостатки каждого метода при явном преимуществе в комфорте со стороны рекомбинантного ТТГ. В настоящий момент применение рекомбинантного ТТГ определяется его труднодоступностью в Российской Федерации и требует дальнейших исследований. Радиойодтерапия ^{131}I позволяет на 2–3-и сутки провести СВТ и выявить недиагностированные метастазы. Показания для проведения радиойодтерапии ^{131}I определяются послеоперационным стадированием. В связи с отсутствием влияния на показатели смертности проведение РЙТ в группе низкого риска не показано. Радиойодтерапия ^{131}I показана всем больным группы промежуточного и высокого риска, так как она достоверно уменьшает вероятность прогрессирования заболевания и увеличивает выживаемость, но может отличаться режимом дозирования [1].

Супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов

Заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов направлена на коррекцию послеоперационного гипотиреоза, супрессивная – на подавление ТТГ-зависимого роста остаточных опухолевых клеток. Препаратом выбора является левотироксин (L-T4). Супрессивная терапия показана пациентам с доказанной опухолевой персистенцией ВДРЩЖ при отсутствии у них ишемической болезни сердца, тахиаритмий, прогрессирующего остеопороза. Целевое значение ТТГ не должно превышать 0,1 мЕд/л при нормальных значениях свободного T_4. Заместительная терапия показана пациентам с ВДРЩЖ после операции без доказанной опухолевой персистенции и любым пациентам при наличии у них ишемической болезни сердца, тахиаритмий, прогрессирующем остеопорозе. Целевое значение ТТГ – 0,2–1 мЕд/л [1].

Клинические рекомендации Европейской и Американской тиреоидных ассоциаций

Существующие европейские и американские клинические рекомендации (2006 г.) сходны с рекомендациями российских специалистов по объему хирургического лечения и показаниям к проведению РЙТ [21, 8,5]. При этом подходы к назначению супрессивной терапии различаются. Если, по мнению российских специалистов, при назначении супрессивной терапии в первую очередь необходимо учитывать наличие у пациентов заболеваний сердечно-сосудистой (ишемическая болезнь сердца, тахиаритмии) и костной (остеопороз) систем, то в клинических рекомендациях Европейской (ETA) и Американской (ATA) тиреоидных ассоциаций супрессивная терапия показана всем больным ВДРЩЖ независимо от сопутствующей патологии. Однако между этими рекомендациями существует несколько отличий в подходах к супрессивной терапии левотироксином (табл. 2).

Влияние супрессивной терапии левотироксином на сердечно-сосудистую систему

Терапевтический потенциал и длительность супрессивной терапии левотироксином до сих пор дискутируются. Супрессивная терапия левотироксином не безопасна для пациентов, потому что в результате ее проведения пациенты находятся в состоянии субклинического тиреотоксикоза.

В ряде исследований было доказано, что хроно-, ино- и лизинотропные (т.е. диастолическое расслабление) эффекты от избытка тиреоидных гормонов на сердце присутствуют и при субклиническом тиреотоксикозе, более того, они могут привести к повышению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. У пациентов с субклиническим тиреотоксикозом при проведении 24-часового холтеровского мониторирования отмечено увеличение числа сердечных сокращений за сутки по сравнению с пациентами с эутиреозом и количества преждевременных сокращений предсердий и желудочков [7, 30]. Результаты 2 небольших исследований показали увеличение массы миокарда левого желудочка у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом, но это наблюдение не было подтверждено в более крупных исследованиях [11, 23]. Исследования по изучению систолической и диастолической функции различными неинвазивными методами имели различные результаты: систолическая функция не была нарушена в большинстве исследований, но не во всех [24, 30, 34]. Некоторые сообщают о нарушении диастолической функции, другие исследователи не видят существенных изменений [24, 26]. Различия в возрасте пациентов, выраженности подавления ТТГ, продолжительности и причине субклинического тиреотоксикоза могут объяснить эти противоречивые результаты. В исследовании G. Leese и соавт. сравнивали обращаемость к врачу по поводу ишеми-

Таблица 2. Сравнение клинических рекомендаций Европейской (ETA) и Американской (ATA) тиреоидных ассоциаций по уровню тиреотропного гормона при супрессивной терапии левотироксином у больных высокодифференцированным раком щитовидной железы

Категория пациентов	Уровень ТТГ, мЕ/л	
	ATA	ETA
Пациенты с персистенцией заболевания, а также с определяемым (>2 нг/мл) уровнем ТГ	<0,1	<0,1
Пациенты высокой и умеренной групп риска без признаков персистенции/рецидива опухоли	0,1–0,5 в течение 10 лет	<0,1 в течение 5 лет
Пациенты низкой группы риска при отсутствии признаков персистенции/рецидива опухоли	0,3–2	0,5–1

ческой болезни сердца пациентов, получающих длительную терапию препаратами левотироксина. Оказалось, что пациенты старше 65 лет, получающие препараты левотироксина, обращались по поводу ишемической болезни сердца чаще, чем лица, не получающие подобную терапию (женщины 2,7% vs 0,7%; мужчины 6,4% vs 1,7%; p<0,01) [18].

Субклинический тиреотоксикоз может быть связан и с изменениями показателей свертывания крови [12, 14]. Некоторые подобные изменения клинически не актуальны, но сообщается о случаях тромбоза у пациентов с манифестным тиреотоксикозом, что указывает на необходимость дальнейших исследований [15]. К дополнительным факторам развития риска атеросклероза, выявленным в результате исследований, относят более выраженное увеличение комплекса интима–медиа у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом по сравнению с пациентами в эутиреозе или «мягком» гипотиреозе [33]. К тому же при субклиническом тиреотоксикозе повышается частота образования бляшек в каротидных артериях [10].

Мерцательная аритмия при субклиническом тиреотоксикозе

Типичными аритмиями, сопровождающими субклинический тиреотоксикоз, являются мерцательная аритмия и предсердная экстрасистолия [20, 28, 32]. Тиреоидные гормоны изменяют частоту сердечных сокращений, увеличивая диастолическую деполяризацию синусового узла и облегчая проведение возбуждения через антриовентрикулярный узел. Кроме того, тиреоидные гормоны влияют на предсердные миоциты, укорачивая их рефрактерный период. Это обусловливает электрическую гетерогенность и увеличивает возможность повторной циркуляции возбуждения и предсердной фибрилляции. В условиях укорочения периода рефрактерности атриовентрикулярного узла и повышения его чувствительности к адренергической стимуляции регуляция ритма оказывается резистентной к лечению препаратами наперстянки. Желудочковые нарушения ритма встречаются редко и, как правило, у лиц с кардиальной патологией [25]. Несколько крупных исследований были посвящены оценке степени риска развития мерцания предсердия при субклиническом тиреотоксикозе. J. Auer и соавт. обследовали 23 000 человек в возрасте 65–70 лет, при этом у многих имелись сердечно-сосудистые заболевания. В результате исследования установлена частота развития фибрилляции предсердий при субклиническом (13%) и манифестном тиреотоксикозе (14%) по сравнению с 2% в контрольной группе пациентов с эутиреоидным состоянием [6, 16]. В последующих исследованиях при изучении 5860 пациентов в возрасте 65 лет и старше было установлено наличие мерцательной аритмии у 5–9% пациентов с субклиническим тиреотоксикозом по сравнению с 4–7% в контрольной группе. При этом распространенность мерцательной аритмии была одинаковой как среди пациентов с уровнем ТТГ 0,1–0,4 мЕд/л, так и при ТТГ<0,1 мЕд/л [28,31].

Смертность при субклиническом тиреотоксикозе

J.V. Parle и соавт. опубликовали результаты исследования «Предсказание всех случаев смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди пожилых людей только на основании низкого уровня тиреотропина в сыворотке: 10-летнее когортное исследование» [22]. В данном исследовании оценивали влияние длительно существующего субклинического тиреотоксикоза на общую смертность у 1191 человека в возрасте 60 лет и старше, уровень ТТГ<0,5 мЕд/л был определен как низкий. Показано, что у пациентов с низкой концентрацией ТТГ в сыворотке наблюдалась повышенная смертность от любых причин. Причем у лиц с уровнем ТТГ<0,1 мЕд/л и 0,1–0,49 мЕд/л не отмечено разницы в выживаемости. Такая картина в значительной степени объяснялась существенным повышением уровня смертности в связи с сердечно-сосудистыми болезнями. Иными словами, низкий уровень ТТГ (<0,5 мЕд/л) ассоциируется с повышенной смертностью от всех причин, особенно от сердечно-сосудистых заболеваний. Также было отмечено отсутствие значимой взаимосвязи между сывороточными уровнями свободных T_4 или T_3 и смертностью у лиц с низким уровнем сывороточного ТТГ, «что свидетельствует о высокой специфичности сывороточного ТТГ как маркера функционального состояния щитовидной железы» [22].

Заключение

Согласно статическим данным, заболеваемость ВДРЩЖ неуклонно растет. В настоящее время разработаны Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению ВДРЩЖ у взрослых, клинические рекомендации ETA и ATA. И если эти рекомендации совпадают по объему хирургического лечения в зависимости от распространенности процесса и требованиям к необходимости проведения РЙТ в послеоперационном периоде, то подходы к назначению супрессивной терапии левотироксином различаются. Сама супрессивная терапия неблагоприятно влияет на организм человека и прежде всего на сердечно-сосудистую систему, что требует дальнейшего изучения и проведения дополнительных исследований.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Демидова Татьяна Юльевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва
E-mail: t.y.demidova@gmail.com
Дроздова Ирина Николаевна – аспирант ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва
Орлов Филипп Александрович – доктор медицинских наук, ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва
Потехин Николай Павлович – доктор медицинских наук, профессор, ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А., Мудунов А.М. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. Проект. Редакция 2016 г. // Эндокринная хир. 2015. Т. 9, № 3. С. 7–14.

2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) М. : МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016.

3. Комисаренко И.В. и др. Хирургическое лечение рака щитовидной железы в Украине после аварии на Чернобыльской АЭС. Соврем. асп. хир. эндокринол. Материалы XI (XIII) Рос. симп. с междунар. участием по хир. эндокринол., 15–18 июля, 2003. СПб., 2003. С. 66–72.

4. Albores-Saavedra J., Henson D.E., Glazer E. Changing patterns in the incidence and survival of thyroid cancer with follicular phenotype papillary, follicular, and anaplastic: a morphological and epidemiological study // Endocr. Pathol. 2007. Vol. 18, N 1. P. 1–7.

5. Amdur R.J., Mazzaferri E.L. Essentials of thyroid cancer management. New York : Springer, 2005.

6. Auer J.A., Scheibner P., Mische T., Langsteger W. et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation // Am. Heart J. 2001. Vol. 142. P. 838–842.

7. Biondi B., Palmieri E.A., Fazio S. et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism aff ects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 4701–4705.

8. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // Thyroid. 2006. Vol. 16, N 2. P. 109–142.

9. Danila R., Popovici R., Andriescu L. The role of lymphadenectomy in the treatment of differentiated thyroid cancer // Rev. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. 2007. Vol. 111, N 1. P. 129–134.

10. Dorr M., Empen K., Robinson D.M., Wallaschofski H. et al. The association of thyroid function with carotid artery plaque burden and strokes in a population-based sample from a previously iodine-deficient area // Eur. J. Endocrinol. 2008. Vol. 159. P. 145–152.

11. Dorr M., Ittermann T., Aumann N. et al. Subclinical hyperthyroidism is not associated with progression of cardiac mass and development of left ventricular hypertrophy in middle-aged and older subjects: results from a 5-year follow-up // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2010. Vol. 73. P. 821–826.

12. Dorr M., Robinson D.M., Wallaschofski H. et al. Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. P. 530–534.

13. Duntas L., Grab:Duntas B.M. Risk and prognostic factors for differentiated thyroid cancer // Hell. J. Nucl. Med. 2006. Vol. 9, N 3. P. 156–162.

14. Erem C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2006. Vol. 64. P. 323–329.

15. Franchini M., Lippi G., Targher G. Hyperthyroidism and venous thrombosis: a casual or causal association? A systematic literature review // Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2011. Vol. 17. P. 387–392.

16. Gammage M.D., Parle J.V., Holder R.L. et al. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation // Arch. Intern. Med. 2007. Vol. 167. P. 928–934.

17. Ito Y., Miyauchi A. Prognostic factors and therapeutic strategies for differentiated carcinomas of the thyroid // Endocr. J. 2009. Vol. 56, N 2. P. 177–192.

18. Leese G.P., Jung R.T., Guthrie C. et al. Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSU to those with a suppressed TSH // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1992. Vol. 37. P. 500–503.

19. Lin J.D., Lin K.J., Chao T.C. Therapeutic outcomes of papillary thyroid carcinomas with tumors more advanced than T1N0M0 // Radiother. Oncol. 2008. Vol. 89, N 1. P. 97–104.

20. Machill K., Scholz G.H. Dependence of haemodynamic changes in hypothyroidism on age of patients and etiology hyperthyroidism // Heart and Thyroid / eds E. Braverman, O. Eber, W. Langsteger. Wien, 1994. P. 203.

21. Pacini F. Why do we need guidelines for differentiated thyroid cancer? // Thyroid. 2006. Vol. 16, N 2. P. 103–104.

22. Parle J.V., Maisonneuve P., Sheppard M.C. et al. // Lancet. 2001. Vol. 358. P. 861–865.

23. Pearce E.N., Yang Q., Benjamin E.J., Aragam J. et al. Thyroid function and left ventricular structure and function in the Framingham Heart Study // Thyroid. 2010. Vol. 20. P. 369–373.

24. Petretta M., Bonaduce D., Spinelli L. et al. Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism // Eur. J. Endocrinol. 2001. Vol. 145. P. 691–696.

25. Policar R., Feld G.K., Dittrich H.C. et al. Effect of thyroid replacement therapy on the frequency of benign atrial and ventricular arrhythmias // J. Am. Coll. Cardiol. 1989. Vol. 14. P. 999–1002.

26. Psaltopoulou T., Ilias I., Toumanidis S. et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism: Metabolic and cardiac parameters // Eur. J. Intern. Med. 2007. Vol. 18. P. 423–429.

27. Ruggiero F.P., Fedok F.G. Outcomes in reoperative thyroid cancer // Otolaryngol. Clin. North Am. 2008. Vol. 41, N 6. P. 1261–1268.

28. Sawin C.T., Geller A., Wolf P.A. et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 331. P. 1249–1252.

29. Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma // Ann. Endocrinol. 2007. Vol. 68, N 2–3. P. 120–128.

30. Sgarbi J.A., Villaca F., Garbeline B., Villar H.E. et al. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism on clinical and heart abnormalities // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. P. 1672–1677.

31. Surks M.I., Goswami G., Daniels G.H. The thyrotropin reference range should remain unchanged // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. P. 5489–5496.

32. Tenerz A, Forberg R, Jansson R. Is a more active attitube warranted in patients with subclinical thyrotoxicosis? // J. Intern. Med. 1990. Vol. 228. P. 229–233.

33. Volzke H., Robinson D.M., Schminke U. et al. Thyroid function and carotid wall thickness // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. P. 2145–2149.

34. Yavuz H., Altunbas H., Balci M. Normal systolic time intervals in subclinical hyperthyroidism // J. Endocrinol. Invest. 2000. Vol. 23. P. 38.

REFERENCES

1. Beltsevich D.G., Vanushko V.E., Melnichenko G.A., Mudunov A.M. et al. Russian clinical guidelines for diagnosis and treatment of differentiated thyroid carcinoma in adults. Project. Editorial 2016. Endokrinnaya khirurgiya [Endocrine Surgery]. 2015; Vol. 9 (3): 7–14. (in Russian)

2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute, branch of National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2016. (in Russian)

3. Komisarenko I.V., et al. Surgical treatment of thyroid cancer in Ukraine after the Chernobyl accident. Modern aspects of surgical endocrinology. Materials from the XI (XIII) Russian symposium with international participation on surgical endocrinology, July 15–18, 2003, St. Petersburg, 2003: 66–72 (in Russian)

4. Albores-Saavedra J., Henson D.E., Glazer E. Changing patterns in the incidence and survival of thyroid cancer with follicular phenotype papillary, follicular, and anaplastic: a morphological and epidemiological study. Endocr Pathol. 2007; Vol. 18 (1): 1–7.

5. Amdur R.J., Mazzaferri E.L. Essentials of thyroid cancer management. New York : Springer, 2005.

6. Auer J.A., Scheibner P., Mische T., Langsteger W. et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. Am Heart J. 2001; Vol. 142: 838–42.

7. Biondi B., Palmieri E.A., Fazio S. et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism aff ects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. J Clin Endocrinol Metab. 2000; Vol. 85: 4701–5.

8. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2006; Vol. 16 (2): 109–42.

9. Danila R., Popovici R., Andriescu L. The role of lymphadenectomy in the treatment of differentiated thyroid cancer. Rev Chir Soc Med Nat Iasi. 2007; Vol. 111 (1): 129–34.

10. Dorr M., Empen K., Robinson D.M., Wallaschofski H. et al. The association of thyroid function with carotid artery plaque burden and strokes in a population-based sample from a previously iodine-deficient area. Eur J Endocrinol. 2008; Vol. 159: 145–52.

11. Dorr M., Ittermann T., Aumann N., et al. Subclinical hyperthyroidism is not associated with progression of cardiac mass and development of left ventricular hypertrophy in middle-aged and older subjects: results from a 5-year follow-up. Clin Endocrinol. (Oxf.). 2010; Vol. 73: 821–6.

12. Dorr M., Robinson D.M., Wallaschofski H. et al. Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen. J Clin Endocrinol Metab. 2006; Vol. 91: 530–4.

13. Duntas L., Grab:Duntas B.M. Risk and prognostic factors for differentiated thyroid cancer. Hell J Nucl Med. 2006; Vol. 9 (3): 156–62.

14. Erem C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity. Clin Endocrinol. (Oxf.). 2006; Vol. 64: 323–9.

15. Franchini M., Lippi G., Targher G. Hyperthyroidism and venous thrombosis: a casual or causal association? A systematic literature review. Clin Appl Thromb Hemost. 2011; Vol. 17: 387–92.

16. Gammage M.D., Parle J.V., Holder R.L. et al. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation. Arch Intern Med. 2007; Vol. 167: 928–34.

17. Ito Y., Miyauchi A. Prognostic factors and therapeutic strategies for differentiated carcinomas of the thyroid. Endocr J. 2009; Vol. 56 (2): 177–92.

18. Leese G.P., Jung R.T., Guthrie C., et al. Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSU to those with a suppressed TSH. Clin Endocrinol. (Oxf.). 1992; Vol. 37: 500–3.

19. Lin J.D., Lin K.J., Chao T.C. Therapeutic outcomes of papillary thyroid carcinomas with tumors more advanced than T1N0M0. Radiother Oncol. 2008; Vol. 89 (1): 97–104.

20. Machill K., Scholz G.H. Dependence of haemodynamic changes in hypothyroidism on age of patients and etiology hyperthyroidism. Heart and Thyroid / eds E. Braverman, O. Eber, W. Langsteger. Wien, 1994: 203 p.

21. Pacini F. Why do we need guidelines for differentiated thyroid cancer? Thyroid. 2006; Vol. 16 (2): 103–4.

22. Parle J.V., Maisonneuve P., Sheppard M.C., et al. Lancet. 2001; Vol. 358: 861–5.

23. Pearce E.N., Yang Q., Benjamin E.J., Aragam J., et al. Thyroid function and left ventricular structure and function in the Framingham Heart Study. Thyroid. 2010; Vol. 20: 369–73.

24. Petretta M., Bonaduce D., Spinelli L. et al. Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism. Eur J Endocrinol. 2001; Vol. 145: 691–6.

25. Policar R., Feld G.K., Dittrich H.C., et al. Effect of thyroid replacement therapy on the frequency of benign atrial and ventricular arrhythmias. J Am Coll Cardiol. 1989; Vol. 14: 999–1002.

26. Psaltopoulou T., Ilias I., Toumanidis S., et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism: Metabolic and cardiac parameters. Eur J Intern Med. 2007; Vol. 18: 423–9.

27. Ruggiero F.P., Fedok F.G. Outcomes in reoperative thyroid cancer. Otolaryngol Clin North Am. 2008; Vol. 41 (6): 1261–8.

28. Sawin C.T., Geller A., Wolf P.A., et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med. 1994; Vol. 331: 1249–52.

29. Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. Ann Endocrinol. 2007; Vol. 68 (2–3): 120–8.

30. Sgarbi J.A., Villaca F., Garbeline B., Villar H.E., et al. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism on clinical and heart abnormalities. J Clin Endocrinol Metab. 2003; Vol. 88: 1672–7.

31. Surks M.I., Goswami G., Daniels G.H. The thyrotropin reference range should remain unchanged. J Clin Endocrinol Metab. 2005; Vol. 90: 5489–96.

32. Tenerz A, Forberg R, Jansson R. Is a more active attitube warranted in patients with subclinical thyrotoxicosis? J Intern Med. 1990; Vol. 228: 229–33.

33. Volzke H., Robinson D.M., Schminke U. et al. Thyroid function and carotid wall thickness. J Clin Endocrinol Metab. 2004; Vol. 89: 2145–9.

34. Yavuz H., Altunbas H., Balci M. Normal systolic time intervals in subclinical hyperthyroidism. J Endocrinol Invest. 2000; Vol. 23: 38.

Взаимосвязь ожирения и сахарного диабета типа 2 в свете доказательной медицины

А.С. Аметов,
Т.Ю. Демидова,
М.В. Стельмах,
Т.И. Дэпюи

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Сахарный диабет типа 2 (СД2) ассоциирован с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, болезни почек, инвалидности и преждевременной смертности, а также влечет за собой тяжелое экономическое бремя для пациентов, их семей и системы здравоохранения. В 2013 г. у 387 млн человек диагностирован СД2, это число, как ожидается, достигнет к 2035 г. 592 млн. Аналогичным образом продолжает расти распространенность ожирения по всему миру, количество людей с избыточной массой тела и ожирением в 2013 г. достигло 2,1 млрд. Поскольку ожирение является основным фактором риска развития СД2, понимание патогенеза развития ожирения и изучение методик, направленных на снижение массы тела, имеют большое значение для профилактики и лечения СД2.

Ключевые слова:
ожирение, сахарный диабет, патогенез, лечение

The relationship of obesity and type 2 diabetes, in the light of evidence-based medicine

A.S. Ametov, T.Yu. Demidova, M.V. Stelmakh, T.I. Depyui

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Type 2 diabetes leads to disease, disability and premature death, as well as entails a heavy economic burden for patients, their families and the health care system. In 2013, 387 million people diagnosed with type 2 diabetes, a number that is expected to reach 592 million by 2035. Similarly, the prevalence of obesity continues to rise around the world, the number of people who are overweight and obese in 2013 reached 2.1 billion. Since obesity is a major risk factor for type 2 diabetes understanding of the pathogenesis of obesity and learning techniques aimed at reducing body weight are important for the prevention and treatment of type 2 diabetes.

Keywords:
obesity, diabetes, pathogenesis, treatment

Число неинфекционных заболеваний неуклонно растет, как в развивающихся, так и в развитых странах. Это является следствием не только увеличения продолжительности жизни населения, но и неправильного питания и сидячего образа жизни. Изменение характера питания дополняется социально-экономическим и технологическим развитием, а также ускоренной урбанизацией [1]. Среди неинфекционных заболеваний, связанных с питанием, сахарный диабет типа 2 (СД2) является серьезной проблемой, поскольку его распространенность быстро растет во всем мире. В 2013 г. у 387 млн человек диагностирован СД2, это число, как ожидается, к 2035 г. достигнет 592 млн [2]. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation), 80% людей, страдающих СД2, живет в странах с низким и средним уровнем дохода. СД2 повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, болезни почек, инвалидности и преждевременной смертности [2, 3], а также влечет за собой тяжелое экономическое бремя для пациентов, их семей и системы здравоохранения [4].

Аналогичным образом продолжает расти распространенность ожирения по всему миру, число людей с избыточной массой тела и ожирением в 2013 г. достигло 2,1 млрд [5]. Поскольку ожирение является основным фактором риска развития СД2, понимание патогенеза развития ожирения и изучение методик, направленных на снижение массы тела, имеют большое значение для профилактики и лечения СД2 [6].

Этиология и патогенез ожирения

Исследования, проведенные в последние годы, произвели революцию в понимание физиологических и молеку-

лярных механизмов, участвующих в регуляции массы тела. Открытие лептина, его рецепторов, рецепторов меланокортина, а также открытие механизмов воздействия некоторых гормонов медиаторов, вовлеченных в поддержание массы тела – все это внесло свой вклад в лучшее понимание физиологических процессов, связанных с развитием ожирения [7]. Современное понимание генетики и молекулярной биологии позволяет рассматривать этиологию и патогенез ожирения как комплексный феномен. В связи с этим теория устойчивого роста потребления и дефицита расхода энергии является чрезмерно упрощенной, поскольку ожирение имеет гетерогенное происхождение, включающее взаимодействие различных генетических факторов и образа жизни [8, 9].

Генетические факторы

Недавние исследования показали, что ожирение может начать формироваться на самых ранних этапах развития, даже во внутриутробном периоде. В соответствии с этим в течение эмбрионального периода механизм программирования будет активировать многие процессы: гормональные, физические и психологические, которые будут активно действовать в критические периоды жизни, формируя определенные физиологические функции [10].

Наличие в одной семье одного или нескольких человек с тяжелым ожирением предполагает участие генетических факторов в развитии этого заболевания в раннем возрасте, что было подтверждено различными исследованиями. Риск развития экстремального ожирения (ИМТ >45 кг/м^2) в 7 раз выше, если один из родителей страдает ожирением [11–13]. Кроме того, исследования показали, что количество общего жира в организме наследуется в семье в 20–80% случаев [14]. Что касается структуры тела, распределение жира наследуется приблизительно от 28 до 61% в области бедер и с 29 до 82% в области талии [15].

Согласно 7-му пересмотру генетической карты ожирения человека, в котором использовались данные, собранные до 2005 г., было выявлено 47 случаев моногенного ожирения, 24 случая менделевских мутаций и 115 различных локусов, причастных к развитию полигенного ожирения. Карта ожирения демонстрирует то, что за исключением хромосомы Y во всех хромосомах есть гены, потенциально причастные к возникновению и развитию ожирения [16].

В настоящее время на основании результатов 222 исследований, посвященных генам ожирения, получены научные данные, позволяющие идентифицировать 71 ген в качестве потенциальных индукторов возникновения ожирения [17]. 15 из этих генов тесно связаны с объема жира в теле человека [18]. Так, одним из генов, потенциально участвующих в развитии ожирения в раннем возрасте, является ген *FTO* [19]. Этот ген, как полагают, вызывает прогрессивное увеличение массы тела у людей, у которых он избыточно экспрессируется [20], так как его экспрессия, как правило, больше в области гипоталамуса, которая отвечает за процесс питания [21]. Кроме того, было отмечено, что в случае острого лишения пищи экспрессия гена FTO изменяется, это означает, что он потенциально влияет на уровень аппетита и ощущение сытости [22].

Рацион питания и физическая активность

На Западе достижения пищевой биотехнологии привели к тому, что любые продукты стали доступны в течение всего года. И в сочетании с почти неограниченным доступом большей части населения к продуктам это привело к ряду изменений в обычном рационе людей. Таким образом, увеличилось потребление пищи животного происхождения и газированных напитков, которые обеспечивают 20–30% общей суточной калорийности. G. Jimenez (2010) предположил, что общее количество калорий, состав пищи, вкусовое разнообразие, а также размер и число приемов пищи – все это факторы, тесно связанные с ожирением [23].

Другие факторы, которые необходимо учитывать, включают текущий образ жизни, в котором часто не хватает времени на приготовление пищи, и люди используют полуфабрикаты [24] и употребляют богатые углеводами напитки: пакетированные фруктовые соки и газированные напитки. Как результат – формируется практически неуправляемый и неправильный рацион питания.

Помимо перечисленных выше причин, рост распространенности ожирения в последние 25 лет частично связан с прогрессивным снижением уровня физической активности [25]. Stefanick считает, что ежедневная физическая активность является преобладающим фактором в поддержании массы тела [26]. Тем не менее любая физическая активность, связанная с расходом энергии, заслуживает особого внимания, потому что в большинстве случаев она связана с регулированием массы тела [27]. На рис. 1 отражены основные факторы риска развития ожирения.

Гормоны

Открытие лептина и генов, регулирующих его производство в адипоцитах, вызвало революцию в понимании регулирования поступления/расхода энергии и, таким образом, в изучении ожирения. Ген лептина (*Ob*) локализуется на хромосоме 7q 31.3 [28] и состоит из 3 экзонов, разделенных на 2 интрона. 2-е и 3-и экзоны содержат области, кодирующие синтез лептина. Через этот гормон гипоталамус контролирует энергетический гомеостаз в теле [29]. Лептин индуцирует активацию катаболической эффекторной системы. Эта система снижает аппетит (анорексигенное действие), стимулируя расход энергии, и отключает анаболическую эффекторную систему, целью которой является увеличение массы тела (через повышение аппетита), способствуя липолизу жировой ткани [30]. Лептин оказывает свое анорексигенное действие через его рецептор, расположенный в нейронах воронкообразного ядра гипоталамуса. Активация рецептора лептина вызывает комплекс определенных механизмов. Они включают в себя снижение секреции нейропептида *Y*, самого мощного эндогенного стимулятора аппетита. Параллельно происходит снижение секреции агути-связанного белка. Этот белок является антагонистом рецепторов меланокортина 1 и 4, которые, в свою очередь, регулируют аппетит [31]. А также лептин через гипоталамус влияет на симпатическую нервную систему, стимулируя высвобождение тиреотропного

Рис. 1. Концептуальная основа из основных факторов, влияющих на ожирение

гормона [32]. Кроме того, норадренергические рецепторы также модулируют массу тела через лептин, стимулируя α_1- и β_3-рецепторы, уменьшая потребление и увеличивая расход энергии [33].

Еще один гормон, активно принимающий участие в регулировании потребления пищи, – меланоцитстимулирующий гормон (МСГ). Он синтезируется в дугообразном ядре, проникает в желудочковую систему головного мозга, взаимодействует с рецепторами головного мозга 3-го и 4-го типа (МС3 и МС4) и приводит к снижению аппетита и увеличению термогенеза [34]. Его функции до сих пор изучаются, и он может стать одним из ключевых элементов в лечении ожирения.

Другая биомолекула, участвующая в модуляции потребления пищи, – нейропептид Y, является самым мощным нейромедиатором с анаболическим действием [35].

Кишечные пептиды также регулируют прием пищи. Пептиды, такие как холецистокинин, гастрин-высвобождающий пептид и бомбезин, снижают потребление пищи. А инсулин, в свою очередь, обладающий анаболическим эффектом, способствует поглощению глюкозы и накоплению липидов в тканях [36].

Не стоит забывать и про грелин (пептид с анорексигенным эффектом), который впервые был описан Kojima в 1999 г. [37]. Грелин действует в гипоталамусе двумя путями: во-первых, через дугообразное ядро, во-вторых, афферентно воздействуя через блуждающий нерв из желудка в гипоталамус [38]. Исследования показали, что уровень грелина в плазме увеличивается в период отрицательного энергетического баланса, т.е. в условиях голодания, а затем нормализуется при поступлении питательных веществ в организм [39].

Другой желудочно-кишечный пептид, участвующий в процессе насыщения, – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), который способен индуцировать секрецию инсулина при повышенном уровне глюкозы в крови [40]. У мышей с дефицитом рецепторов к ГИП развивался фенотип, устойчивый к диете. Это наводит на мысль, что ГИП играет не последнюю роль в патогенезе центрального ожирения [41]. Секреция еще одной важной молекулы – глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) L-клетками кишечника происходит после потребления питательных веществ (углеводов и жиров), и количество выделенного пептида пропорционально калорийности пищи. В исследовании, проведенном Naslund и соавт. [42], было выявлено, что у пациентов с ожирением на фоне подкожного введения ГПП-1 перед каждым приемом пищи в течение 5 дней уменьшилось количество потребляемой пищи на 15%, что привело к потере 0,5 кг.

Следует отметить пептид YY (ПYY) или тирозин – пептидный гормон из семейства панкреатического полипептида. ПYY синтезируется не только L-клетками дистального отдела желудочно-кишечного тракта (в толстой и прямой кишке), но также присутствует в желудке, поджелудочной железе и в некоторых областях центральной нервной системы [43]. В условиях голодания уровень ПYY в плазме низкий, но увеличивается в течение 15–30 мин после приема пищи [44].

Глюкагон – гормон, синтезируется поджелудочной железой, также участвует в регуляции потребления пищи. Основной функцией глюкагона является стимуляция распада гликогена и глюконеогенеза, что приводит к стимуляции катаболизма.

На рис. 2 более четко изображены механизмы, основные биомолекулы и структуры нервной системы, участвующие в регуляции аппетита.

Ожирение и сахарный диабет

Рост распространенности висцерального ожирения тесно связан с увеличением числа случаев СД2. В проспективном исследовании когорты женщин показано, что 61% случаев приобретенного СД2 связаны с избыточной массой тела и ожирением [45]. Уже умеренное увеличение ИМТ повышает риск развития СД2: например, у женщин с ИМТ 23–25 кг/м^2 риск развития СД почти в 3 раза выше по сравнению с женщинами, имеющими ИМТ ниже 23 кг/м^2. Этот относительный риск возрастает до 20 для женщин с ИМТ ≥35 кг/м^2 [45].

Классическое восприятие жировой ткани в качестве места для хранения жирных кислот было изменено в течение последних лет. В настоящее время считается, что жировая ткань играет центральную роль в развитии инсулинорезистентности и участвует в метаболизме глюкозы.

Принято считать, что СД2, как правило, развивается в результате сочетания двух процессов: резистентности к инсулину и уменьшения секреции β-клеток поджелудочной железы. Так, нарушение функции β-клеток было выявлено у пациентов с ожирением и связано с избыточным потреблением питательных веществ (глюкозы и СЖК) [46, 47]. При ожирении длительно повышенный уровень СЖК в плазме подавляют секрецию инсулина [48]. При наличии гипергликемии окисление СЖК тормозится, что приводит к накоплению длинноцепочечных молекул жирных-ацетил-КоА. Длинноцепочечные молекулы жирных-ацетил-КоА и СЖК открывают каналы β-клеток для калия, что снижает секрецию инсулина. Также СЖК усиливают экспрессию разобщающего белка 2, который снижает производство АТФ, необходимого для секреции инсулина. Кроме того, СЖК могут индуцировать апоптоз β-клеток путем ингибирования экспрессии антиапоптического фактора Bcl-2 [49].

В большинстве исследований показано, что низкий уровень адипонектина и повышенные уровни других адипоцитокинов (например, лептин, ФНО-α, ИЛ-6) связаны с повышенным риском развития СД2. Предположительно, это связано не только с их влиянием на чувствительность к инсулину, но и на β-клетки поджелудочной железы [50, 51]. Так, адипонектин повышает чувствительность к инсулину путем ингибирования продукции глюкозы в печени и увеличивая окисление жирных кислот в печени и мышцах в результате усиления активности 5АМФ-активируемой протеинкиназы. К тому же однонуклеотидный полиморфизм гена адипонектина может быть связан с развитием резистентности к инсулину, ожирением и СД2 [52, 53]. В исследовании F. Vasseur и соавт. продемонстрировали то, что при ожирении однонуклеотидный полиморфизм гена адипонектина был связан с удвоением риска развития СД2 [54].

Давно изучается роль лептина в развитии СД2. Так, в норме лептин сдерживает секрецию инсулина поджелудочной железой, однако на фоне ожирения лептинорезистентность приводит к возникновению в β-клетках избыточной секреции инсулина. Кроме того, на фоне лептинорезистентности снижаются антиапоптические эффекты лептина в β-клетках [55].

Таким образом, нет сомнений в том, что существует связь между ожирением и СД2, а это значит, что управление СД2 на фоне ожирения должно быть направлено на контроль гликемии с помощью сахароснижающих препаратов, вместе с умеренной потерей массы тела (~7%).

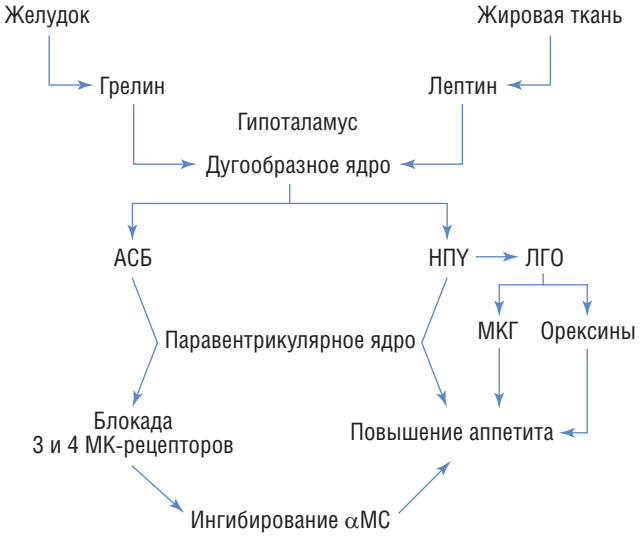


Рис. 2. Главные анорексигенные механизмы, участвующие в регулировании аппетита. Сокращения: АСБ – Агути-связанный белок; НПУ – нейропептид Y; ЛГО – латеральная гипоталамическая область; МКГ – меланоцит-концентрирующий гормон; МК рецептор – рецептор меланоцит-концентрирующего гормона; α МС – альфа-меланоцитстимулирующий гормон

Лечение ожирения у пациентов с сахарным диабетом типа 2

Известно, что терапия ожирения может замедлить развитие предиабета [56, 57] и может быть одним из ключевых факторов в лечении СД2. Так, у пациентов с СД2 и ожирением небольшое и устойчивое снижение массы тела приводит к улучшению гликемического контроля и снижению доз сахароснижающих препаратов [58–60]. Некоторые исследования показали, что у тучных пациентов с СД2 на фоне низкокалорийной диеты (даже при отсутствии фармакологической терапии) HbA_{1c} снижается до 6,5% и уровень глюкозы натощак снижается до 7,0 ммоль/л [61, 62]. Таким образом, снижение массы тела индуцирует улучшение гликемии.

Улучшение гликемии на фоне снижения массы тела наиболее заметно в начале патогенетического пути развития СД2, когда связанная с ожирением резистентность к инсулину уже привела к обратимой дисфункции β-клеток, но еще относительно сохранна секреторная функция поджелудочной железы [63].

Исследование Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) показало, что интенсивное изменение образа жизни может способствовать снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2 на фоне избыточной массы тела или ожирения [64].

Look AHEAD

В исследовании Look AHEAD интенсивное изменение образа жизни в течение 8 лет привело в среднем к снижению массы тела на 4,7% [65]. Приблизительно 50% пациентов

снизили массу тела больше 5%, и у 27% пациентов отмечено снижение больше 10% от первоначальной массы тела [65]. У пациентов из ведущей группы отмечены снижение уровня глюкозы, улучшение параметров артериального давления и снижение дозы медикаментов по сравнению с контрольной группой. Дополнительно было доказано, что снижение массы тела у пациентов с СД2 приводит к улучшению мобильности, физической и сексуальной функции [66].

Диета, физическая активность и психологическая помощь

У каждого пациента индекс массы тела (ИМТ) рассчитывается с использованием значения массы тела и роста. Интересно, что у азиатов ИМТ меньше, чем у американцев; нормой является индекс меньше 23 кг/м^2, излишняя масса тела диагностируется при ИМТ 23–27,4 кг/м^2, ожирение – при 27,5–37,4 кг/м^2 и экстремальное ожирение – при ИМТ >37,5 кг/м^2 [67]. Врач должен определить, является ли излишняя масса тела фактором риска развития кардиоваскулярных заболеваний, к тому же необходимо оценить готовность пациента к снижению массы тела и вместе разработать стратегию по лечению ожирения. Варианты терапии включают диету, физическую активность, терапию поведения, фармакологическое лечение и бариатрическую хирургию. Последние 2 варианта должны быть включены в дополнение к диете, физической активности и психологической помощи.

Среди пациентов с излишней массой тела или ожирением и СД2, неадекватным уровнем гликемии, высоким артериальным давлением или прочими заболеваниями, связанными с лишней массой тела, изменение образа жизни и снижение массы тела приводит к значимому уменьшению уровня глюкозы в крови, HbA_{1c} и триглицеридов [58–60], понижению артериального давления, улучшению липидного профиля и уменьшению дозировки медикаментов [64, 65] (табл. 1).

Снижение массы тела может быть достигнуто при дефиците 500–750 ккал в день или при диете в 1200–1500 ккал в день для женщин и 1500–1800 ккал в день для мужчин. Несмотря на то что улучшение наступает при снижении 5% массы тела, уменьшение массы тела на 7% является оптимальным.

Диеты различаются по виду, но являются одинаково эффективными, если приводят к дефициту энергии [57–60]. Выбор диеты зависит от здоровья и предпочтений пациента.

Интенсивное изменение образа жизни должно включать как минимум 16 сессий в течение 6 мес и сфокусировано на диету, физическую активность и изменение поведения, которые приводят к дефициту энергии в 500–700 ккал в день. Сессии могут проходить индивидуально или в группах.

Для пациентов с излишней массой тела или ожирением и СД2 при успешном снижении массы тела в течение 6-месячной программы необходимо разработать программу для долгосрочного соблюдения (больше 1 года), которая будет включать как минимум ежемесячные встречи с врачом и сфокусирована на еженедельном контроле массы тела. Некоторые коммерческие программы доказали свою эффективность по борьбе с лишней массой тела [68].

Под присмотром специалиста в специальных учреждениях программы по интенсивному снижению массы тела (меньше 800 ккал в день) и полной замене приемов пищи приводят к более значимым потерям массы тела (10–15%). Однако если после подобных интенсивных программ не разработана долгосрочная стратегия, возможен возврат к первоначальной массе тела [69, 70].

Фармакологическая терапия

При выборе сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 необходимо учитывать их влияние на массу тела. К группе препаратов, снижающих массу тела или нейтральных по отношению к массе тела, относятся метформин, ингибиторы альфа-глюкозидазы, агонисты ГПП-1, аналоги амилина, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ингибиторы дипептидилпептидазы 4. Препараты, приводящие к увеличению массы тела:тиазолидиндионы, инсулин, секретагоги инсулина.

Необходимо изучить все прописанные пациенту препараты и по возможности исключить или найти альтернативу медикаментам, способствующим увеличению массы тела. К таким препаратам относятся нейролептики (клоназепам, оланзапин) и антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы моноаминоксидазы), глюкокортикоиды, оральные контрацептивы, содержащие гестагены, антиконвульсанты, и ряд антигистаминных и антихолинергических препаратов.

Стоит отметить, что большинству пациентов с ожирением соблюдение сбалансированного рационального питания и расширенной физической нагрузки сложно выполнять в реальной повседневной жизни, особенно на долгосрочной основе. Средством повышения эффективности немедикаментозных методов коррекции ожирения является использование фармакологических препаратов для снижения массы тела.

Согласно FDA, в США одобрено применение 5 препаратов для снижения массы тела (или их комбинация) для пациентов с ИМТ больше 27 с одним или более сопутствующим заболеванием или пациентов с ИМТ больше 30 [70–73]. Препараты, одобренные для долгосрочного использования, описаны в табл. 2. Назначают данные препараты, чтобы помочь пациентам адаптироваться к низкокалорийным диетам и физической активности. Адекватно подобранная фармако-

Таблица 1. Лечение избыточной массы тела и ожирения у больных сахарным диабетом типа 2

Терапия	ИМТ, кг /м^2				
	25,0–26,9	27,0–29,9	30,0–34,9	35,0–39,9	≥40
Диета, физическая нагрузка, поведенческая терапия	+	+	+	+	+
Фармакотерапия		+	+	+	+
Бариатрическая хирургия				+	+

Редуксин®

Здоровье в правильной форме

- **Способствует формированию правильных привычек питания[1-5]**
- **Достоверно снижает вес и уменьшает окружность талии[1-5]**
- **Не вызывает привыкания и синдрома отмены[1]**
- **Обладает высоким профилем безопасности[1-6, *]**

1 капсула в день

Принимать можно длительно – 1 год

на правах рекламы

РУ № ЛС 002110 от 29.02.12

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Редуксин®

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

1. Аметов А.С. Эффективное лечение ожирения – путь борьбы с эпидемией Diabetusmellipidus. Всероссийская наблюдательная программа «ВЕСНА»: результаты и выводы. //Эффективная фармакотерапия. Эндокринология,- Спецвыпуск,- 2013,-Май,- С,7-11, **2.** Журавлева М.В., Черных Т.М. Рациональная фармакотерапия ожирения:особенности применения препарата Редуксин®.//Вестник семейной медицины,-2013,- № 4,-С.44 – 50 **3.** Мельниченко Г.А., Романцова Т.И., Журавлева М.В.Всероссийская программа безопасного снижения веса «ПримаВера». Итоги первого года проведения. // Ожирение и метаболизм. 2014,- No1. -С.62-68. **4.** Никишова Т.В. Этиология, патогенез, лечение ожирения// Практическая медицина. Акушерство. Гинекология. Эндокринология. 2015-№ 1,- С. 158-162. **5.** Романцова Т.И. Основные принципы регуляциинергетического баланса,//ConsiliumMedicum. 2014,- № 4,- С,98 -102 **6.** Ершова Е.В., Комшилова К.А., Галиева М,О.Сибутрамин: мифы и реальность.// Ожирение и метаболизм, 2014,-No4. -С,12 -17.

*Обладает самой широкой собственной доказательной базой по безопасности применения среди всех сибутраминсодержащих лекарственных препаратов, зарегистрированных в РФ

ООО«ПРОМОМЕД РУС ». 129090, г. Москва, проспект Мира, д.13, стр. 1, офис 106. Тел.: + 7 (495) 640 25 28

ПРОМОМЕД

Таблица 2. Препараты для снижения массы тела

Международное название, торговое название, дозировка, форма выпуска	Способ применения и дозы	Средняя оптовая цена (в месяц), долл. США	Наблюдение в течение 1 года		Побочные эффекты	
			среднее снижение массы тела	% пациентов со снижением массы тела ≥5% исходной	общие	опасные
Ингибитор липазы Орлистат (Alli) капсулы 60 мг Ксеникал (Xenical) капсулы 120 мг	60 или 120 мг 3 раза в день (с каждым основным приемом пищи, содержащей жиры, во время еды или не позднее чем через 1 ч после еды)	41–82 (60 мг) 615 (120 мг)	2,5 кг (60 мг) 3,4 кг (120 мг)	35–73	Боль/дискомфорт в брюшной полости, стеаторея, недержание стула, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (A, D, E, K) и препаратов (циклоспорин, L-тироксин, противосудорожные)	Печеночная недостаточность и оксалатная нефропатия
Селективный агонист серотониновых рецепторов (5-HT) Лоркасерин (Belviq) таблетки 10 мг	10 мг дважды в день	263	3,2 кг	38–48	Гипогликемия, головная боль, усталость	Серотониновый синдром, нарушение работы сердечного клапана (2,4%), брадикардия
Комбинации Фентерамин/топирамат (Qsymia), капсулы 3,75/23 мг 7,5/46 мг 11,25/69 мг 15/92 мг	Рекомендованная дозировка: в течение 14 дней 3,75/23, затем увеличить до 7,5/46 мг. Максимальная дозировка: 15/92 мг 1 раз в день	239	6,7 кг (7,5 мг/46 мг) 8,9 кг (15 мг/92 мг)	45–70	Головная боль, сухость во рту, парастезии	Топирамат обладает тератогенным действием
Сочетание опиоидного антагониста/аминокетон Налтрексон/бупропион (Contrave) Таблетки 8 мг/90 мг	Максимальная доза: 2 таблетки дважды в день, общая суточная доза 32 мг/360 мг	239	2,0–4,1 кг (32 мг/360 мг)	36–57	Гипогликемия, тошнота, рвота, диарея, головная боль	Депрессия
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 Лираглутид (Saxenda) Пенфил 6 мг	3 мг подкожно	1,282	5,8–5,9 кг	51–73	Гипогликемия, тошнота, рвота, диарея, головная боль	Панкреатит, С-клеточный рак щитовидной железы у грызунов, острая почечная недостаточность

терапия ожирения обеспечивает более выраженное снижение массы тела, компенсацию метаболических нарушений, повышает приверженность пациентов к лечению, а также облегчает выполнение рекомендаций по изменению образа жизни, предотвращая рецидивы заболевания. В России к использованию разрешен препарат Редуксин® (сибутрамин + микрокристаллическая целлюлоза). Сибутрамин – ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, является эффективным препаратом при лечении пациентов с ожирением, нуждающихся в фармакотерапии в рамках мультимодального подхода в снижении массы тела. Редуксин® обеспечивает клинически значимое снижение массы тела и уменьшение окружности талии, способствует снижению резистентности к инсулину, улучшению метаболизма глюкозы и липидов у пациентов с СД2 [74]. Данные результаты подтверждены в ходе различных клинических исследований, а также в рамках двух наблюдательных программ ВЕСНА и ПримаВера.

Программа ВЕСНА позволила 48% пациентов (из 34 719 человек, участвующих в программе) избавиться от диагноза «ожирение». Было продемонстрировано положительное влияние терапии препаратом Редуксин® на основные параметры липидного обмена и гликемического контроля, а также произошло значительное улучшение углеводного обмена. 6-месячный контроль потребления пищи при приеме Редуксина позволил пациентам выработать правильные привычки питания и снизить калорийность суточного рациона, что может служить гарантией закрепления полученных результатов и обеспечения долгосрочной стабилизации массы тела. Сибутрамин оказывает периферический симпатомиметический эффект, который может способствовать увеличению частоты сердечных сокращений и повышению артериального давления [68]. Однако программа ВЕСНА подтвердила благоприятный профиль безопасности Редуксина – частота возникновения нежелательных явлений составила 2,8%. Более того, в программе ВЕСНА было продемонстрировано, что снижение массы тела на фоне курса приема препарата Редуксин® привело к снижению САД и ДАД на 3,78 и 2,75 мм рт.ст. соответственно, а также к снижению ЧСС в среднем на 3 в минуту [75].

Наблюдательная программа ПримаВера доказала, что длительная терапия Редуксином (более 6 мес) является безопасной и позволяет добиться целевого снижения массы тела: 12,6% пациентов удалось избавиться от морбидного ожирения, 58,7% пациентов удалось снять диагноз «ожирение», 14,1% пациентов удалось нормализовать массу тела. Важно помнить, что необходимо регулярно оценивать эффективность и безопасность препаратов для лечения ожирения. Если через 3 мес лечения наблюдается недостаточная эффективность терапии (снижение массы тела менее чем на 5 % от исходного) или возникли какие-либо осложнения или выраженные побочные эффекты, необходимо немедленно прекратить использование препарата и назначить альтернативное лечение.

Для эффективной компенсации метаболических нарушений у пациентов с впервые выявленным СД2 целесообразно назначение препарата, который позволяет воздействовать на оба патофизиологических механизма метаболических нарушений – избыточную массу тела и ИР. Известно, что совместное применение сибутрамина и метформина способствует повышению эффективности терапии, направленной на улучшение метаболических показателей. Так, эффективность применения сибутрамина для борьбы с ожирением у пациентов с СД2, принимающих метформин, была оценена в 12-месячном рандомизированном проспективном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании, проведенном в 21 центре в Англии, Канаде, Франции и Бельгии и включившем в общей сложности 195 пациентов. Добавление сибутрамина к терапии метформином вызвало значительную потерю массы тела (p<0,001) как при дозировке в 15 мг/сут (5,5±0,6 кг за 12 мес), так и при дозировке 20 мг/сут (8,0±0,9 кг), в то время как добавление плацебо не привело к подобным результатам (0,2±0,5 кг). Гликемический контроль улучшался одновременно с уменьшением массы тела, и у пациентов, которые потеряли ≥10% массы тела, показатели (1,2±0,4%, p<0,0001) и уровня глюкозы в плазме натощак (1,8 ммоль/л, p<0,001) снизились [76]. В настоящее время на российском рынке появился новый комбинированный препарат – Редуксин®Мет, содержащий в одной упаковке капсулы сибутрамина (10 или 15 мг) с целлюлозой микрокристаллической и таблетки метформина (850 мг). Такая нефиксированная комбинация позволяет индивидуально титровать дозу метформина для достижения оптимальных показателей гликемии. Рациональная комбинация Редуксина и метформина в одной упаковке обеспечивает более выраженное снижение массы тела и инсулинорезистентности по сравнению с монотерапией метформином. В результате терапия Редуксином®Мет позволяет усилить контроль за массой тела, улучшить контроль гликемии и повысить эффективность терапии ожирения у пациентов с СД2.

Бариатрическая хирургия

Рекомендации

- Бариатрическая хирургия может быть предложена пациентам с ИМТ >35 кг/м^2 и СД2, в особенности если сопутствующие заболевания и СД2 не поддаются лечению с помощью изменения образа жизни и фармакотерапии.
- После операции пациенты с СД2 должны пожизненно проходить ежегодное обследование.
- Небольшое количество исследований продемонстрировали послеоперационное снижение уровня глюкозы у пациентов с ИМТ 30–35 кг/м^2 и СД2, однако еще недостаточно данных, подтверждающих эффективность бариатрической операции при ИМТ <35 кг/м^2.

Бариатрическая хирургия либо бандажирование желудка или процедуры, которые связаны с резекцией желудка и тонкой кишки, могут привести к положительному результату по снижению массы тела только в том случае, когда являются частью полноценной программы по изменению образа жизни. В одном метаанализе бандажирование желудка

привело к меньшему снижению массы тела, чем рукавная гастрэктомия или Roux-en-Y шунтирование желудка (33% против 70%) [77]. Считается, что бариатрическая хирургия необходима пациентам с СД2 и ИМТ больше 35.

M. Peltonen и соавт. показали, что операция приводит к нормализации уровня сахара в течение 2 лет у 72% пациентов (по сравнению с 16% пациентов, находящихся на медикаментозном лечении) [78]. В исследовании была проанализирована возможность достижения $HbA_{1c} \leq 6$ при сравнении хирургического вмешательства и фармакотерапии по отношению к фармакотерапии в отдельности. Целевое значение HbA_{1c} было достигнуто у 38% ($p \leq 0{,}001$) при бариатрической операции, 24% при в рукавной гастрэктомии ($p=0{,}001$) и 5% при медикаментозной терапии [79].

Меньший возраст пациентов, более короткий срок СД2, низкий HbA_{1c}, более высокий уровень инсулина в сыворотке крови ассоциируются с более быстрым восстановлением после операции [80].

Бариатрическая операция – дорогостоящая процедура, к тому же она ассоциируется с большим риском, хотя в последние годы уровень смертности после этой процедуры снизился [81, 82]. Результат зависит от вида операции и опыта хирурга. Отдаленные побочные эффекты включают демпинг-синдром (тошнота, боли в животе и диарея), недостаточность витаминов и минералов, остеопороз и редко гипогликемию из-за высокого уровня инсулина лет продемонстрировали.

Заключение

Тесная взаимосвязь СД2 и ожирения – известное во всем мире явление. Накоплено много знаний о патофизиологии СД2, к сожалению, нельзя так сказать об ожирении, которое долгое время считалось косметической проблемой. Однако в последнее время из-за его частой ассоциации с СД2, а также с гипертензией начата обширная работа по изучению физиологической функции и патологической роли адипоцитов.

Снижение массы тела имеет решающее значение для профилактики и лечения СД2. Остается неясным, какая стратегия снижения массы тела больше всего подходит для оптимизации гликемического контроля, или является ли снижение массы тела само по себе основной причиной улучшения углеводного обмена.

Необходимо продолжать разрабатывать новые эффективные терапевтические средства для лечения больных ожирением и СД2, которые позволят увеличить ожидаемую продолжительность жизни.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва:
Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии
E-mail: alexander.ametov@gmail.com
Демидова Татьяна Юльевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии
Стельмах Мария Владимировна – аспирант кафедры эндокринологии
Дэпюи Татьяна Игоревна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии
E-mail: t.depui@hotmail.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Popkin B.M. Global nutrition dynamics: the world is shifting rapidly toward a diet linked with noncommunicable diseases // Am. J. Clin. Nutr. 2006. Vol. 84, N 2. P. 289–298.

2. IDF. International Diabetes Federation Diabetes Atlas. 6th ed. International Diabetes Federation (IDF), 2014.

3. Mbanya J.C., Motala A.A., Sobngwi E. Diabetes in sub-Saharan Africa // Lancet. 2010. Vol. 375, N 9733. P. 2254–2266.

4. Kirigia J.M., Sambo H.B., Sambo L.G. Economic burden of diabetes mellitus in the WHO African region // BMC Int. Health Hum. Rights. 2009. Vol. 9. P. 6.

5. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B. 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.

6. Islam S.M., Purnat T.D., Phuong N.T. Non-communicable diseases (NCDs) in developing countries: a symposium report // Global Health. 2011. Vol. 10. P. 81.

7. Boguszewski C.L., Paz-Filho G., Velloso L.A. Neuroendocrine body weight regulation: integration between fat tissue, gastrointestinal tract, and the brain // Endokrynol. Pol. 2010. Vol. 61. P. 194–206.

8. Hurt R.T., Frazier T.H., McClave S.A., Kaplan L.M. Obesity epidemic: overview, pathophysiology, and the intensive care unit conundrum // J. Parenter. Enteral Nutr. 2011. Vol. 35. P. 4–13.

9. Urek R., Crncevic-Urek M., Cubrilo-Turek M. Obesity a global public health problem // Acta Med. Croatica. 2007. Vol. 61. P. 161–164.

10. Tounian P. Programming towards childhood obesity // Ann. Nutr. Metab. 2011. Vol. 58. P. 30–41.

11. Hernandez Cordero S. Prevention of infant obesity // Gac. Med. Mex. 2011. Vol. 147. P. 46–50.

12. Junnila R., Aromaa M., Heinonen O.J. The weighty matter intervention: a family-centered way to tackle an overweight childhood // J. Community Health Nurs. 2012. Vol. 29. P. 39–52.

13. Serene T.E., Shamarina S., Mohd N.M. Familial and socio-environmental predictors of overweight and obesity among primary school children in Selangor and Kuala Lumpur // Mal. J. Nutr. 2011. Vol. 17. P. 151–162.

14. Murrin C.M., Kelly G.E., Tremblay R.E., Kelleher C.C. Body mass index and height over three generations: evidence from the Lifeways Cross-Generational Cohort Study // BMC Public Health. 2012. Vol. 12. P. 81.

15. McCormack G.R., Hawe P., Perry R., Blackstaffe A. Associations between familial affluence and obesity risk behaviours among children // Paediatr. Child Health. 2011. Vol. 16. P. 19–24.

16. Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y.C., Weisnagel S.J. The human obesity gene map: the 2005 update // Obesity. 2006. Vol. 14. P. 529–644.

17. Doo M., Kim Y. Association between ESR1 rs1884051 polymorphism and dietary total energy and plant protein intake on obesity in Korean men // Nutr. Res. Pract. 2011. Vol. 5. P. 527–532.

18. Perusse L., Rankinen T., Zuberi A. The human obesity gene map: the 2004 update // Obes. Res. 2005. Vol. 13. P. 381–490.

19. Батурин А.К., Погожева А.В., Сорокина Е.Ю. и др. Изучение полиморфизма rs9939609 гена FTO у лиц с избыточной массой тела и ожирением // Вопр. питан. 2011. Т. 80, № 3. С. 13–17.

20. Peng S., Zhu Y., Xu F., Ren X. FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis // BMC Med. 2011. Vol. 9. P. 71.

21. McTaggart J.S., Lee S., Iberl M. FTO is expressed in neurones throughout the brain and its expression is unaltered by fasting // PLoS One. 2011. Vol. 6. P. 279.

22. Liu G., Zhu H., Dong Y., Podolsky R.H. Influence of common variants in FTO and near INSIG2 and MC4R on growth curves for adiposity in African- and European-American youth // Eur. J. Epidemiol. 2011. Vol. 26. P. 463–473.

23. Gonzalez Jimenez E. Evaluacion de la eficacia de una intervencion educativa sobre nutricion y actividad fisica en ninos y adolescentes escolares con sobrepeso y obesidad de Granada y provincia. Tesis Doctoral. Universidad de Granada, 2010.

24. Welsh J.A., Cogswell M.E., Rogers S., Rockett H. Overweight among low-income preschool children associated with the consumption of sweet drinks: Missouri, 1999–2002 // Pediatrics. 2005. Vol. 115. P. 223–229.

25. Salmon J., Timperio A., Teldford A., Carver A. et al. Association of family environment with children's television viewing and with low level of physical activity // Obes. Res. 2005. Vol. 13. P. 1939–1951.

26. Stefanick M.L. Exercise and weight loss // Clinical trials in cardiovascular disease: A companion guide to braunwald's heart disease / ed. C.H. Henneckens. Philadelphia : W.B. Saunders, 1999. P. 375–391.

27. Jeffcoale W. Obesity is a disease: food for thought // Lancet. 1998. Vol. 351. P. 903–904.

28. Konner A.C., Klockener T., Bruning J.C. Control of energy homeostasis by insulin and leptin: targeting the arcuate nucleus and beyond // Physiol. Behav. 2009. Vol. 97. P. 632–638.

29. Coll A.P., Farooqui S., O'Rahilly S. The hormonal control of food intake // Cell. 2007. Vol. 129. P. 251–262.

30. Robertson S.A., Leinninger G.M., Myers M.G. Molecular and neural mediators of leptin action // Physiol. Behav. 2008. Vol. 94. P. 637–642.

31. Marshall S. Role of Insulin, adipocyte hormones, and nutrient-sensing pathways in regulating fuel metabolism and energy homeostasis: a nutritional perspective of diabetes, obesity, and cancer // Sci STKE. 2006. Aug 1. P. re7.

32. Saper C.B., Chou T.C., Elmquist J.K. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating // Neuron. 2002. Vol. 36. P. 199–211.

33. Tong Q., Ye C.P., Jones J.E., Elmquist J.K. et al. Synaptic release of GABA by AgRP neurons is required for normal regulation of energy balance // Nat. Neurosci. 2008. Vol. 11. P. 998–1000.

34. Wren A.M., Bloom S.R. How appetite is controlled // Curr. Opin. Endocrinol. 2002. Vol. 9. P. 145–151.

35. Cummings D.E., Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake // J. Clin. Invest. 2007. Vol. 117. P. 13–23.

36. Heymsfield S.B., Greenberg A.S., Fujioka K. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial // JAMA. 1999. Vol. 282. P. 1568–1575.

37. Kojima M. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach // Nature. 1999. Vol. 402. P. 656–660.

38. Pusztai P. Ghrelin: a new peptide regulating the neurohormonal system, energy homeostasis and glucose metabolism // Diabetes Metab. Res. Rev. 2008. Vol. 24. P. 343–352.

39. Huda M.S.B. Gut peptides and the regulation of appetite. The International for the Study of Obesity // Obes. Rev. 2006. Vol. 7. P. 163–182.

40. Baggio L.L., Drucker D.J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP // Gastroenterology. 2007. Vol. 132. P. 2131–2157.

41. Alvarez M., Gonzalez L.C., Gil M., Fontans S. et al. Las hormonas gastrointestinales en el control de la ingesta de alimentos // Endocrinol. Nutr. 2009. Vol. 56. P. 317–330.

42. Naslund E., King N., Mansten S. Prandial subcutaneous injections of glucagon-like peptide-1 cause weight loss in obese human subjects // Br. J. Nutr. 2004. Vol. 91. P. 439–446.

43. Essah P.A., Levy J.R., Sistrun S.N., Kelly S.M. et al. Effect of macronutrient composition on postprandial peptide YY levels // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. P. 4052–4055.

44. Arsenijevic D., Gallmann E., Moses W., Lutz T. et al. Enterostatin decreases postprandial pancreatic UCP2 mRNA levels and increases plasma insulin and amylin // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 289. P. 40–45.

45. Hu F.B., Manson J.E., Stampfer M.J. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. P. 790–797.

46. Lillioja S., Mott D.M., Spraul M., Ferraro R. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 329. P. 1988–1992.

47. Weyer C., Bogardus C., Mott D.M., Pratley R.E. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // J. Clin. Invest. 1999. Vol. 104. P. 787–794.

48. Zhao Y.F., Feng D.D., Chen C. Contribution of adipocyte-derived factors to beta-cell dysfunction in diabetes // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2006. Vol. 38. P. 804–819.

49. Nolan C.J., Madiraju M.S., Delghingaro-Augusto V., Peyot M.L. et al. Fatty acid signaling in the beta-cell and insulin secretion // Diabetes. 2006. Vol. 55, N 2. P. 16–23.

50. Morioka T., Asilmaz E., Hu J., Dishinger J.F. et al. Disruption of leptin receptor expression in the pancreas directly affects beta cell growth and function in mice // J. Clin. Invest. 2007. Vol. 117. P. 2860–2868.

51. Rakatzi I., Mueller H., Ritzeler O., Tennagels N. et al. Adiponectin counteracts cytokine- and fatty acid-induced apoptosis in the pancreatic beta-cell line INS-1 // Diabetologia. 2004. Vol. 47. P. 249–258.

52. Filippi E., Sentinelli F., Romeo S., Arca M. The adiponectin gene SNP+276G>T associates with early-onset coronary artery disease and with lower levels of adiponectin in younger coronary artery disease patients (age <or=50 years) // J. Mol. Med. 2005. Vol. 83. P. 711–719.

53. Vasseur F., Helbecque N., Dina C., Lobbens S. et al. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians // Hum. Mol. Genet. 2002. Vol. 11. P. 2607–2614.

54. Vasseur F., Helbecque N., Lobbens S., Vasseur-Delannoy V. et al. Hypoadiponectinaemia and high risk of type 2 diabetes are associated with adiponectin-encoding (ACDC) gene promoter variants in morbid obesity: evidence for a role of ACDC in diabesity // Diabetologia. 2005. Vol. 48. P. 892–899.

55. Permana P.A., Menge C., Reaven P.D. Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006. Vol. 341. P. 507–514.

56. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G. et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344. P. 1343–1350.

57. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. P. 393–403.

58. UK Prospective Diabetes Study 7: response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients, UKPDS Group // Metabolism. 1990. Vol. 39. P. 905–912.

59. Goldstein D.J. Beneficial health effects of modest weight loss // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1992. Vol. 16. P. 397–415.

60. Pastors J.G., Warshaw H., Daly A., Franz M. et al. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management // Diabetes Care. 2002. Vol. 25. P. 608–613.

61. Lim E.L., Hollingsworth K.G., Aribisala B.S. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol // Diabetologia. 2011. Vol. 54. P. 2506–2514.

62. Jackness C., Karmally W., Febres G. et al. Very low-calorie diet mimics the early beneficial effect of Roux-en-Y gastric bypass on insulin sensitivity and b-cell function in type 2 diabetic patients // Diabetes. 2013. Vol. 62. P. 3027–3032.

63. Rothberg A.E., McEwen L.N., Kraftson A.T. Very-low-energy diet for type 2 diabetes: an underutilized therapy? // J. Diabetes Complications. 2014. Vol. 28. P. 506–510.

64. Wing R.R., Bolin P., Brancati F.L. et al.; Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. P. 145–154.

65. Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the Look AHEAD study // Obesity. 2014. Vol. 22. P. 5–13.

66. Wilding J.P.H. The importance of weight management in type 2 diabetes mellitus // Int. J. Clin. Pract. 2014. Vol. 68. P. 682–691.

67. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies // Lancet. 2004. Vol. 363. P. 157–163.

68. Gudzune K.A., Doshi R.S., Mehta A.K. et al. Efficacy of commercial weight-loss programs: an updated systematic review // Ann. Intern. Med. 2015. Vol. 162. P. 501–512.

69. Tsai A.G., Wadden T.A. The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis // Obesity. 2006. Vol. 14. P. 1283–1293.

70. Johansson K., Neovius M., Hemmingsson E. Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Am. J. Clin. Nutr. 2014. Vol. 99. P. 14–23.

71. Yanovski S.Z., Yanovski J.A. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review // JAMA. 2014. Vol. 311. P. 74–86.

72. Greenway F.L., Fujioka K., Plodkowski R.A. et al. COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. 2010. Vol. 376. P. 595–605.

73. Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K. et al.; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. P. 11–22.

74. Scheen A.J. Sibutramine on cardiovascular outcome // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. P. 114–119.

75. Аметов А.С. Эффективное лечение ожирения – путь борьбы с эпидемией Diabetus mellipidus // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2013. Спецвып. С. 7–11.

76. McNulty S.J., Ur E., Williams G. Multicenter Sibutramine Study Group. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. DiabetesCare. 2003; 26 (1): 125–31.

77. Chang S.-H., Stoll C.R.T., Song J. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003–2012 // JAMA Surg. 2014. Vol. 149. P. 275–287.

78. Peltonen M., Jacobson P. et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications // JAMA. 2014. Vol. 311. P. 2297–2304.

79. Schauer P.R., Bhatt D.L., Kirwan J.P. et al. STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes 3-year outcomes // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 370. P. 2002–2013.

80. Still C.D., Wood G.C., Benotti P. et al. Preoperative prediction of type 2 diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a retrospective cohort study // Lancet Diabetes Endocrinol. 2014. Vol. 2. P. 38–45.

81. Buchwald H., Estok R., Fahrbach K., Banel D. et al. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis // Surgery. 2007. Vol. 142. P. 621–632.

82. The Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. P. 445–454.

REFERENCES

1. Popkin B.M. Global nutrition dynamics: the world is shifting rapidly toward a diet linked with noncommunicable diseases. Am J Clin Nutr. 2006; Vol. 84 (2): 289–98.

2. IDF. International Diabetes Federation Diabetes Atlas. 6th ed. International Diabetes Federation (IDF); 2014.

3. Mbanya J.C., Motala A.A., Sobngwi E. Diabetes in sub-Saharan Africa. Lancet. 2010; Vol. 375 (9733): 2254–66.

4. Kirigia J.M., Sambo H.B., Sambo L.G. Economic burden of diabetes mellitus in the WHO African region. BMC Int Health Hum Rights. 2009; Vol. 9: 6.

5. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B. 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 (9945): 766–81.

6. Islam S.M., Purnat T.D., Phuong N.T. Non-communicable diseases (NCDs) in developing countries: a symposium report. Global Health. 2011; Vol. 10: 81.

7. Boguszewski C.L., Paz-Filho G., Velloso L.A. Neuroendocrine body weight regulation: integration between fat tissue, gastrointestinal tract, and the brain. Endokrynol Pol. 2010; Vol. 61: 194–206.

8. Hurt R.T., Frazier T.H., McClave S.A., Kaplan L.M. Obesity epidemic: overview, pathophysiology, and the intensive care unit conundrum. J Parenter Enteral Nutr. 2011; Vol. 35: 4–13.

9. Urek R., Crncevic-Urek M., Cubrilo-Turek M. Obesity a global public health problem. Acta Med Croatica. 2007; Vol. 61: 161–4.

10. Tounian P. Programming towards childhood obesity. Ann Nutr Metab. 2011; Vol. 58: 30–41.

11. Hernandez Cordero S. Prevention of infant obesity. Gac Med Mex. 2011; Vol. 147: 46–50.

12. Junnila R., Aromaa M., Heinonen O.J. The weighty matter intervention: a family-centered way to tackle an overweight childhood. J Community Health Nurs. 2012: Vol. 29: 39–52.

13. Serene T.E., Shamarina S., Mohd N.M. Familial and socio-environmental predictors of overweight and obesity among primary school children in Selangor and Kuala Lumpur. Mal J Nutr. 2011; Vol. 17: 151–62.

14. Murrin C.M., Kelly G.E., Tremblay R.E., Kelleher C.C. Body mass index and height over three generations: evidence from the Lifeways Cross-Generational Cohort Study. BMC Public Health. 2012; Vol. 12: 81.

15. McCormack G.R., Hawe P., Perry R., Blackstaffe A. Associations between familial affluence and obesity risk behaviours among children. Paediatr Child Health. 2011; Vol. 16: 19–24.

16. Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y.C., Weisnagel S.J. The human obesity gene map: the 2005 update. Obesity. 2006; Vol. 14: 529–644.

17. Doo M., Kim Y. Association between ESR1 rs1884051 polymorphism and dietary total energy and plant protein intake on obesity in Korean men. Nutr Res Pract. 2011; Vol. 5: 527–32.

18. Perusse L., Rankinen T., Zuberi A. The human obesity gene map: the 2004 update. Obes Res. 2005; Vol. 13: 381–490.

19. Baturin A.K., Pogozheva A.V., Sorokina E.Yu. et al. The study of polymorphism rs9939609 FTO gene in patients with overweight and obesity. Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]. 2011. Vol. 80 (3): 13–7. (in Russian)

20. Peng S., Zhu Y., Xu F., Ren X. FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis. BMC Med. 2011; Vol. 9: 71.

21. McTaggart J.S., Lee S., Iberl M. FTO is expressed in neurones throughout the brain and its expression is unaltered by fasting. PLoS One. 2011; Vol. 6: 279.

22. Liu G., Zhu H., Dong Y., Podolsky R.H. Influence of common variants in FTO and near INSIG2 and MC4R on growth curves for adiposity in African- and European-American youth. Eur J Epidemiol. 2011; Vol. 26: 463–73.

23. Gonzalez Jimenez E. Evaluacion de la eficacia de una intervencion educativa sobre nutricion y actividad fisica en ninos y adolescentes escolares con sobrepeso y obesidad de Granada y provincia. Tesis Doctoral. Universidad de Granada; 2010.

24. Welsh J.A., Cogswell M.E., Rogers S., Rockett H. Overweight among low-income preschool children associated with the consumption of sweet drinks: Missouri, 1999–2002. Pediatrics. 2005; Vol. 115: 223–9.

25. Salmon J., Timperio A., Teldford A., Carver A. et al. Association of family environment with children's television viewing and with low level of physical activity. Obes Res. 2005; Vol. 13: 1939–51.

26. Stefanick M.L. Exercise and weight loss. Clinical trials in cardiovascular disease: A companion guide to braunwald's heart disease / ed. C.H. Henneckens. Philadelphia : W.B. Saunders; 1999: 375–91.

27. Jeffcoale W. Obesity is a disease: food for thought. Lancet. 1998; Vol. 351: 903–4.

28. Konner A.C., Klockener T., Bruning J.C. Control of energy homeostasis by insulin and leptin: targeting the arcuate nucleus and beyond. Physiol Behav. 2009; Vol. 97: 632–8.

29. Coll A.P., Farooqui S., O'Rahilly S. The hormonal control of food intake. Cell. 2007; Vol. 129: 251–62.

30. Robertson S.A., Leinninger G.M., Myers M.G. Molecular and neural mediators of leptin action. Physiol Behav. 2008; Vol. 94: 637–42.

31. Marshall S. Role of Insulin, adipocyte hormones, and nutrient-sensing pathways in regulating fuel metabolism and energy homeostasis: a nutritional perspective of diabetes, obesity, and cancer. Sci STKE. 2006; Aug 1: re7.

32. Saper C.B., Chou T.C., Elmquist J.K. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. Neuron. 2002; Vol. 36: 199–211.

33. Tong Q., Ye C.P., Jones J.E., Elmquist J.K. et al. Synaptic release of GABA by AgRP neurons is required for normal regulation of energy balance. Nat Neurosci. 2008; Vol. 11: 998–1000.

34. Wren A.M., Bloom S.R. How appetite is controlled. Curr Opin Endocrinol. 2002; Vol. 9: 145–51.

35. Cummings D.E., Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. J Clin Invest. 2007; Vol. 117: 13–23.

36. Heymsfield S.B., Greenberg A.S., Fujioka K. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. JAMA. 1999; Vol. 282: 1568–75.

37. Kojima M. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature. 1999; Vol. 402: 656–60.

38. Pusztai P. Ghrelin: a new peptide regulating the neurohormonal system, energy homeostasis and glucose metabolism. Diabetes Metab Res Rev. 2008; Vol. 24: 343–52.

39. Huda M.S.B. Gut peptides and the regulation of appetite. The International for the Study of Obesity. Obes Rev. 2006: Vol. 7: 163–82.

40. Baggio L.L., Drucker D.J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology. 2007; Vol. 132: 2131–57.

41. Alvarez M., Gonzalez L.C., Gil M., Fontans S. et al. Las hormonas gastrointestinales en el control de la ingesta de alimentos. Endocrinol Nutr. 2009; Vol. 56: 317–330.

42. Naslund E., King N., Mansten S. Prandial subcutaneous injections of glucagon-like peptide-1 cause weight loss in obese human subjects. Br J Nutr. 2004; Vol. 91: 439–46.

43. Essah P.A., Levy J.R., Sistrun S.N., Kelly S.M. et al. Effect of macronutrient composition on postprandial peptide YY levels. J Clin Endocrinol Metab. 2007; Vol. 92: 4052–5.

44. Arsenijevic D., Gallmann E., Moses W., Lutz T. et al. Enterostatin decreases postprandial pancreatic UCP2 mRNA levels and increases plasma insulin and amylin. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005; Vol. 289: 40–5.

45. Hu F.B., Manson J.E., Stampfer M.J. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. N Engl J Med. 2001; Vol. 345: 790–7.

46. Lillioja S., Mott D.M., Spraul M., Ferraro R. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. N Engl J Med. 1993; Vol. 329: 1988–92.

47. Weyer C., Bogardus C., Mott D.M., Pratley R.E. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest. 1999; Vol. 104: 787–94.

48. Zhao Y.F., Feng D.D., Chen C. Contribution of adipocyte-derived factors to beta-cell dysfunction in diabetes. Int J Biochem Cell Biol. 2006; Vol. 38: 804–19.

49. Nolan C.J., Madiraju M.S., Delghingaro-Augusto V., Peyot M.L. et al. Fatty acid signaling in the beta-cell and insulin secretion. Diabetes. 2006; Vol. 55 (2): 16–23.

50. Morioka T., Asilmaz E., Hu J., Dishinger J.F. et al. Disruption of leptin receptor expression in the pancreas directly affects beta cell growth and function in mice. J Clin Invest. 2007; Vol. 117: 2860–8.

51. Rakatzi I., Mueller H., Ritzeler O., Tennagels N. et al. Adiponectin counteracts cytokine- and fatty acid-induced apoptosis in the pancreatic beta-cell line INS-1. Diabetologia. 2004; Vol. 47: 249–58.

52. Filippi E., Sentinelli F., Romeo S., Arca M. The adiponectin gene SNP+276G>T associates with early-onset coronary artery disease and with lower levels of adiponectin in younger coronary artery disease patients (age <or=50 years). J Mol Med. 2005; Vol. 83: 711–9.

53. Vasseur F., Helbecque N., Dina C., Lobbens S. et al. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. Hum Mol Genet. 2002; Vol. 11: 2607–14.

54. Vasseur F., Helbecque N., Lobbens S., Vasseur-Delannoy V. et al. Hypoadiponectinaemia and high risk of type 2 diabetes are associated with adiponectin-encoding (ACDC) gene promoter variants in morbid obesity: evidence for a role of ACDC in diabesity. Diabetologia. 2005; Vol. 48: 892–9.

55. Permana P.A., Menge C., Reaven P.D. Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance. Biochem Biophys Res Commun. 2006; Vol. 341: 507–14.

56. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G. et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001; Vol. 344: 1343–50.

57. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002; Vol. 346: 393–403.

58. UK Prospective Diabetes Study 7: response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients, UKPDS Group. Metabolism. 19904 Vol. 39: 905–12.

59. Goldstein D.J. Beneficial health effects of modest weight loss. Int J Obes Relat Metab Disord. 1992; Vol. 16: 397–415.

60. Pastors J.G., Warshaw H., Daly A., Franz M. et al. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. Diabetes Care. 2002; Vol. 25: 608–13.

61. Lim E.L., Hollingsworth K.G., Aribisala B.S. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. Diabetologia. 2011; Vol. 54: 2506–14.

62. Jackness C., Karmally W., Febres G. et al. Very low-calorie diet mimics the early beneficial effect of Roux-en-Y gastric bypass on insulin sensitivity and b-cell function in type 2 diabetic patients. Diabetes. 2013; Vol. 62: 3027–32.

63. Rothberg A.E., McEwen L.N., Kraftson A.T. Very-low-energy diet for type 2 diabetes: an underutilized therapy? J Diabetes Complications. 2014; Vol. 28: 506–10.

64. Wing R.R., Bolin P., Brancati F.L. et al.; Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013; Vol. 369: 145–54.

65. Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the Look AHEAD study. Obesity. 2014; Vol. 22: 5–13.

66. Wilding J.P.H. The importance of weight management in type 2 diabetes mellitus. Int J Clin Pract. 2014; Vol. 68: 682–91.

67. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet. 2004; Vol. 363: 157–63.

68. Gudzune K.A., Doshi R.S., Mehta A.K. et al. Efficacy of commercial weight-loss programs: an updated systematic review. Ann Intern Med. 2015. Vol; 162: 501–12.

69. Tsai A.G., Wadden T.A. The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis. Obesity. 2006; Vol. 14: 1283–93.

70. Johansson K., Neovius M., Hemmingsson E. Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2014; Vol. 99: 14–23.

71. Yanovski S.Z., Yanovski J.A. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. JAMA. 2014; Vol. 311: 74–86.

72. Greenway F.L., Fujioka K., Plodkowski R.A. et al. COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2010; Vol. 376: 595–605.

73. Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K. et al.; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. N Engl J Med. 2015; Vol. 373: 11–22.

74. Scheen A.J. Sibutramine on cardiovascular outcome. Diabetes Care. 2011: Vol. 34: 114–9.

75. Ametov A.S. Effective treatment of obesity -the way to fight the epidemic of Diabetus mellipidus // Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya [Effective Pharmacotherapy. Endocrinology]. 2013; Special Issue: 7–11. (in Rusian)

76. McNulty S.J., Ur E., Williams G. Multicenter Sibutramine Study Group. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. DiabetesCare. 2003; 26 (1): 125–31.

77. Chang S.-H., Stoll C.R.T., Song J. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003–2012. JAMA Surg. 2014; Vol. 149: 275–87.

78. Peltonen M., Jacobson P. et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. JAMA. 2014; Vol. 311: 2297–2304.

79. Schauer P.R., Bhatt D.L., Kirwan J.P. et al. STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes 3-year outcomes. N Engl J Med. 2014: Vol. 370: 2002–13.

80. Still C.D., Wood G.C., Benotti P. et al. Preoperative prediction of type 2 diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a retrospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; Vol. 2: 38–45.

81. Buchwald H., Estok R., Fahrbach K., Banel D. et al. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Surgery. 2007; Vol. 142: 621–32.

82. The Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. N Engl J Med. 2009; Vol. 361: 445–54.

№ ПОТОМУ ЧТО ДОВЕРЯЮ

Первый выбор врача среди базальных инсулинов[1]

Базальный аналог инсулина с опытом применения **более 10 лет**[2-8]

Инсулин **№1** в мире[9]

ЛАНТУС® СОЛОСТАР®
инсулин гларгин

Действует 24 часа. День за днем.

Лантус® — единственный беспиковый базальный аналог инсулина с доказанным 10-летним опытом применения[2-8]. Действует 24 часа[10]. Назначается один раз в сутки[10]. Лантус® — наиболее часто выписываемый инсулин среди всех базальных инсулинов[1]. Обеспечивает стойкий контроль гликемии с низкой частотой развития гипогликемий[2-8]. Более 10 лет эффективного и безопасного применения. Лантус® — инсулин № 1, потому что доверяю[2-8].

1. Данные ATU 2013. **2.** Gerstein H.C. et al. Diabet Med., 2006; 23: 736-742. **3.** Rosenstock J. et al. Diabetes Care. 2006; 29: 554-559. **4.** Aschner P. et al. Lancet, 2012; 379: 2262-2269. **5.** Yki-Järvinen H. et al. Diabetologia, 2006; 49: 442-451. **6.** Riddle M.C. et al. Diabetes Care, 2003; 26: 3080-3086. **7.** Schreiber S.A. et al. Diabetes Technol. Ther., 2008; 10(2): 121-127. **8.** DeVries J.H. et al. Diabetes, 2012; 61(Suppl. 1): A552-553. **9.** Данные IMS MAT Q1 2013. **10.** Инструкция по медицинскому применению препарата Лантус® СолоСтар®, рег. удост. ЛСР-007047/09 от 19.02.2013.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛАНТУС® СОЛОСТАР®

Регистрационный номер: ЛСР-007047/09 от 19.02.13. **Торговое название препарата:** Лантус® СолоСтар®. **Международное непатентованное название:** инсулин гларгин. **Лекарственная форма и состав:** прозрачный раствор для подкожного введения, 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 100 МЕ (3,6378 мг), что соответствует 100 МЕ человеческого инсулина. По 3 мл препарата в картридже из прозрачного бесцветного стекла. Картридж вмонтирован в одноразовую шприц-ручку СолоСтар®. 5 х 3 мл. **Показания к применению:** сахарный диабет, требующий лечения инсулином у взрослых, подростков и детей старше 2 лет. **Способ применения и дозы:** Лантус® СолоСтар® следует применять только подкожно 1 раз в сутки всегда в одно и то же время. Доза препарата и время суток для его введения подбираются индивидуально. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа Лантус® СолоСтар® может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими лекарственными средствами. При замене схемы лечения инсулинами средней продолжительности действия или длительного действия на схему лечения препаратом Лантус® СолоСтар® может потребоваться коррекция суточной дозы базального инсулина, а также возникнуть необходимость в изменении сопутствующей противодиабетической терапии. Лантус® СолоСтар® не следует вводить внутривенно, смешивать с другими препаратами инсулина или разводить. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к инсулину гларгин или к любому из вспомогательных компонентов препарата. Детский возраст до 2 лет (отсутствие клинических данных по применению). **Особые указания:** Лантус® СолоСтар® не является препаратом выбора для лечения диабетического кетоацидоза. У пациентов с нарушением функции почек, с тяжелой печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов потребность в инсулине может уменьшиться. **Беременность и кормление грудью:** к настоящему времени отсутствуют соответствующие статистические данные относительно использования препарата во время беременности. Назначение препарата Лантус® СолоСтар® у беременных должно проводиться с осторожностью. Обязателен тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови. У женщин в период кормления грудью может потребоваться коррекция режима дозирования инсулина и диеты. **Побочное действие:** гипогликемия, наиболее часто встречающееся нежелательное последствие инсулинотерапии, может возникать, если доза инсулина оказывается слишком высокой по сравнению с потребностью в нем. В месте инъекций может развиваться липодистрофия. Местные реакции в области введения включают покраснение, боль, зуд, крапивницу, отек или воспаление. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **Передозировка:** передозировка инсулина может приводить к тяжелой и иногда длительной гипогликемии, угрожающей жизни больного. Эпизоды умеренной гипогликемии обычно купируются путем приема внутрь быстроусвояемых углеводов. Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, требуют внутримышечного или подкожного введения глюкагона, а также внутривенного введения концентрированного раствора декстрозы (глюкозы). **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство – аналог инсулина длительного действия. **Код АТХ:** A10AE04. **Срок годности:** 3 года. **Перед выпиской всегда смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата.**

RU.GLA.14.02.06

Реклама

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi-aventis.ru

SANOFI DIABETES

Диабетическая невропатия у пациентов с сахарным диабетом типа 2: роль хронического воспаления

А.С. Аметов,
О.А. Милованова,
М.А. Прудникова,
Т.И. Дэпюи

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Цель исследования – оценить эффективность терапии диабетической невропатии (ДН) у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД2), проводимой посредством влияния на хроническое системное воспаление с помощью препарата фенофибрат.

Материал и методы. 87 пациентов с ДН и СД2 были разделены на 2 группы: основную (n=42, получали 145 мг микронизированной формы фенофибрата в дополнение к пероральным сахароснижающим препаратам) и группу сравнения (n=45, никакие изменения в схему лечения не вносились). Оценивались показатели состояния периферической нервной системы (ПНС) с использованием общей шкалы симптомов Total symptom score (TSS) для определения интенсивности и частоты возникновения колющей боли, чувства жжения, парестезий и онемения; шкалы неврологического дефицита в ногах Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs (NIS-LL), стимуляционной электронейромиографии нижних конечностей; параметры гликемического контроля, показатели липидного спектра, уровень мочевой кислоты, ФНОα.

Результаты и обсуждение. У пациентов с СД2 были обнаружены статистически достоверные корреляции между выраженностью неврологической сипмтоматики и уровнем ФНОα. При сравнении всего комплекса показателей, отражающих функциональное состояние ПНС в конце курса лечения между основной группой и группой сравнения, были выявлены статистически значимые различия по следующим параметрам: СРВ по *n. suralis* на участке S_1–S_2 (достоверно выше в основной группе, p=0,0082) и данные по шкале NIS–LL (достоверно ниже в основной группе, p=0,0478). У пациентов с СД2 и ДН наиболее значимым клиническим проявлением вовлечения периферических нервов служат расстройства чувствительности, оцениваемые по шкале TSS.

Заключение. В развитии ДН при СД2 важным патогенетическим фактором является хроническое системное воспаление, что подтверждается более благоприятными результатами лечения при включении в терапевтическую схему препарата фенофибрата, способствующего улучшению функционального состояния ПНС.

Ключевые слова:
сахарный диабет типа 2, диабетическая невропатия, фенофибрат, хроническое вялотекущее воспаление

Diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes: role of chronic inflammation

A.S. Ametov, O.A. Milovanova, M.A. Prudnikova, T.I. Depyui

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Aim – evaluate the effectiveness of therapy diabetic neuropathy in patients with T2DM, by the impact of a chronic systemic inflammation with fenofibrate.

Material and methods. 87 patients with T2DM and DN were divided into two groups: main group (n=42, received 145 mg of micronized fenofibrate in addition to the OADs), and comparison group (n=45, no adjustments to the treatment regimen). We evaluate the status of the peripheral nervous system (PNS) using common scale Total symptom score (TSS) to determine the intensity and frequency of numbness; paresthesias prickling; burning sensation, shooting pain; scale Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs (NIS-LL), electroneuromyography of the lower limbs; parameters of glycemic control, lipid, and purine metabolism, a marker of chronic inflammation (TNFα).

Keywords:
type 2 diabetes mellitus, diabetic neuropathy, fenofibrate, chronic low-grade inflammation

Results. We found statistically significant correlation between the severity of neurological symptoms and level of TNFα in patients with T2DM. We found statistically significant differences between the main group and comparison group at the end of treatment: nerve conduction velocity on n. suralis S_1-S_2 was significantly higher in the main group (p=0.0082) and the NIS-LL scale was significantly lower in the main group (p=0.0478). Disorders, measured by TSS scale are the most important clinical manifestation of peripheral nerve involvement in patients with T2DM and DN.

Conclusion. Chronic systemic inflammation is important pathogenetic factor of the diabetic neuropathy in T2DM patients which is confirmed by benefits of treatment with fenofibrate, promotes the improvement of the functional state of peripheral nervous system.

Согласно данным Международной федерации диабета, в 2015 г. число заболевших сахарным диабетом (СД) превысило 415 млн человек [1]. Наиболее распространенным осложнением СД является диабетическое поражение периферических отделов нервной системы. По результатам российского эпидемиологического исследования федеральной подпрограммы «Сахарный диабет», распространенность диабетической невропатии (ДН) при СД типа 2 (СД2) составляет 59,5% [2], что чревато развитием диабетической стопы и целого ряда других серьезных осложнений [3].

В последние годы появились данные, свидетельствующие об участии системного хронического вялотекущего воспаления в развитии ДН. Показано, что воспалительные цитокины способны вызывать повреждение миелиновой оболочки и сенсибилизировать периферические рецепторы, вызывая невропатическую боль [4].

В частности известно, что повышение экспрессии фактора некроза опухоли α (ФНОα) приводит к токсическому поражению и демиелинизации олигодендроцитов. Кроме того, ФНО стимулирует секрецию ИЛ-1β и ИЛ-6, а также других воспалительных факторов, что опосредованно усиливает его пагубное действие на периферические отделы нервной системы [5].

Кроме того, ФНОα ингибирует активность синтазы оксида азота (NOS) в эндотелиальных клетках, приводя к снижению NO-индуцированной вазодилатации. Это, в свою очередь, способствует экспрессии факторов роста и молекул клеточной адгезии, в результате чего развиваются эндотелиальная дисфункция и ряд патологических изменений эндоневрального микроваскуляторного русла, приводящих к нарушению трофики нервной ткани [6].

Одновременно были получены сведения о том, что способностью снижать интенсивность хронического воспаления обладают некоторые гиполипидемические препараты, в том числе производное фиброевой кислоты – фенофибрат. Кроме того, в зарубежных многоцентровых исследованиях показано, что прием фенофибрата снижает риск развития периферической формы ДН на 70% [7].

Несмотря на высокую распространенность ДН, к настоящему времени отсутствует единый международный стандарт медицинской помощи таким пациентам. Основным ограничением в проведенных исследованиях, посвященных применению препаратов с противовоспалительным эффектом, было отсутствие объективных нейрофизиологических тестов. Исходя из указанного выше, **целью** настоящего исследования стала объективизация результатов терапии ДН у пациентов с СД2, проводимой посредством влияния на хроническое системное воспаление с помощью препарата фенофибрат.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 87 пациентов в возрасте от 35 до 77 лет. Методом простой рандомизации пациенты были разделены на 2 группы: 1) в основную группу вошли 42 пациента с клиническим диагнозом СД2, продолжительностью заболевания не более 10 лет, показателями гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) <8%, наличием гипертриглицеридемии; 2) группу сравнения составили 45 пациентов на терапии ПССП, сопоставимые с пациентами основной группы по возрасту, полу и клинико-функциональным показателям. После рандомизации пациентам основной группы был назначен фенофибрат в добавление к текущей терапии, пациентам группы сравнения в течение всего периода наблюдения никакие коррективы в схему лечения не вносились. Средний возраст пациентов основной группы составил 61,02±6,94 года, группы сравнения – 61,13±6,12 года.

Всем пациентам проведено комплексное клиническое обследование на старте и через 24 нед исследования, включающее подробный анамнез жизни и заболевания пациента. Проведено физикальное обследование: измерение роста, массы тела, окружности талии; расчет индекса массы тела (ИМТ); измерение АД по методу Н.С. Короткова. При необходимости дополнительная информация была получена из медицинских документов пациентов.

Для оценки состояния периферической нервной системы (ПНС) использовалась общая шкала симптомов Total symptom score (TSS), исследующая интенсивность и частоту возникновения колющей боли, чувства жжения, парестезий и онемения [8]. Для количественной оценки неврологических нарушений нижних конечностей при ДН применялась шкала неврологических нарушений нижних конечностей Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs (NIS-LL). Кроме того, оценивался результат проведения нервного импульса по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов с помощью стимуляционной электронейромиография нижних конечностей (ЭНМГ) на приборе «Нейроэлектромиограф-2» МБН (Россия). Определялись показатели: М-ответ *n. extensor digitorum brevis*, скорость распространения возбуждения (СРВ) по *n. extensor digitorum brevis* на голени, СРВ по *n. extensor*

digitorum brevis на уровне колена, резидуальная латентность (РЛ) *n. extensor digitorum brevis*, М-ответ *n. suralis* на участке S1–S2, СРВ *n. suralis* на участке S1–S2.

Лабораторное обследование включало определение на автоматическом биохимическом анализаторе ADVIA 2400 («Siemens Healthcare Diagnostics», США) следующих показателей: HbA_{1c} (норма 4,0–6,5%), мочевой кислоты (норма 80–350 мкмоль/л), общего холестерина (норма 2,3–6,5 ммоль/л), триглицеридов (ТГ, норма 0,3–2,29 ммоль/л), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП, норма 1,00–4,10 ммоль/л), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП, норма 0,9–2,5 ммоль/л), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП, норма 0,1–1,0 ммоль/л). Уровень ФНОα – определялся иммуноферментным методом на автоматическом иммунологическом хемилюминесцентном анализаторе Immulite 1000 («Siemens Healthcare Diagnostics Inc.», США). Референсные значения ФНОα: 0–8,1 пг/мл.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel 2010, Statistica («StatSoft Inc.», 2000, США, версия 10.0). Результаты статистического анализа приведены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения. Достоверность различий между группами оценивалась с помощью простого непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни. Достоверность различий внутри группы, полученных за период наблюдения, оценивалась с помощью непараметрического статистического теста *T*-критерия Вилкоксона. Различия считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

На старте исследования отсутствовали достоверные отличия исследуемых показателей в обеих группах ($p>0,05$). Большинство пациентов имели избыточную массу тела или страдали ожирением (100% в основной группе и 95,6% пациентов в группе сравнения).

В основной группе в качестве противодиабетической терапии 24 пациента получали монотерапию метформином, 18 пациентов – препараты сульфонилмочевины (СМ) (гликлазид или глимепирид) и метформин. В группе сравнения 23 пациента получили метформин, 22 пациента – препараты СМ (гликлазид или глимепирид) и метформин.

В начале исследования средний уровень HbA_{1c} в основной группе и группе сравнения составил 6,81±0,6 и 7,19±1,1% соответственно. Параметры липидного обмена в основной группе: общий холестерин – 4,872±0,421 ммоль/л, ТГ – 2,616±1,897 ммоль/л, холестерин ЛПНП 2,749±0,720 ммоль/л, холестерин ЛПВП 1,181±0,41 ммоль/л. В группе сравнения: общий холестерин – 4,898±0,309 ммоль/л, ТГ – 2,602±0,963 ммоль/л, холестерин ЛПНП 2,543±0,505 ммоль/л, холестерин ЛПВП 1,407 ±1,005 ммоль/л.

У пациентов основной группы на начало исследования средний уровень ФНОα составил 10,37±3,797 пг/мл, у пациентов группы сравнения – 8,745±2,291 пг/мл, что превышает референсные значения (0–8,1).

При проведении корреляционного анализа были обнаружены статистически достоверные корреляционные зависимости между уровнем ФНОα и СРВ по *n. extensor digitorum brevis* $r=-0,3043$ ($p=0,0042$) и *n. suralis* $r=-0,4565$ ($p<0,0001$). Кроме того, уровень ФНОα положительно коррелировал с оценкой по шкале неврологического дефицита в ногах (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs – NIS–LL) $r=0,2946$ ($\pi=0,041$). Суммарно эти данные указывают на участие хронического вялотекущего воспаления в повреждении периферических нервов при СД2.

Клинические проявления ДН у обследованных пациентов с СД2. У всех пациентов при осмотре обнаружены клинические признаки ДН с преобладанием сенсорной дисфункции в нижних конечностях. Согласно существующим критериям ДН, у включенных пациентов на старте исследования была диагностирована стадия процесса N2a, характеризующаяся субъективными проявлениями полиневропатии, минимальными параклиническими (ЭНМГ) проявлениями и снижением силы тыльного сгибания стопы менее чем на 50% с обеих сторон [9]. Кроме того, неврологические проявления ДН у этих пациентов с СД2 подтверждены результатами обследования с использованием шкалы TSS. После заполнения пациентами опросника определенного вида по данной шкале оценивалась выраженность четырех основных симптомов невропатии (парестезии, жжения, стреляющей боли, онемения) (табл. 1).

На старте исследования средняя оценка по шкале TSS в основной группе составила 10,1±2,35 балла (среди них выраженность парестезий в среднем составила 3,034±0,466, жжения – 2,763±0,563, стреляющей боли – 1,809±1,054, онемения – 2,482±0,669); в группе сравнения – 9,480±1,77 балла (из них выраженность парестезий – 2,76±0,56, жжения – 2,46±0,617, стреляющей боли – 1,86±0,689, онемения – 2,38±0,665).

Нами проведено неврологическое обследование с определением: мышечной силы в нижних конечностях (сгибания и разгибания бедра, колена, голеностопного сустава, сгибания и разгибания пальцев стопы); сухожильных рефлексов – коленного и ахиллового; тактильной, болевой, вибрационной и проприоцептивной чувствительности на терминальной фаланге большого пальца [10]. Для получения конечного

Таблица 1. Общая шкала неврологических симптомов (Total symptom score)

Частота появления симптома	Интенсивность выраженности симптома, баллы			
	отсутствует	легкая	средняя	тяжелая
Редко	0	1,00	2,0	3,0
Часто	0	1,33	2,33	3,33
Постоянно	0	1,66	2,66	3,66

Примечание. *Максимальное количество баллов составляет 14,64 (все симптомы выражены максимально).*

ТРАЙКОР 145 мг

ФЕНОФИБРАТ

Abbott
A Promise for Life

ООО «Эбботт Лэбораториз»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80, факс: (495) 258-42-81

Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников.
Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников.

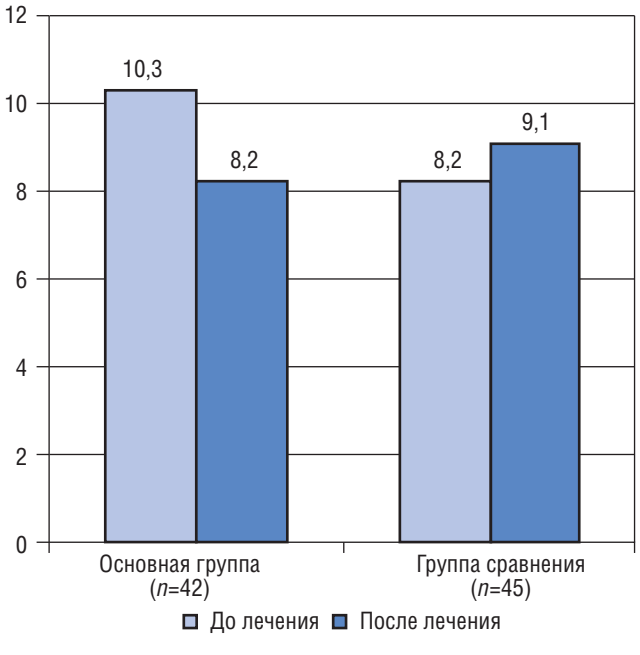
ТРАЙКОР.
МНН: фенофибрат.
Регистрационный номер: ЛСР-002450/08
Показания к применению. Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия изолированная или смешанная (дислипидемия тип IIa, IIb, III, IV, V) у пациентов, для которых диета или другие немедикаментозные лечебные мероприятия (например, снижение массы тела или увеличение физической активности) оказались неэффективными, особенно при наличии связанных с дислипидемией факторов риска, таких как артериальная гипертония и курение. Для лечения вторичной гиперлипопротеинемии препарат применяется в тех случаях, когда гиперлипопротеинемия сохраняется, несмотря на эффективное лечение основного заболевания (например, дислипидемия при сахарном диабете). Противопоказания. Препарат противопоказан в следующих случаях: повышенная чувствительность к фенофибрату или другим компонентам лекарственного средства, печёночная недостаточность (включая цирроз печени), тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), возраст до 18 лет, наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении фибратами или кетопрофеном, заболевания желчного пузыря, беременность и период лактации, врожденная галактоземия, недостаточность лактазы, нарушение всасывания глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу), врожденная фруктоземия, недостаточность сахаразы-изомальтазы (препарат содержит сахарозу), аллергическая реакция на арахис, арахисовое масло, соевый лецитин или родственные продукты в анамнезе (в связи с риском развития реакции повышенной чувствительности), хронический или острый панкреатит, за исключением случаев острого панкреатита, обусловленного выраженной триглицеридемией. С осторожностью. При печеночной и/или почечной недостаточности, гипотиреозе; пациентам, злоупотребляющим алкоголем, пожилого возраста, с отягощенным анамнезом по наследственным мышечным заболеваниям; при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Беременность и период лактации. Препарат противопоказан к применению во время беременности. Потенциальный риск для человека неизвестен. Препарат противопоказан к применению в период грудного вскармливания (недостаточно данных о применении препарата в данный период). Способ применения и дозы. Таблетки Трайкора 145 мг следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. Трайкор 145 мг можно принимать в любое время дня, независимо от приема пищи. Взрослые: по одной таблетке Трайкора 145 мг один раз в сутки. Пожилые пациенты: рекомендуется принимать стандартную дозу для взрослых (по одной таблетке Трайкора 145 мг один раз в сутки). Пациенты с печеночной недостаточностью: применение препарата у пациентов с печеночной недостаточностью не изучено. Препарат следует принимать длительное время, одновременно продолжая соблюдать диету, которой пациент придерживался до начала лечения Трайкором 145 мг. Побочное действие. Умеренной степени желудочные и кишечные расстройства (боль в животе, тошнота, рвота, диарея, метеоризм); умеренное повышение концентрации сывороточных трансаминаз. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Фенофибрат усиливает эффект пероральных антикоагулянтов и может повысить риск кровотечений, что связано с вытеснением антикоагулянта из мест связывания с белками плазмы крови. Описано несколько тяжелых случаев обратимого снижения почечной функции во время одновременного лечения фенофибратом и циклоспорином. При приеме фенофибрата одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышечные волокна. При одновременном применении фенофибрата и глитазонов сообщалось о нескольких случаях обратимого парадоксального снижения холестерина ЛПВП. Поэтому при проведении одновременной терапии рекомендуется контроль концентрации холестерина ЛПВП, и в случае выявления слишком низких концентраций холестерина ЛПВП препараты отменить. Особые указания. Функции печени: в течение первых 12 месяцев лечения рекомендуется контролировать уровень трансаминаз (АЛТ, АСТ) через каждые 3 месяца. В случае повышения концентрации АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы прием препарата прекращают. Панкреатит: были описаны случаи развития панкреатита в период лечения Трайкором. Мышцы: при приеме Трайкора и других лекарственных средств, снижающих концентрации липидов, описаны случаи токсического влияния на мышечную ткань, включая очень редкие случаи рабдомиолиза. Частота такого нарушения повышается в случае гипоальбуминемии и почечной недостаточности в анамнезе. Токсическое влияние на мышечную ткань может быть заподозрено на основании жалоб пациента на слабость, диффузную миалгию, миозит, мышечные спазмы и судороги и/или выраженного повышения креатининфосфокиназы (КФК) (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы). В этих случаях лечение Трайкором 145 мг необходимо прекратить. Почечная функция: в случае повышения концентрации креатинина более чем на 50% выше верхней границы нормы лечение следует приостановить. В первые три месяца лечения рекомендуется определять концентрации креатинина. Условия отпуска из аптек. По рецепту. Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.
ИМП от 29.08.2014.
RUTRI130485a(1) 28.11.2015

Таблица 2. Результаты электронейромиографии нижних конечностей в обеих группах на старте исследования

Показатель, ед.	Основная группа (*n*=42)	Группа сравнения (*n*=45)	*p*
М-ответ *n. extensor digitorum brevis*, мВ	5,649±2,855	5,626±3,883	0,3839
РЛ *n. extensor digitorum brevis*, мс	2,525±0,559	2,669±0,682	0,4648
СРВ по отрезку «предплюсна–головка малоберцовой кости» *n. extensor digitorum brevis*, м/с	45,960±4,376	46,48±4,619	0,3825
СРВ по *n. extensor digitorum brevis* на уровне колена, м/с	48,36±6,198	50,43±4,767	0,1092
М-ответ *n. suralis*, мВ	11,09±5,626	9,44±3,785	0,2025
СРВ по *n. suralis*, м/с	41,20±7,548	43,91±4,451	0,0949

Таблица 3. Динамика параметров липидного и пуринового обмена в основной группе за 24 нед наблюдения

Показатель	До лечение	После лечения	*p*
Общий холестерин, ммоль/л	4,872±0,421	4,556±0,407	0,0012
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,749±0,720	2,422±0,596	0,0097
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	1,05±1,015	0,6276±0,258	<0,0001
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,181±0,414	1,275±0,370	0,0062
Триглицериды, ммоль/л	2,31±2,233	1,379±0,568	<0,0001
Мочевая кислота, мкмоль/л	336,6±80,37	279,9±90,85	<0,0001



Изменение сывороточных уровней фенофибрата у пациентов обеих групп за период наблюдения

(итогового) балла по шкале NIS–LL мы складывали результаты, полученные на правой и левой стороне. В основной группе на старте исследования средний результат оценки с использованием шкалы неврологического дефицита в ногах (NIS–LL) составил 10,57±2,39 балла, в группе сравнения – 9,556±2,417.

Результаты оценки функционального состояния ПНС с помощью ЭНМГ нижних конечностей у обследованных пациентов обеих групп приведены в табл. 2. Представленные данные свидетельствуют о признаках умеренно выраженных неврологических нарушений, что соответствует диагнозу ДН.

На фоне проводимого лечения в основной группе отмечалась положительная динамика по ряду показателей липидного и пуринового обмена, представленных в табл. 3.

В группе сравнения на фоне базовой сахароснижающей терапии без добавления фенофибрата достоверные изменения указанных показателей за период наблюдения отсутствовали. Показатели гликемического контроля (HbA_{1c}) за период наблюдения достоверно не изменились ни в основной группе, ни в группе сравнения, оставаясь в пределах целевых значений для данной категории пациентов (<7,5%), что свидетельствует о правильно подобранной сахароснижающей терапии.

Также на фоне терапии фенофибратом отмечалось достоверное снижение уровня ФНОα с 10,37±3,797 до 8,172±2,466 пмоль/л (p=0,0004), тогда как в группе сравнения данный показатель достоверно не изменился (p=0,1266) (см. рисунок).

В основной группе на фоне лечения отмечалось улучшение результатов ЭНМГ нижних конечностей: оно проявлялось статистически достоверным повышением СРВ по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов. Кроме того, на фоне терапии фенофибратом обнаружено достоверное улучшение результатов показателей по используемым шкалам невропатического счета. Эти данные представлены в табл. 4.

В группе сравнения за период наблюдения выявлено ухудшение показателей состояния ПНС – статистически достоверное снижение СРВ по *n. suralis* и увеличение частоты парестезий по шкале TSS (табл. 5). Таким образом, даже при достижении целевых показателей гликемического контроля ДН продолжает медленно, но неуклонно прогрессировать, чем и обусловлена необходимость применения сопутствующей терапии, направленной на различные звенья патогенеза ДН.

При сравнении всего комплекса показателей, отражающих функциональное состояние ПНС в конце курса лечения

Таблица 4. Динамика показателей, отражающих функциональное состояние периферической нервной системы у пациентов основной группы за 24 нед наблюдения

Показатель	До лечения	После лечения	*p*
Амплитуда М-ответа *n. extensor digitorum brevis*, мВ	5,744±2,800	6,183±3,127	0,0046
РЛ *n. extensor digitorum brevis*, мс	2,525±0,562	2,446±0,465	0,1838
СРВ по *n. extensor digitorum brevis* на уровне колена, м/с	45,96±4,376	46,75±3,527	0,0528
СРВ по отрезку «предплюсна–головка малоберцовой кости» *n. extensor digitorum brevis*, м/с	48,36±6,198	50,35±4,418	0,0001
Амплитуда М-ответа *n. suralis*, мВ	11,57±5,794	12,20±5,355	0,0224
СРВ по *n. suralis* на участке S_1–S_2	41,2±7,548	43,93±4,632	0,0298
Результаты обследования с использованием шкалы NIS-LL, баллы	10,57±2,39	8,738±2,768	<0,0001
Результаты обследования с использованием шкалы TSS (сумма баллов)	10,1±2,35	7,388±1,87	<0,0001
– парестезии, баллы	3,034±0,466	2,247±0,666	<0,0001
– жжение, баллы	2,763±0,563	2,202±0,484	<0,0001
– стреляющая боль, баллы	1,809±1,054	1,098±0,90	<0,0001
– онемение, баллы	2,482±0,669	1,975 ±0,599	<0,0001

Таблица 5. Динамика показателей, отражающих функциональное состояние периферической нервной системы у пациентов группы сравнения за 24 нед наблюдения

Показатель	До лечения	После лечения	*p*
Амплитуда М-ответа *n. extensor digitorum brevis*, мВ	5,883±4,189	5,758±2,469	0,8893
РЛ *n. extensor digitorum brevis*, мс	2,618±0,7234	2,30±0,449	0,15
СРВ по *n. extensor digitorum brevis* на уровне колена, м/с	46,48±4,619	45,72±3,693	0,0637
СРВ по отрезку «предплюсна–головка малоберцовой кости» *n. extensor digitorum brevis*, м/с	50,43±4,767	49,03±2,893	0,0945
Амплитуда М-ответа *n. suralis*, мВ	10,00±3,887	10,54±3,608	0,3806
СРВ по *n. suralis* на участке S_1–S_2	43,94±4,541	41,94±4,337	0,0071
Результаты обследования с использованием шкалы NIS-LL, баллы	9,556±2,417	9,689±2,343	0,1169
Результаты обследования с использованием шкалы TSS (сумма баллов)	9,480±1,77	9,764±1,73	0, 0678
– парестезии, баллы	2,76±0,56	2,87±0,546	0,003
– жжение, баллы	2,46±0,617	2,582±0,604	0,0595
– стреляющая боль, баллы	1,86±0,689	1,838±0,667	0,2863
– онемение, баллы	2,38±0,665	2,390±0,743	0,7755

и указанных в табл. 4 и 5, между основной группой и группой сравнения были выявлены статистически значимые различия по следующим параметрам: СРВ по *n. suralis* на участке S_1–S_2 (достоверно выше в основной группе, p=0,0082) и данные по шкале NIS–LL (достоверно ниже в основной группе, p=0,0478).

Таким образом, согласно нашему опыту, у пациентов с СД2 и ДН наиболее значимым с диагностической точки зрения клиническим проявлением вовлечения периферических нервов являются расстройства чувствительности, оцениваемые по шкале TSS. В развитии ДН при СД2 важным патогенетическим фактором служит хроническое системное воспаление, что подтверждается более благоприятными результатами лечения при включении в терапевтическую схему препарата фенофибрата, способствующего улучшению функционального состояния ПНС.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва:
Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии
E-mail: alexander.ametov@gmail.com
Милованова Ольга Андреевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии детского возраста
Прудникова Марина Александровна – младший научный сотрудник, врач-эндокринолог, кафедра эндокринологии
E-mail: diabetes-mellitus@yandex.ru
Дэпюи Татьяна Игоревна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии
E-mail: t.depui@hotmail.com

ЛИТЕРАТУРА

1. IDF Diabetes atlas. 6th ed. Springer, 2015. P. 32–34.

2.Сунцов Ю.И., Маслова О.В., Дедов И.И. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки лечебно-профилактической помощи больным // Клин. эндокринол. 2010. № 1. С. 3–8.

3. Singh N., Armstrong D.G., Lipsky B.A. Preventing foot ulcers in patients with diabetes // JAMA. 2005. Vol. 293. P. 217–228.

4. Wang X.-M., Lehky T.J., Brell J.M., Dorsey S.G. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy // Cytokine. 2012. Vol. 59. P. 3–9.

5. Fromont A., De Seze J., Fleury M.C., Maillefert J.F. et al. Inflammatory demyelinating events following treatment with anti-tumor necrosis factor // Cytokine. 2009. Vol. 45. P. 55–57.

6. Malik R.A., Newrick P.G., Sharma A.K., Jennings A. et al. Microangiopathy in human diabetic neuropathy: relationship between capillary abnormalities and the severity of neuropathy // Diabetologia. 1989. Vol. 32. P. 92–102.

7. Davis T.M., Yeap B.B., Davis W.A., Bruce D.G. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study // Diabetologia. 2008. Vol. 4. P. 562–566.

8. Bastyr E.J., Price K.L., Bril V., MBBQ Study Group. Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy // Clin. Ther. 2005. Vol. 27. P. 1278–1294.

9. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study // Neurology. 1993. Vol. 43. P. 817–824.

10. Bril V. NIS-LL: the Primary Measurement Scale for Clinical Trial Endpoints in Diabetic Peripheral Neuropathy // Eur. Neurol. 1999. Vol. 41. suppl. 1. P. 8–13.

REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Springer, 2015: 32–34.

2. Suntsov Y.I., Maslova O.V., Dedov I.I. Screening for diabetes complications as a method of evaluation of therapeutic and preventive care for patients. Klinicheskaya endokrinologiya [Clinical Endocrinology]. 2010; Vol. 1: 3–8. (in Russian)

3. Singh N., Armstrong D.G., Lipsky B.A. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA. 2005; Vol. 293: 217–28.

4. Wang X.-M., Lehky T.J., Brell J.M., Dorsey S.G. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. Cytokine. 2012; Vol. 59: 3–9.

5. Fromont A., De Seze J., Fleury M.C., Maillefert J.F., et al. Inflammatory demyelinating events following treatment with anti-tumor necrosis factor. Cytokine. 2009; Vol. 45: 55–7.

6. Malik R.A., Newrick P.G., Sharma A.K., Jennings A., et al. Microangiopathy in human diabetic neuropathy: relationship between capillary abnormalities and the severity of neuropathy. Diabetologia. 1989; Vol. 32: 92–102.

7. Davis T.M., Yeap B.B., Davis W.A., Bruce D.G. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Diabetologia. 2008; Vol. 4: 562–6.

8. Bastyr E.J., Price K.L., Bril V., MBBQ Study Group. Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy. Clin Ther. 2005; Vol. 27: 1278–94.

9. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L., et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology. 1993; Vol. 43: 817–24.

10. Bril V. NIS-LL: the Primary Measurement Scale for Clinical Trial Endpoints in Diabetic Peripheral Neuropathy. Eur Neurol. 1999; Vol. 41 (1): 8–13.

Новый способ прогнозирования прогрессирования диабетической ретинопатии при сахарном диабете типа 2 на основе ранней диагностики с анализом морфологии сетчатки

И.В. Воробьева

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Цель – оптимизировать раннюю диагностику диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека при сахарном диабете (СД) типа 2.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 300 пациентов, страдающих СД типа 2. Всем пациентам проведено традиционное офтальмологическое обследование с анализом оптической когерентной томографии.

Результаты. Изучено клинико-морфологическое состояние сетчатки у больных СД типа 2 с разными стадиями диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека. Изучена анатомическая структура макулы по результатам оптической когерентной томографии.

Доказано, что у больных СД типа 2 в доклинической стадии диабетической ретинопатии (ДРО) формируются изменения морфологической структуры сетчатки, что затрудняет раннюю диагностику диабетической ретинопатии. На основе математического анализа впервые разработан и предложен новый способ прогнозирования прогрессирования диабетической ретинопатии.

Выводы. Впервые разработана система количественно-качественной оценки структур глазного дна и предложен диагностический критерий, характеризующий выраженность объема отека по толщине сетчатки в 9 секторах макулярной зоны, а также предложен новый способ прогнозирования прогрессирования диабетической ретинопатии.

Конфликт интересов. Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетический макулярный отек, диабетическая ретинопатия, оптическая когерентная томография

A new method for predicting the progression of diabetic retinopathy in diabetes of the second type based on early diagnosis of retinal morphology analysis

I.V. Vorobyeva

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Aim. Optimize the early diagnosis of diabetic retinopathy and diabetic macular edema in diabetes of the second type.

Methods. The material of the study were 300 patients with diabetes mellitus type 2. All patients underwent conventional eye examination with an analysis of optical coherence tomography.

Results. To study the clinical and morphological status of the retina in patients with diabetes mellitus of the second type with different stages of diabetic retinopathy and diabetic macular edema.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic macular edema, diabetic retinopathy, optical coherence tomography

The anatomic structure of the macula was investigated with results of optical coherence tomography. It is proved that in patients suffering from diabetes of the second type in the preclinical stage (DR0) for diabetic retinopathy is formed changes in the morphological structure of the retina, which hinders early diagnosis of diabetic retinopathy. For the first time on the basis of mathematical analysis a new method for predicting the progression of diabetic retinopathy was developed and proposed.

Conclusion. For the first time a system of quantitative and qualitative evaluation of the structures of the eye fundus was developed. The diagnostic criteria characterizing the severity of edema volume in retinal thickness in 9 sectors of the macular area was proposed. Also a new method for predicting the progression of diabetic retinopathy was proposed.

Financial Disclosure. No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Сахарный диабет (СД) – социально значимое заболевание, о чем заявлено в постановлении Правительства РФ от 06.04.2011 № 254 «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями». У большинства больных данной патологией (до 90%) диагностируется СД типа 2. По данным ВОЗ, распространенность СД типа 2 в мире приобретает характер пандемии. Диабетическая ретинопатия (ДР) относится к поздним микрососудистым осложнениям диабета и у больных СД типа 2 развивается в 60% случаев. Диабетический макулярный отек (ДМО) может присоединяться на любой стадии ДР, вызывает выраженное снижение центральной остроты зрения и приводит к ранней инвалидизации больных трудоспособного возраста по зрению. По данным ВОЗ, более 285 млн человек в мире страдают СД [1]. В России в 2015 г. возросла частота обращаемости пациентов с СД в лечебные учреждения, составив 3,7 млн [2]. Наиболее частая причина снижения зрения при СД типа 2 – это ДМО. Золотым стандартом лечения ДР с ДМО приняты лазерокоагуляция сетчатки (ЛКС) и anti-VEGF-терапия [3, 4]. В более тяжелых случаях ДМО приходится обращаться к хирургическим методам лечения – к закрытой витрэктомии с удалением эпиретинальной мембраны [5–7].

На современном этапе развития офтальмологии важен поиск новых подходов к прогнозированию развития ДР и ДМО, которые напрямую связаны с совершенствованием современного офтальмологического оборудования и возможностью получения объективных инструментальных данных о состоянии структур глазного дна (ретинальных и хориоидальных сосудов, слоев сетчатки).

Признанный в настоящее время во всем мире термин «оптическая когерентная томография» (ОКТ) впервые был сформулирован в работах, выполненных группой под руководством профессора J.G. Fujimoto, которая первой в мире продемонстрировала прижизненные ОКТ-изображения сетчатки. С тех пор ОКТ прошла интенсивный путь развития.

Оптический когерентный томограф действует на основе метода оптических измерений, называемого интерферометрией с низкой когерентностью [8, 9]. В современных приборах в качестве источников излучения используются фемтосекундные лазеры. С помощью ОКТ офтальмолог фактически может провести прижизненное морфологическое исследование сетчатки, так как данный метод позволяет проанализировать ее поперечный срез. Также метод ОКТ дает возможность с высокой точностью оценить толщину и объем сетчатки в макулярной области, что крайне важно для определения тактики ведения больного.

Оптический когерентный томограф RTVue-100 (“OptoVue”, США) был разработан специально для использования в клинической практике. Томограф обладает разрешением ОКТ-изображения 5 мкм (в ткани), скоростью сканирования ОКТ-изображения 26 000 А-сканов/с, глубиной сканирования в ткани 1,96 мм для области макулы, длиной скана сетчатки 2–12 мм (рис. 1). Благодаря ультравысокой скорости исследования и повышенной разрешающей способности прибор позволяет значительно расширить протокол исследования и повысить точность оценки состояния структур глазного дна.

Помимо высокой диагностической ценности метод ОКТ обеспечивает комфорт пациенту, так как является неинвазивной бесконтактной методикой и в большинстве случаев

Рис. 1. Оптический когерентный томограф RTVue-100. Представление результатов исследования

не требует расширения зрачка (минимальный диаметр зрачка – 3 мм), а также обеспечивает быстроту и точность исследования даже при отсутствии у пациента центральной фиксации взора. Безусловно, прибор RTVue-100 незаменим и удобен для врача, так как позволяет наблюдать изменение структуры сетчатки на фоне лечения в динамике, увидеть слои сетчатки в виде 3D-изображения (видеоизображение в формате AVI), а также хранить и сравнивать в автоматическом режиме различные карты одного больного.

ОКТ обладает наибольшей информативностью (чувствительностью и специфичностью) по сравнению с другими инструментальными методами исследования толщины сетчатки: конфокальной ретинальной томографией (на Гейдельбергском ретинальном томографе – HRT) и исследованием с помощью анализатора толщины сетчатки (RTA). Помимо этого ОКТ является единственной методикой, отражающей структуру сетчатки, что крайне важно для контроля эффективности лечения.

Отдельную проблему представляет собой диагностика ишемической макулопатии, которая не всегда визуализируется с помощью стандартных офтальмологических методик. Объективный признак ишемии макулы – расширение фовеолярной аваскулярной зоны – можно увидеть во время ФАГ. Между тем процедура ФАГ является инвазивной, имеет противопоказания и возможные побочные эффекты, требует длительного времени (30, 45 мин) и специально оборудованного кабинета и обученную медицинскую сестру.

На основе метода ОКТ А.В. Богомолов и соавт. разработали и запатентовали способ динамической калиброметрии ретинальных сосудов, позволяющий определять истинный (внутренний) диаметр сосудов сетчатки. Пациенту выполняют спектральную ОКТ с трехмерной реконструкцией исследуемого участка сетчатки, затем томографический срез позиционируют относительно устойчивых анатомических ориентиров глазного дна – бифуркация сосуда, сосудистый перекрест, край диска зрительного нерва – и измеряют ширину тени сосуда на уровне слоя пигментного эпителия, а при повторных исследованиях позиционирование оси скана выполняют по тому же устойчивому ориентиру на глазном дне.

Методика динамической калиброметрии ретинальных сосудов открывает новые возможности определения состояния артерий и вен в динамике на фоне лечения ДР и ДМО, оценки эффективности лечения ДР и ДМО, прогнозирования риска развития пролиферации и фиброза.

Цель исследования – оптимизировать раннюю диагностику ДР и ДМО при СД типа 2.

Задача исследования: провести клинико-морфологический анализ структуры сетчатки и предложить новый способ прогнозирования прогрессирования ДР и ДМО при СД типа 2.

Материал и методы

Офтальмологическое обследование пациентов проведено на кафедре офтальмологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России на базе поликлиники и стационара филиала № 1 ГКБ им. С.П. Боткина. Всем пациентам проводили традиционное офтальмологическое обследование, включающее визометрию с анализом максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ) с помощью проектора знаков ОАР 311 (“Carl Zeiss”, Германия), исследовали критическую частоту слияния мельканий (КЧСМ) на аппарате “Flash-test“ (Россия), уровень внутриглазного давления (ВГД) исследовали по Маклакову с грузами массой 5,0 и 10,0 г, биомикроскопию переднего отрезка проводили на щелевой лампе AIA-12 2S “Appasamy Associates“ (Индия), задний отрезок глаза исследовали в условиях медикаментозного мидриаза с помощью щелевой лампы с использованием бесконтактных линз +60D и +90D (“Ocular instruments inc.”, США), с использованием прямого офтальмоскопа и проводили обратную офтальмоскопию. Ультразвуковое исследование проводили на аппарате Ultrasonic A/B Scanner UD-6000 TOMEY (Япония). Ключевым методом исследования был прижизненный анализ морфологической структуры сетчатки с использованием оптического когерентного томографа RTVue-100 (“OptoVue”, США). Всем пациентам ОКТ проводили в условиях медикаментозного мидриаза. Фоторегистрацию глазного дна выполняли на фундус-камере NM-1000 (“Nidek”, Германия). Флюоресцентную ангиографию (ФАГ) сетчатки проводили с помощью фундус-камеры FF 450 Plus (“Carl Zeiss”, Германия) по показаниям в условиях медикаментозного мидриаза. Перед исследованием всем пациента внутривенно вводили 5 мл 10% раствора флуоресцеина натрия. ЛКС проводили с помощью фотокоагулятора Nidek GYC1000 (Япония), щелевой лампы NIDEK SL-1800 type (Япония).

Обследованы 300 пациентов (600 глаз) с СД типа 2 с ДР и ДМО: женщин (64,6%) и мужчин (35,4%). Средний возраст 62,3±2,3 года. Длительность течения СД типа 2 до 5 лет была отмечена в 26,8%, 6–10 лет – у 33,2%, 11–15 лет – у 23,1 %, более 15 лет – у 16,9 % пациентов. Средний уровень гликемии натощак составил 8,8±0,6 ммоль/л. По типу сахароснижающей терапии пациенты подразделялись следующим образом: принимающие инсулин – 36,4%, принимающие пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) – 46,2%, получающие инсулин и ПССП – 17,4% пациентов. Все пациенты были подразделены на группы, сопоставимые по полу и возрасту: контрольная группа – пациенты с СД типа 2 без диабетической ретинопатии (ДР0) (30 человек; 60 глаз) и здоровые лица (без СД) (30 человек; 60 глаз). Пациенты с СД типа 2 и ДР I, II, III и ДМО, получающие лазерное лечение (240 человек; 480 глаз).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics v. 20. Результаты описательной статистики представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего. Для расчета достоверности отличий использован параметрический t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) в данной группе пациентов колебалась от 0,1 до 1,0, в среднем – 0,51±0,03, что достоверно ниже МКОЗ па-

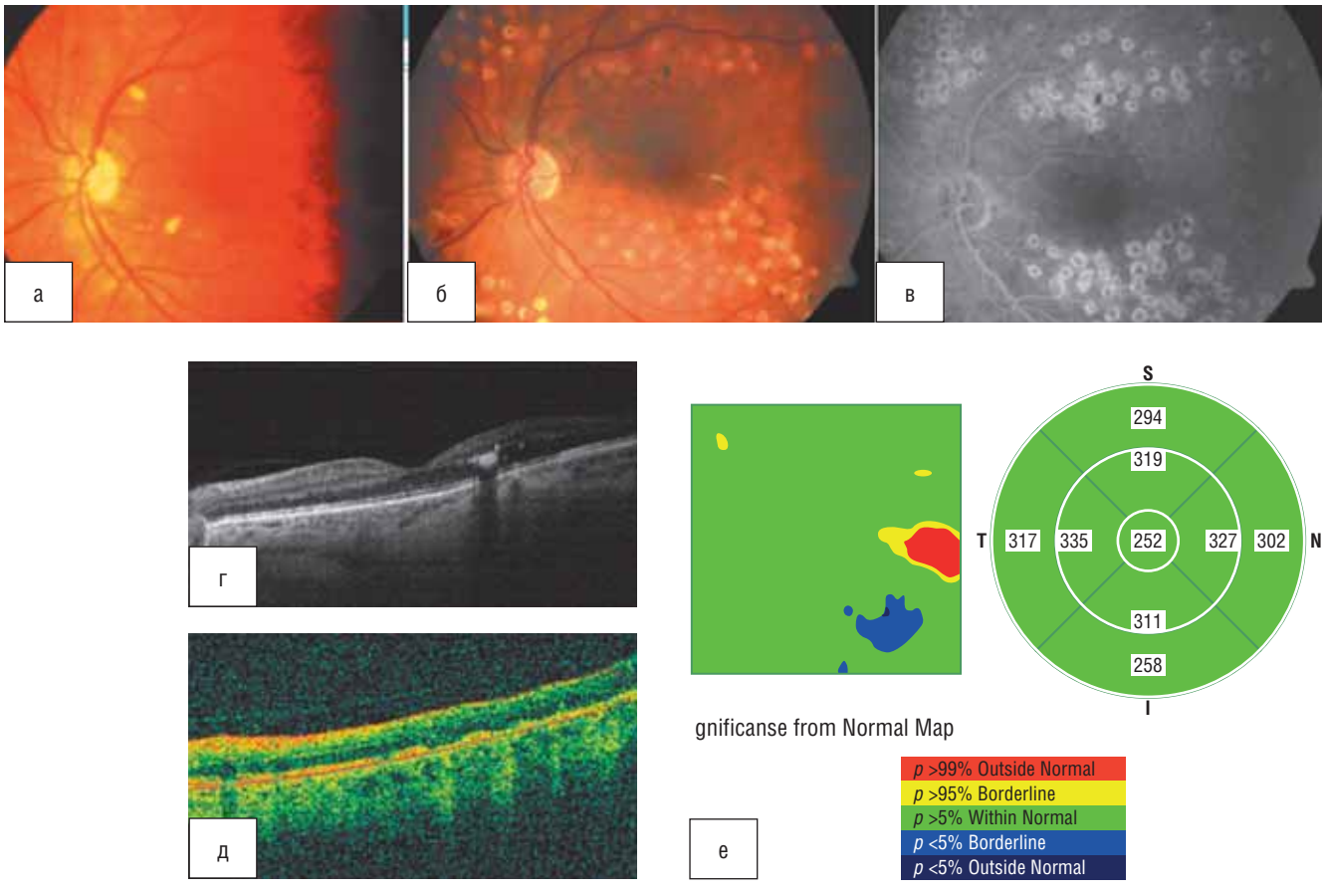


Рис. 2. *Пациентка В.В., 59 лет.* Сахарный диабет типа 2. Диабетическая ретинопатия, непролиферативная стадия, состояние после лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС): а – картина глазного дна OS до ЛКС; б – состояние после ЛКС, новое скопление твердых экссудатов парамакулярно в темпоральной части; в – ФАГ, венозная фаза; г–е – оптическая когерентная томография сетчатки OS, скопление твердых экссудатов, фокальный отек макулярной зоны

циентов группы контроля: 0,95±0,02 у здоровых пациентов (p<0,01). Средний показатель КЧСМ составил 38,2±0,3 Гц (Св). Средний показатель внутриглазного давления (ВГД) составил 18±0,21 мм рт.ст. Непролиферативная диабетическая ретинопатия (ДРI) диагностирована в 60,4% случаев (рис. 2, 3), препролиферативная диабетическая ретинопатия (ДРII) в 18,6%, пролиферативная диабетическая ретинопатия (ДРIII) в 21,0% случаев. При биомикроскопии прозрачная роговица отмечена на всех глазах (100%); передняя камера средней глубины в 81,5%, передняя камера мельче средней в 18,5%; влага прозрачна в 100%; субатрофия радужной оболочки в 85%, радужная оболочка структурна в 15,0%; начальные помутнения во всех слоях хрусталика в 75,0%, имплантирована заднекамерная ИОЛ в 8,3% случаев. При офтальмоскопии диск зрительного нерва с четкими границами, с бледно-розовым оттенком в 73,1,3%, монотонный диск зрительного нерва в 26,7%; сосудистый пучок находился в центре диска зрительного нерва в 100%. Микроаневризмы по ходу сосудистых аркад определялись в 96,7%, твердые экссудаты в 82,0%. Геморрагии различной степени выраженности выявлены в 56,7%. Только в 76,4% при офтальмоскопии выявлен ДМО. По результатам ОКТ у пациентов диагностирована ДР с ДМО в 100% случаев. Фокальный ДМО отмечали в 62,2% случаев, диффузный ДМО – в 37,8%. При биомикроскопии прозрачная роговица отмечена на всех глазах (100%); передняя камера средней глубины в 81,5%, передняя камера мельче средней в 18,5%; влага прозрачна в 100%; субатрофия радужной оболочки в 85%, радужная оболочка структурна в 15,0%; начальные помутнения во всех слоях хрусталика в 75,0%, имплантирована заднекамерная ИОЛ в 8,3% случаев. При офтальмоскопии диск зрительного нерва с четкими границами, с бледно-розовым оттенком в 73,1,3%, монотонный диск зрительного нерва в 26,7%; сосудистый пучок находился в центре диска зрительного нерва в 100%. Микроаневризмы по ходу сосудистых аркад определялись в 96,7%, твердые экссудаты в 82,0%. Геморрагии различной степени выраженности выявлены в 56,7%. Только в 76,4% при офтальмоскопии выявлен ДМО.

С использованием оптического когерентного томографа проведен анализ результатов исследования центральной толщины сетчатки в 9 зонах макулярной области. Были выявлены достоверные различия между здоровыми лицами и пациентами с СД типа 2 без диабетической ретинопатии ДР (ДР0) группы контроля. У здоровых лиц средняя центральная толщины сетчатки (ЦТС) составила 244,6±11,1 мкм,

а у больных СД типа 2 без ДР (ДР0) средняя ЦТС составила 279,2±12,3 мкм (p<0,05). Средний показатель ЦТС в группе, получающей лечение лазером, составил 384,4±23,3 мкм, что было достоверно выше аналогичного показателя как у здоровых лиц (p<0,05), так и у больных СД типа 2 без диабетической ретинопатии (ДР0) (p<0,05).

Наблюдаясь в динамике, пациенты с ДР и ДМО в дальнейшем в зависимости от толщины сетчатки направлялись на различные методы лечения (хирургические, лазерные). Пациентам с толщиной сетчатки до 400 мкм рекомендовалась и выполнялась ЛКС в лазерном центре филиала № 1 ГКБ им. С.П. Боткина г. Москвы, где выполнялась комбинированная коррекция – панретинальной ЛКС с «решеткой». Пациентам с клинически значимым макулярным отеком более 500 мкм назначали в дальнейшем хирургическое лечение, интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза ранибизумаба.

Таким образом, из множества методов исследования, применяемых при ДР и диабетической макулопатии, наиболее высокой эффективностью обладает метод ОКТ, позволяющий оценивать толщину сетчатки, ее послойные структурные изменения, взаимоотношения со стекловидным телом, а также проводить калиброметрию ретинальных сосудов. Метод ОКТ незаменим для ранней диагностики и динамического наблюдения за больными СД типа 2 с ДР и ДМО (рис. 5, 6).

Однако, несмотря на проведенные исследования у больных с ДР и ДМО, осталось много вопросов, на которые нет четких ответов: Почему на ранней и доклинической стадии (ДР0) увеличивается толщина сетчатки по результатам ОКТ и почему и за счет чего толщина сетчатки достоверно уменьшается при проведении курсов консервативной терапии (ангиопротекторы, антиоксиданты, тканевые биорегуляторы и др.)? Почему после хирургического лечения лазерного - панретинальная и фокальная коагуляция (панретинальная и фокальная ЛКС) долго сохраняется отек сетчатки и в какие сроки ждать улучшения зрения у пациента врачу-офтальмологу и врачу-эндокринологу (дни, месяцы, годы)? В какие сроки (дни, месяцы, годы) уменьшится количество кровоизлияний в сетчатку, твердых экссудатов и уменьшится ли? При проведении хирургического введения в стекловидное тело ингибиторов ангиогенеза ранибизумаба какое количество инъекций необходимо каждому пациенту и как это определить (1, 2, 3, 10, 20)? И важнейший вопрос: связана ли толщина сетчатки со степенью тяжести СД по уровню гликированного гемоглобина ($НвА_{1с}$) и многие другие вопросы.

Чтобы ответить на эти вопросы, ранее нами проведены доказательные биохимические исследования в информативной слезной жидкости и сыворотки крови, а именно: анализ ангиогенных факторов роста эндотелия сосудов (VEGF-A) [10, 11], матриксных металлопротеиназ [12], моноцитарного хемоатрактантного белка (MCP-1) [13], калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой системы, активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [14], и доказана четкая корреляционная связь толщины сетчатки с этими показателями, а также со степенью тяжести СД по уровню гликогемоглобина.

На основе проведенных исследований впервые разработан новый способ прогнозирования прогрессирования ДР и ДМО (патент РФ на изобретение № 2520826) [15]. Ключевым в исследовании является толщина сетчатки по результатам ОКТ, которая коррелирует с разными биохимическими показателями.

Именно зная толщину сетчатки по ОКТ, на разных стадиях диабетической ретинопатии можно применять различные методы лечения (консервативные, лазерные, интравитреальные введения ингибиторов ангиогенеза, витрэктомию и др.) и прогнозировать прогрессирование диабетической ретинопатии.

Применяя оригинальную методику [15] (Патент РФ на изобретение) в проведенной работе на оптическом когерентном томографе, используем понятие «сектор», так как макулярная область, расположенная в заднем полюсе глаза между сосудистыми аркадами, при проведении ОКТ делится на три зоны: фовеа, парафовеа, перифовеа, каждая из которых делится на секторы. Количество секторов зависит от технических характеристик и фирм-производителей томографов. В нашем изобретении применен томограф RTVue-100 (“OptoVue”, США), который определяет толщину сетчатки в 9 секторах макулярной зоны (m=9). Разработанная формула применима для любого томографа с различным количеством секторов.

Впервые разработан новый способ прогнозирования прогрессирования ДР и ДМО [15], который состоит в том, что пациенту проводят ОКТ макулярной зоны сетчатки с помощью томографа RTVue-100 и определяют объем отека сетчатки в 9 секторах: в центральной ямке, в 3 и 5 мм от нее с носовой, височной, верхней и нижней сторон.

Впервые по томографии рассчитывается критерий R_1 (рис. 4).

Критерий R_1 характеризует выраженность объема отека по толщине сетчатки в макулярной зоне. Значение R_1 изменяется в пределах от 0 до 1.

$$R_1 = \frac{\sum(h_i - h_{min})}{(h_{max} - h_{min})},$$

где m – количество секторов, в которых томограф осуществляет сканирование макулярной зоны; h_i – толщина сетчатки в каждом секторе сканирования макулярной зоны; h_{min} – толщина сетчатки в одном из секторов сканирования макулярной зоны без учета центрального и крайнего секторов; h_{max} – максимальное значение толщины сетчатки, измеренной в секторах сканирования.

Представляем пример расчета критерия R_1 на основании результатов ОКТ:

H_i представляет собой толщину сетчатки в каждом из m-секторов сканирования макулярной зоны;

H_{min} – минимальные значения определяются по цифровой (в мкм) и цветовой шкале, которая основана на нормативной базе именно при глазной патологии – ДМО, томографа RTVue-100 и описана в инструкции к прибору.

Без учета центральной точки, так как центральная точка (*fovea centralis*) – бессосудистая зона, куда соби-

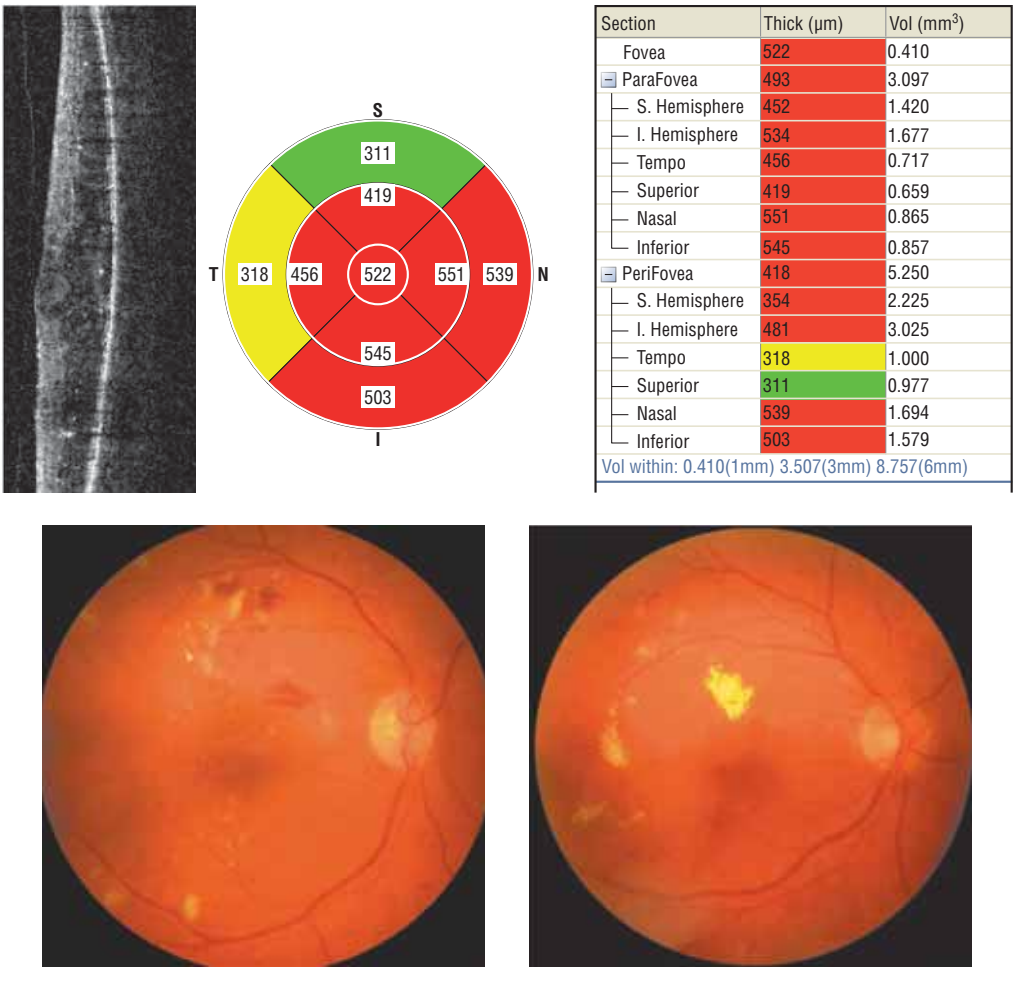
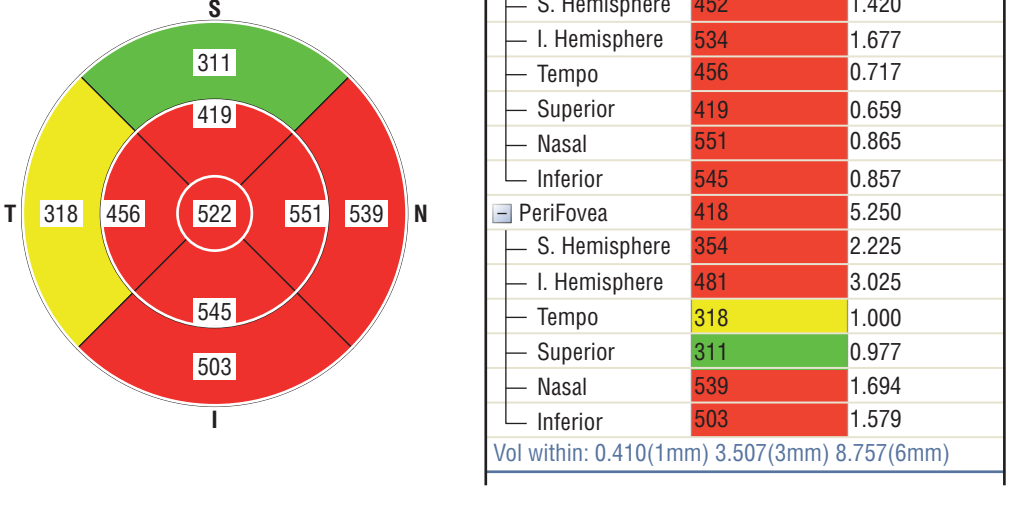
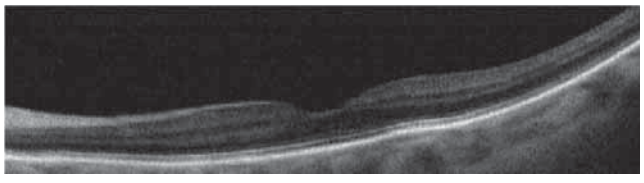


Рис. 3. Пациентка В.В., 59 лет. Сахарный диабет типа 2. Диабетическая ретинопатия, непролиферативная стадия, состояние до лазерной коагуляцией сетчатки



$$R_1 = \frac{\sum(h_i - h_{min})}{(h_{max} - h_{min})m} \quad \frac{\sum h_i - m \times h_{min}}{(h_{max} - h_{min})m} \quad \frac{(522+456+419+551+545+318+311+539+503) - 9 \times 419}{(551-419) \times 9} = 0{,}33$$

Рис. 4. Расчет критерия R_1 на основании результатов оптической когерентной томографии – представлена толщина сетчатки в 9 секторах макулярной зоны



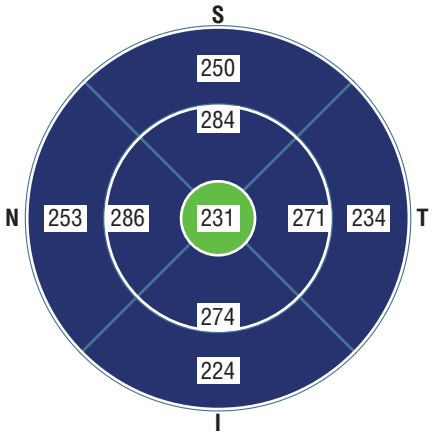
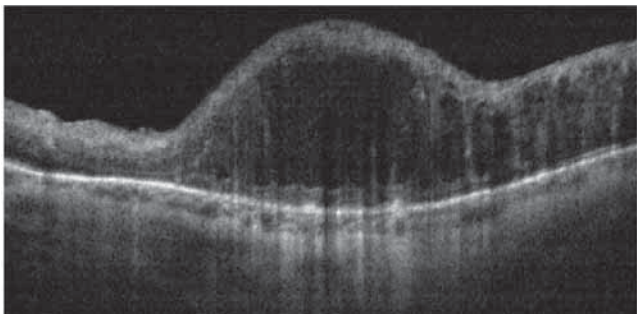


Рис. 5. В-сканирование по оптической когерентной томографии. Макулярная зона в норме. Фовеолярный контур четкий. Фовеолярная депрессия выражена. Слои сетчатки четко контурируются

Гигантский ДМО более 1000 мкм



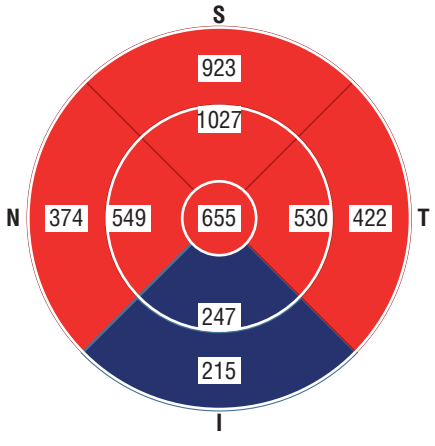


Рис. 6. В-сканирование по оптической когерентной томографии. Фовеолярный контур неровный. Фовеолярная депрессия деформирована. Слои сетчатки не определяются из-за разрушения анатомической структуры сетчатки. Толщина сетчатки в некоторых квадрантах достигает более 1000 мкм

раются все световые лучи с наименьшей толщиной сетчатки с наименьшим количеством слоев сетчатки и несопоставима по толщине с толщиной сетчатки в других секторах макулы.

Без учета крайних цифровых значений (в мкм), согласно нормативной базе прибора с учетом рефракции глаза конкретного пациента (например, при миопии – истончение сетчатки), менее 300 мкм.

Эти данные коррелируют с биохимическими показателями. По результатам ОКТ возможно прогнозировать прогрессирование диабетической ретинопатии [15].

H_{max} – максимальное значение толщины сетчатки, измеренной в m-секторах сканирования. H_{max} индивидуален для каждого пациента и может варьировать от 300 до более 1000 мкм.

Способ является высокоинформативным и эффективным и дает возможность количественно оценить риск развития и прогрессирования ДР с ДМО, что необходимо для разработки адекватной тактики ведения, проведения своевременного лечения пациента с учетом клинических, инструментальных данных.

Результаты

Из множества методов исследования, применяемых при ДР и диабетической макулопатии, наиболее высокой эффективностью обладает метод ОКТ, позволяющий оценивать толщину сетчатки, ее послойные структурные изменения, взаимоотношения со стекловидным телом, а также проводить калиброметрию ретинальных сосудов.

У пациентов с СД типа 2 при ранней диагностике при отсутствии клинических проявлений уже формируются морфологические изменения сетчатки.

Впервые разработана система количественно-качественной оценки структур глазного дна, и предложен диагностический критерий, характеризующий выраженность объема отека по толщине сетчатки в 9 секторах макулярной зоны, а также предложен новый способ прогнозирования прогрессирования ДР.

Выводы

1. Изучено клинико-морфологическое состояние сетчатки у больных СД типа 2 с разными стадиями ДР и ДМО.

2. Выявлены особенности анатомической структуры макулы по результатам ОКТ у больных СД типа 2 с разными стадиями ДР и диабетического макулярного отека.

3. Доказано, что у больных СД типа 2 в доклинической стадии диабетической ретинопатии (ДРО) формируются изменения морфологической структуры сетчатки, что затрудняет раннюю диагностику ДР.

4. На основе математического анализа впервые разработан и предложен новый способ прогнозирования прогрессирования ДР.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Воробьева Ирина Витальевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва
E-mail: irina.docent2000@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Карпова Е.В. Ранняя комбинированная терапия при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. 2011. № 3. С. 80–83.

2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б. и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.) // Сахарный диабет. 2015. № 1. С. 5–23.

3. Chen E. et al. Burden of illness of diabetic macular edema: literature review // Curr. Med. Res. Opin. 2010. Vol. 26, N 7. P. 1587–1597.

4. Al-Latayfeh M., Silva P.S., Sun J.K., Aiello L.P. Antiangiogenic therapy for ischemic retinopathy // Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2012. Vol. 2, N 6. P. 64–74.

5. Diaz-Llopis M., Udaondo P., Millan J.M., Arevalo J.F. Enzymatic vitrectomy for diabetic retinopathy and diabetic macular edema // World J. Diabetes. 2013. Vol. 4, N 6. P. 319–323. doi: 10.4239/wjd.v4.i6.319

6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 7-й вып. // Сахарный диабет. 2015. Т. 18, № 1. С. 1–112.

7. Национальное руководство по глаукоме. 3-е изд. / под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 452 с.

8. Garas A., Vargha P., Hollo G. Diagnostic accuracy of nerve fibre layer, macular thickness and optic disc measurements made with the RTVue-100 optical coherence tomograph to detect glaucoma // Eye. 2011. Vol. 25, N 1. P. 57–65. doi:10.1038/eye.2010.139.

9. Tanga L., Roberti G., Oddone F. et al. Evaluating the effect of pupil dilation on spectral-domain optical coherence tomography measurements and their quality score // BMC Ophthalmol. 2015. Vol. 15. P. 175. doi:10.1186/s12886-015-0168-y.

10. Воробьева И.В., Парфенова Е.В., Меркушенкова Д.А., Макаревич П.И. Результаты сравнительного анализа антиангиогенной и лазерной терапии диабетического макулярного отека у больных сахарным диабетом второго типа // Офтальмология. 2013. Т. 10, № 2. С. 44–48.

11. Воробьева И.В., Меркушенкова Д.А., Эстрин Л.Г. Роль фактора роста эндотелия сосудов в развитии диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека у больных сахарным диабетом второго типа // Вопр. биол. мед. и фармацевт. химии. 2012. № 3. С. 48–55.

12. Воробьева И.В., Меркушенкова Д.А., Эстрин Л.Г. Непролиферативная диабетическая ретинопатия с диабетическим макулярным отеком у больных сахарным диабетом второго типа: роль матриксных металлопротеиназ // Вопр. биол. мед. и фармацевт. химии. 2012. № 5. С. 57–64.

13. Мошетова Л.К., Воробьева И.В., Алексеев И.Б., Михалева Л.Г. Результаты лечения антиоксидантными и ангиопротекторными препаратами пациентов с диабетической ретинопатией и возрастной макулярной дегенерацией при сахарном диабете 2-го типа // Вестн. офтальмол. 2015. № 3. С. 15–21.

14. Мошетова Л. К., Кочергин С.А., Воробьева И.В., Нешкова Е.А. и др. Активность ангиотензин-превращающего фермента в слезной жидкости и результаты влияния антиишемической и метаболической терапии на клинико-функциональное и морфологическое состояние сетчатки при сахарном диабете 2 типа у больных с диабетической ретинопатией и сопутствующей гипертонической болезнью // Катарактальная и рефракционная хир. 2013. Т. 13, № 3. С. 31–37.

15. Мошетова Л.К., Воробьева И.В., Алехнович В.И., Подгузов Г.В. и др. Способ прогнозирования прогрессирования диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека : пат. РФ на изобретение № 2520826 от 05.05.2014, приоритет от 14.02.2013 по заявке № 2013106360.

REFERENCES

1. Ametov A.C., Karpova E.V. The early combined therapy by type 2 diabetes. Sakharnyy diabet [Diabetes Mellitus]. 2011; Vol. 3: 80–3. (in Russian)

2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Ametov A.C., Antsiferov M.B., et al. Initiation and intensification of antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes mellitus: Update of Russian Association of Endocrinologists expert consensus document (2015). Sakharnyy diabet [Diabetes Mellitus]. 2015; Vol. 1: 5–23. (in Russian)

3. Chen E., et al. Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. Curr Med Res Opin. 2010; Vol. 26 (7): 1587–97.

4. Al-Latayfeh M., Silva P.S., Sun J.K., Aiello L.P. Antiangiogenic therapy for ischemic retinopathy. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012; Vol. 2 (6): 64–74.

5. Diaz-Llopis M., Udaondo P., Millan J.M., Arevalo J.F. Enzymatic vitrectomy for diabetic retinopathy and diabetic macular edema. World J Diabetes. 2013; Vol. 4 (6): 319–23. doi: 10.4239/wjd.v4.i6.319

6. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R., et al. Standards of specialized diabetes care In: Dedov I.I., Shestakova M.V. (eds). 7th ed. Sakharnyy diabet [Diabetes Mellitus]. 2015; Vol. 18 (1): 1–112. (in Russian)

7. Egorov E.A. National guideline of glaucoma. 3rd ed. In: Egorov E.A., Astahov U.S., Erichev V.P. (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2015: 452 p. (in Russian)

8. Garas A., Vargha P., Hollo G. Diagnostic accuracy of nerve fibre layer, macular thickness and optic disc measurements made with the RTVue-100 optical coherence tomograph to detect glaucoma. Eye. 2011; Vol. 25 (1): 57–65. doi:10.1038/eye.2010.139.

9. Tanga L., Roberti G., Oddone F., et al. Evaluating the effect of pupil dilation on spectral-domain optical coherence tomography measurements and their quality score. BMC Ophthalmol. 2015. Vol; 15: 175. doi:10.1186/s12886-015-0168-y.

10. Vorobyeva I.V., Parfenov E.V., Merkushenkova D.A., Makarevich P.I. The results of the comparative analysis of anti-angiogenic and laser treat-

ment of diabetic macular edema in patients with diabetes Type II diabetes. [Ophthalmology]. 2013; Vol. 10 (2): 44–8. (in Russian)

11. Vorobyeva I.V., Merkushenkova D.A., Estrin L.G. The role of vascular endothelial growth factor in the development of diabetic retinopathy and diabetic macular edema in patients with diabetes of type II. Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii [Questions of Biological Medicinal and Pharmaceutical Chemistry]. 2012; Vol. 3: 48–55. (in Russian)

12. Vorobyeva I.V., Merkushenkova D.A., Estrin L.G. Nonproliferative diabetic retinopathy with diabetic macular edema in patients with diabetes Type II diabetes: role of matrix metalloproteinases. [Questions of Biological Medicinal and Pharmaceutical Chemistry]. 2012; Vol. 5: 57–64. (in Russian)

13. Moshetova L.K., Vorobyeva I.V., Alekseev I.B., Mikhaleva L.G. Results of treatment of antioxidant drugs and angioprotective patients with diabetic retinopathy and age-related macular degeneration in diabetes mellitus type 2. [Journal of Ophthalmology]. 2015; Vol. 3. P. 15–21. (in Russian)

14. Moshetova L.K., Kochergin S.A., Vorobyeva I.V., Neshkova E.A., et al. Activity of angiotensin-converting enzyme in the tear fluid and the results of the impact of anti-ischemic and metabolic therapy on clinical and morphological and functional condition of the retina in diabetes type 2 diabetes in patients with diabetic retinopathy and related hypertensive disease. Kataral'naya i refraktsionnaya khirurgiya [Cataract and Refractive Surgery]. 2013; Vol. 13 (3): 31–37. (in Russian)

15. Moshetova L.K., Vorobyeva I.V., Alekhnovich V.I., Podguzov G.V., et al. A method of predicting the progression of diabetic retinopathy and diabetic macular edema: RF patent for invention N 2520826 from 05.05.2014, the priority of 02.14.2013 on the application N 2013106360. (in Russian)

Результаты клинико-морфологических и функциональных изменений у пациентов с препролиферативной диабетической ретинопатией и первичной открытоугольной глаукомой II стадии на фоне лечения ранибизумабом

И.В. Воробьева,
Е.В. Щербакова

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Цель. Оценка эффективности анти-VEGF-терапии при сочетанной глазной патологии: препролиферативной диабетической ретинопатии с макулярным отеком и первичной открытоугольной глаукомой II стадии.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 30 пациентов, страдающих сахарным диабетом типа 2. Всем пациентам были проведены стандартное офтальмологическое обследование, а также оптическая когерентная томография сетчатки и зрительного нерва, флюоресцентная ангиография, компьютерная периметрия. Пациенты получали анти-VEGF-терапию с последующей лазерокоагуляцией сетчатки. Клинико-морфологические и функциональные изменения анализировались в динамике.

Результаты. У всех пациентов после анти-VEGF-терапии выявлено улучшение зрительных функций по данным визометрии, периметрии. По данным оптического когерентного сканирования отмечено уменьшение толщины сетчатки в центральной зоне и площади нейроретинального пояска диска зрительного нерва. Внутриглазное давление было стабилизировано на капельном режиме антиглаукомными препаратами.

Заключение. Эффективным подходом к лечению пациентов с тяжелой диабетической ретинопатией с диабетическим макулярным отеком в комбинации с первичной открытоугольной глаукомой является ранняя диагностика сочетанной патологии и своевременная анти-VEGF-терапии с последующей лазерокоагуляцией сетчатки.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетический макулярный отек, диабетическая ретинопатия, первичная открытоугольная глаукома, анти-VEGF-терапия, ранибизумаб

Конфликт интересов. Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Results of clinical, morphological and functional changes in patients with diabetic preproliferative retinopathy and primary open-angle glaucoma stage 2 during ranibizumab treatment

I.V. Vorobyeva, E.V. Shcherbakova Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Aim. Efficiency assessment of anti-VEGF therapy for combined ocular pathology: preproliferative diabetic retinopathy with macular edema and with primary open angle glaucoma stage II.

Matherial and methods. We examined patients suffering from diabetes type 2. All patients underwent standard ophthalmological diagnostics and optical coherence tomography of the retina and optic nerve, fluorescein angiography, automated perimetry. Patients had anti-VEGF therapy followed by laser coagulation of the retina. Clinical, morphological and functional changes have been analyzed in the dynamics.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic macular edema, diabetic retinopathy, primary

Results. All patients showed an improvement of visual functions; intraocular pressure in all patients was stable by eye drop instillation; retinal thickness in the central zone and volume of neuroretinal rim were decreased by using optical coherence tomography.

Conclusion. An effective approach to the treatment of patients with severe diabetic retinopathy with diabetic macular edema in combination with primary open-angle glaucoma is in early diagnosis and anti-VEGF therapy followed by laser photocoagulation of the retina.

Financial Disclosure. No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

open-angle glaucoma, anti-VEGF therapy, ranibizumab

В настоящее время заболеваемость сахарным диабетом (СД) растет и принимает характер пандемии – по данным ВОЗ, более 285 млн человек в мире страдают СД [1].

Частота обращаемости в лечебные учреждения пациентов с СД в России на 1 января 2015 г. составила 3,7 млн человек [2].

Одним из последствий сахарного диабета является микроангиопатия, в частности диабетическая ретинопатия (ДР). Осложнения диабетической ретинопатии: диабетический макулярный отек (ДМО) [3], кровоизлияния в стекловидное тело глаза, отслойка сетчатки, неоваскулярная глаукома, – приводят к потере зрения и ранней инвалидизации [4].

Другой распространенной причиной быстропрогрессирующей потери зрительных функций и, в конечном счете, необратимой слепоты наряду с диабетическим поражением глаза является глаукома [5]. Количество больных глаукомой неуклонно увеличивается и по прогнозам в ближайшие 10 лет возрастет еще на 10 млн [6, 7].

Эти два тяжелых заболевания в сочетании представляют собой двойную угрозу зрению пациента, требуют ранней диагностики, профилактики прогрессирования патологического процесса и своевременного лечения [8, 9].

Золотым стандартом лечения ДР с диабетическим макулярным отеком приняты лазерокоагуляция сетчатки и анти-VEGF-терапия [10]. В то же время изменение клинико-морфологических показателей сетчатки и зрительного нерва, динамика функциональных параметров на фоне лечения анти-VEGF-препаратами остается недостаточно изученной.

Цель – оценить эффективность и безопасность анти-VEGF-терапии у пациентов с препролиферативной диабетической ретинопатией с диабетическим макулярным отеком и первичной открытоугольной глаукомой II стадии.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 30 пациентов в возрасте от 55 до 76 лет (62±4 года), страдающие СД типа 2 с препролиферативной диабетической ретинопатией (ДР II) и первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) II стадии.

Длительность СД типа 2 более 15 лет была выявлена у 49,5% пациентов. Уровень гликемии натощак в среднем по группе составил 8,75±0,75 ммоль/л, а уровень гликированного гемоглобина – 7,45±0,55%. СД был компенсирован приемом пероральных сахароснижающих препаратов.

Всем пациентам проведено традиционное офтальмологическое обследование, включающее визометрию по стандартной методике, измерение внутриглазного давления (ВГД) тонометром Маклакова, определение критической частоты слияний мельканий (КЧСМ), гониоскопию, биомикроскопию и офтальмоскопию. Для более углубленной диагностики патологии сетчатки и зрительного нерва все пациенты были обследованы на оптическом когерентном томографе [Stratus 3000 (“Carl Zeiss”, Германия) и RTVue-100 (“OptoVue”, США)]. Пациентам были выполнены флюоресцентная ангиография сетчатки (ФАГ) на фундус-камере FF 450 Plus (“Carl Zeiss”, Германия) и компьютерная периметрия на аппарате Humphrey (“Carl Zeiss”, Германия).

Результаты и обсуждение

Всего были обследованы 30 пациентов (30 глаз) с диабетическим макулярным отеком препролиферативной диабетической ретинопатией (ДР II) в сочетании с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) II стадии.

Максимально корригированная острота зрения (МКОЗ) у пациентов составила 0,3±0,18. Уровень ВГД в среднем был 22,2±2,11 мм рт.ст., среднее значение показателей критической частоты слияния мелькания (КЧСМ) составило 36±2,0 Гц.

При биомикроскопии переднего отрезка глаза у всех пациентов роговица была прозрачная (100%), передняя камера – равномерная, глубокая на одном глазу (3,3%), средней глубины на 27 глазах (90%) и мельче средней глубины на двух глазах (6,7%); влага передней камеры была прозрачная (100%). При биомикроскопии радужная оболочка была субатрофична на 24 глазах (80%), структурная – на 6 глазах (20%). Частичная атрофия пигментной каймы обнаружена в 70% случаев (21 глаз). В кортикальных и ядерном слоях хрусталика отмечались начальные помутнения на 29 глазах (96,7%), на одном глазу заднекамерная интраокулярная линза (3,3%).

При гониоскопии угол передней камеры был широко открыт в 3,3% (на одном глазу), средней ширины в 90% (на 27 глазах) и узкий в 6,7% (на двух глазах) случаев; в задней части трабекулярной зоны иридокорнеального угла выявлена слабая эндогенная пигментация на 6 глазах (20%), интенсивная пигментация – 15 глазах (50%) и смешанная пигментация всех опознавательных зон на 9 глазах (30%). Гониосинехии были выявлены на 7 глазах (23,3%).

При офтальмоскопии глазного дна диск зрительного нерва у большинства пациентов был бледный с височной стороны, отмечалось смещение сосудистого пучка в назальную сторону на 26 глазах (86,6%). Экскавация диска зрительного нерва была расширена в вертикальном направлении, отношение экскавации к диску зрительного нерва состав-

ляло 0,5–0,6. Нейроретинальный поясок (НРП) был истончен в верхнем и нижнем секторах диска зрительного нерва. Также определялась зона перипапиллярной атрофии с очагами гиперпигментации.

В 13,4% глаз диск зрительного нерва был бледно-розового цвета; экскавация диска зрительного нерва была горизонтально-овальной формы, отношение экскавации к диску зрительного нерва составляло 0,4–0,5. Форма НРП соответствовала физиологической, с учетом правила (ISNT) оценки его сохранности. Согласно ISNT, толщина пояска в норме больше в нижнем и верхнем секторах по сравнению с височным и назальным. При глаукоматозном поражении I и II стадии потеря ткани нейроретинального пояска выявлялась преимущественно в нижневисочных и верхневисочных квадрантах, что коррелировало с периметрическими изменениями.

У 13 (43,3%) пациентов вены сетчатки были дилатированы, неравномерны, извиты; по ходу сосудов в парамакулярной и макулярной зоне были выявлены микроаневризмы в 100% случаев (30 глаз), интраретинальные геморрагии – 83,3% (25 глаз), твердые и мягкие экссудаты – в 40% (12 глаз); интраретинальные микрососудистые аномалии ИРМА на 4 глазах (13,3%). По данным оптической когерентной томографии, у всех пациентов (100%) диагностирован отек сетчатки различной степени выраженности, твердые экссудаты в центре макулы и в пределах 500 микрон, отек сетчатки размером более одного диаметра диска зрительного нерва на расстоянии менее его диаметра.

С помощью компьютерной периметрии на аппарате Humphrey (пороговая программа SITA-Standart тест 30-2) исследовали центральное поле зрения по показателям: *MD* (среднее отклонение), отражающее среднее снижение

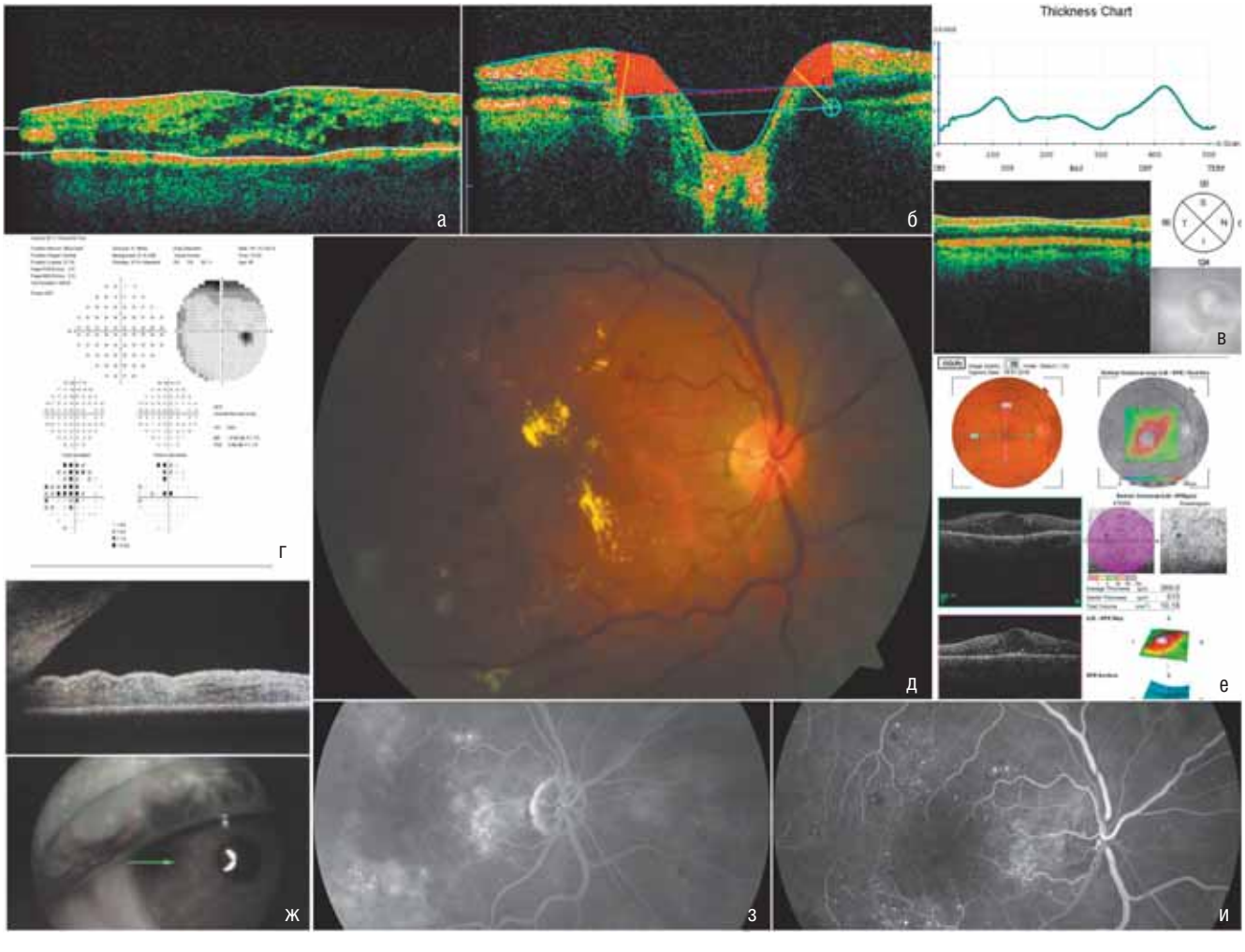


Рис. 1. Клинико-морфологические и функциональные изменения до лечения

а, е – ОСТ MZ: фовеолярный контур деформирован, центральная толщина сетчатки (ЦТС) до 557 мкм, отслойка нейроэпителия, гиперрефлективные очаги (твердые экссудаты, кровоизлияния); б – ОСТ ДЗН: интегральный объем НРП – 0,299 мм³; площадь НРП – 1,533 мм²; в – ОСТ СНВС (слой нервных волокон сетчатки) снижение толщины в нижне- и верхневисочном квадранте (ISNT); г – компьютерная периметрия Humphrey (OD: MD=–4,6 дБ, PSD=3,86 дБ, GHT-тест за пределами нормы); д – фоторегистрация глазного дна: ДЗН бледноват с височной стороны, с четкими границами, сосудистый пучок по центру. Ретинальные вены дилатированы, паравазально, в парамакулярной и макулярной зоне микроаневризмы, интраретинальные геморрагии, твердые и мягкие экссудаты. Макулярный отек; ж – радужка субатрофична, частичная атрофия пигментной каймы. УПК открыт, умеренная пигментация всех опознавательных зон; з,и – ФАГ: участки отсутствия капиллярной перфузии с просачиванием и просачивание из микроаневризм в поздние фазы, макулярный отек.

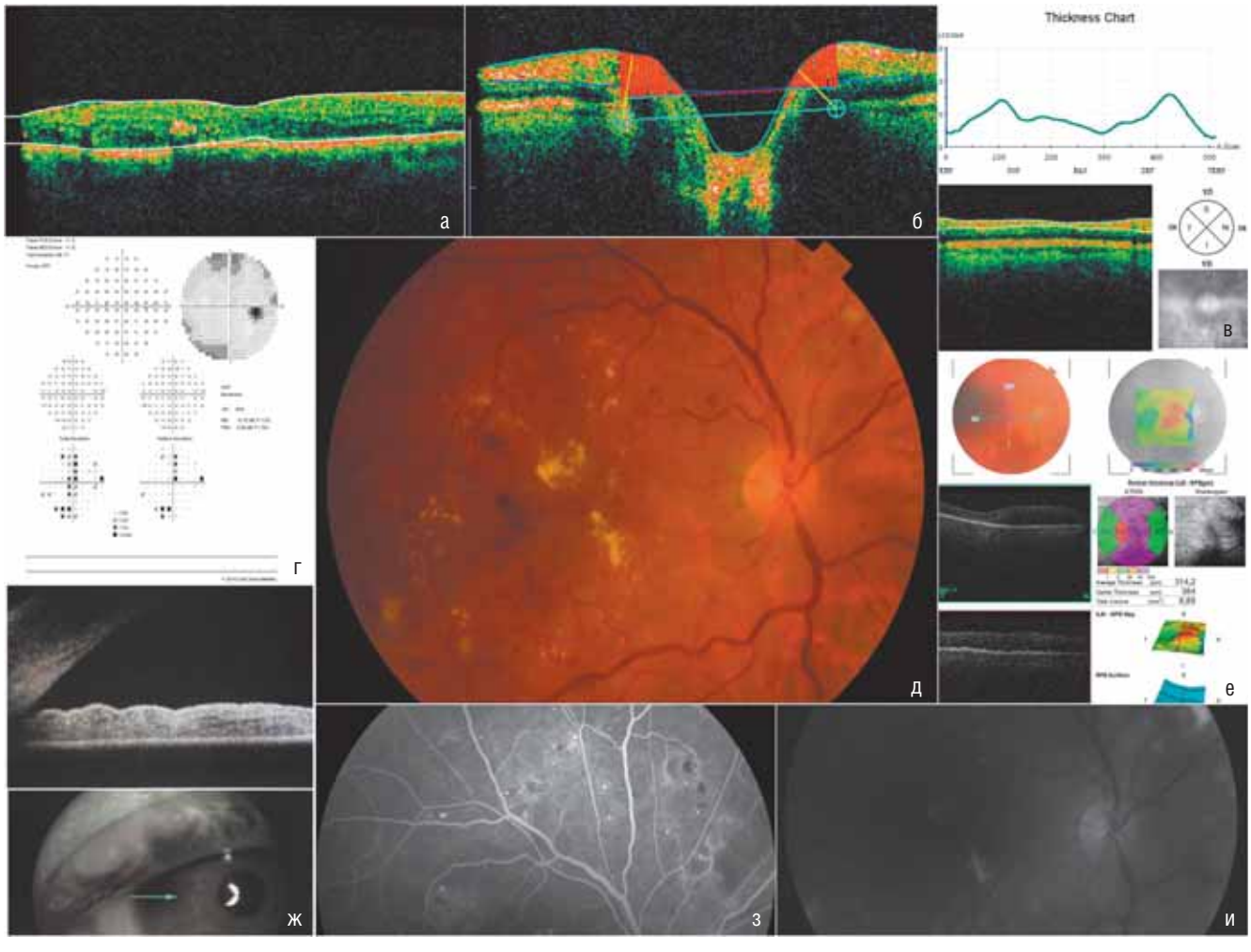


Рис. 2. Клинико-морфологические и функциональные изменения после лечения

а, е – ОСТ MZ: фовеолярный контур сохранен, центральная толщина сетчатки (ЦТС) значительно уменьшилась на –271 мкм и составила 286 мкм, гиперрефлективные очаги (твердые экссудаты) сохранялись; б – ОСТ ДЗН: интегральный объем НРП уменьшился на 0,106 мм³ и составил 0,193 мм³; площадь НРП уменьшилась на 0,193 мм² и составила 1,34 мм²; в – ОСТ СНВС: снижение толщины в нижне- и верхневисочном квадранте (ISNT); г – компьютерная периметрия Humphrey: MD=-3,72 дБ, PSD=3,3 дБ, GHT-тест пограничено; д – фоторегистрация глазного дна: ДЗН бледноват с височной стороны, с четкими границами, сосудистый пучок по центру. Ретинальные вены дилатированы, паравазально, в парамакулярной и макулярной зоне отек значительно уменьшился (что подтверждено данными офтальмоскопии и ОСТ), но сохранялись микроаневризмы, интраретинальные геморрагии, твердые экссудаты, на периферии и паравазально следы лазерокоагулятов; ж – радужка субатрофична, частичная атрофия пигментной каймы. УПК открыт, умеренная пигментация всех опознавательных зон; з, и – ФАГ: отек в макулярной зоне значительно уменьшился, по всему глазному дну следы лазерокоагулятов, транссудация значительно уменьшилась, сохраняется на средней периферии глазного дна.

светочувствительности; PSD (паттерн стандартного отклонения), демонстрирующий степень локальных дефектов; глаукомный тест полуполей GHT (Glaucoma Hemifield Test); VFI (Visual field index, индекс поля зрения). При этом VFI использовался для оценки динамики и прогнозирования глаукомного процесса.

Основной задачей лечения пациентов было достижение целевого уровня внутриглазного давления, стабилизации поля зрения, показателей КЧСМ, а также отсутствие отрицательной динамики глаукомного и диабетического процесса (по данным оптической когерентной томографии). Тактика обследования пациентов с сочетанной патологией – диабетической ретинопатией с диабетическим макулярным отеком и первичной открытоугольной глаукомой заключалась в выявлении ранних макулярных отеков, которые хорошо поддаются своевременной анти-VEGF-терапии с последующей лазерокоагуляцией сетчатки. Лечение длительно существующего хронического макулярного отека часто оказывается малоэффективным.

Стабилизация уровня внутриглазного давления достигалась на капельном режиме препаратами первой группы выбора (простагландины, β-адреноблокаторы и ингибиторы карбоангидразы).

Всем пациентам были проведены 3 последовательные инъекции ранибизумаба с интервалом введения 1 мес. Интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза ранибизумаба выполнялось по рекомендованному стандарту, согласно инструкции.

Изменения клинико-функциональных параметров у пациентов с диабетической ретинопатией II, диабетическим макулярным отеком и первичной открытоугольной глаукомой II стадии на фоне анти-VEGF-терапии

Параметр	До лечения (*M±m*)	После лечения (*M±m*)
МКОЗ	0,3±0,18*	0,45±0,2*
КЧСМ, Гц	36±2,0	37±2,1
ВГД, мм рт.ст.	22,2±2,11	22,5±2,13
ЦТС, мкм	419,6±114,8*	264,6±57,5*
Площадь НРП, мм^2	1,63±0,4	1,58±0,39
Средняя СНВС, мкм	109,5±15,3*	101,1±16,8*

**p<0,05.*

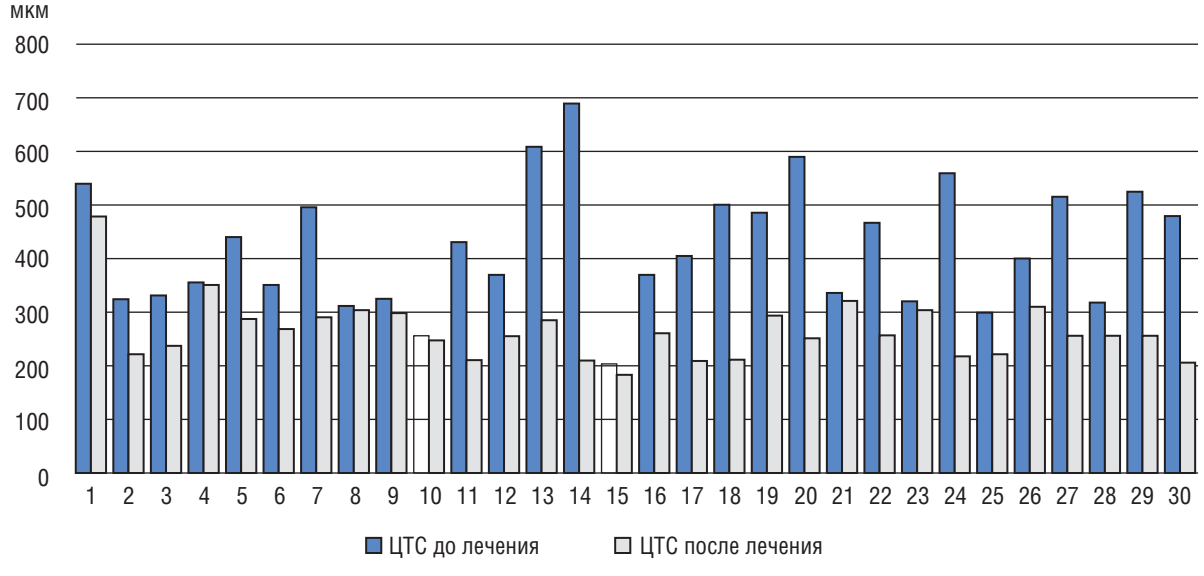


Рис. 3. Изменение центральной толщины сетчатки до и после анти-VEGF-терапии

Клинический пример

Пациентка Б., 55 лет. Диагноз: OD первичная открытоугольная IIа глаукома, препролиферативная диабетическая ретинопатия (ДР II) с диабетическим макулярным отеком.

Длительность заболевания СД типа 2 – 18 лет; гликированный гемоглобин – 7,4%; уровень глюкозы натощак 7,7 ммоль/л.

До лечения (рис. 1): МКОЗ OD=0,3. КЧСМ OD=34 Гц. ВГД OD=22 мм рт.ст. на капельном режиме препаратами дорзоламид 2% и латанопрост 0,005%.

Пациентке проведена анти-VEGF-терапия в виде 3 последовательных инъекций ранибизумаба с последующей лазерной коагуляцией сетчатки.

После лечения (рис. 2): МКОЗ OD=0,5. КЧСМ OD=34–35 Гц. ВГД OD=21 мм рт.ст. на капельном режиме препаратами дорзоламид 2% и латанопрост 0,005%.

По результатам нашего исследования, у всех пациентов было отмечено улучшение зрительных функций (рис. 3), по данным оптического когерентного сканирования: снижение толщины сетчатки в макулярной зоне и уменьшение объема нейроретинального пояска диска зрительного нерва и средней толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) (см. таблицу). Уровень внутриглазного давления у пациентов, получающих интравитреальную инъекцию ранибизумаба, был стабилен и не превышал норму при динамическом наблюдении у 83,4% больных (25 глаз). У 16,6% (5 глаз) было отмечено небольшое повышение внутриглазного давления, которое вернулось к нормальным значениям в течение первых суток после интравитреального введения.

Заключение

Проведенное исследование показало:

1) значимость раннего лечения ДР II ДМО в сочетании с ПОУГ II стадии (до 6 мес), что подтверждено морфометрическими исследованиями как макулярной зоны, так и диска зрительного нерва, а также функциональными показателями (острота зрения, тонометрия, периметрия, КЧСМ);

2) предложен алгоритм ведения данной группы пациентов: первым этапом введение ранибизумаба интравитреально в виде 3 последовательных инъекций 1 раз в месяц в сочетании с панретинальной лазерокоагуляцией сетчатки; повторный осмотр через 3 мес с дополнением лазерокоагуляции по необходимости. При отсутствии стабилизации глаукомного процесса подбор гипотензивной терапии, при отсутствии эффекта консервативной терапии – хирургическое лечение (антиглаукомная операция).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Воробьева Ирина Витальевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва
E-mail: irina.docent2000@mail.ru
Щербакова Екатерина Владимировна – аспирант кафедры офтальмологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Карпова Е.В. Ранняя комбинированная терапия при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. 2011. № 3. С. 80–83.

2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б. и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.) // Сахарный диабет. 2015. № 1. С. 5–23.

3. Chen E. et al. Burden of illness of diabetic macular edema: literature review // Curr. Med. Res. Opin. 2010. Vol. 26, N 7. P. 1587–1597.

4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 7-й вып. // Сахарный диабет. 2015. Т. 18, № 1. С. 1–112.

5. Борн Р.А. Глаукома – вторая по распространенности причина слепоты в мире // EuroTimes. (Рос. изд.). 2006. № 10. С. 19.

6. Национальное руководство по глаукоме. 3-е изд. / под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 452 с.

7. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 // Br. J. Ophthalmol. 2006. Vol. 90, N 3. P. 262–267.

8. Липатов Д.В. Диабетическая глаукома : практическое руководство для врачей / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М. : Медицинское информационное агентство, 2013. 192 с.

9. Балашевич Л.И., Измайлов А.С. Диабетическая офтальмопатия. СПб. : Человек, 2012. 396 с.

10. Бойко Э.В., Сосновский С.В., Березин Р.Д. Антиангиогенная терапия в офтальмологии. СПб. : ВМедА им.С.М.Кирова, 2013. 292 с.

REFERENCES

1. Ametov A.C., Karpova E.V. The early combined therapy by type 2 diabetes. Sakharnyy diabet [Diabetes Mellitus]. 2011; Vol. 3: 80–3. (in Russian)

2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Ametov A.C., Antsiferov M.B., et al. Initiation and intensification of antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes mellitus: Update of Russian Association of Endocrinologists expert consensus document (2015). Sakharnyy diabet [Diabetes Mellitus]. 2015; Vol. 1: 5–23. (in Russian)

3. Chen E. et al. Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. Curr Med Res Opin. 2010; Vol. 26 (7): 1587–97.

4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R., et al. Standards of specialized diabetes care In: Dedov I.I., Shestakova M.V. (eds). 7th ed. Sakharnyy diabet [Diabetes Mellitus]. 2015; Vol. 18 (1): 1–112. (in Russian)

5. Born R.A. Glaucoma – the second most common cause of blindness in the world. EuroTimes (Ros Izd). 2006; Vol. 10: 19. (in Russian)

6. Egorov E.A. National guideline of glaucoma. 3rd ed. In: Egorov E.A., Astahov U.S., Erichev V.P. (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2015: 452 p. (in Russian)

7. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. 2006; Vol. 90 (3): 262–7.

8. Lipatov D.V. Practical guidance for doctors. Moscow: Medical News Agency, 2013: 192 p. (in Russian)

9. Balashevich L.I., Izmajlov A.S. Diabetic ophthalmopathy. St. Petersburg, 2012: 396 p. (in Russian)

10. Bojko Je.V., Sosnovskij S.V., Berezin R.D. Antiangiogenic therapy in ophthalmology. St. Petersburg: VMedA im. S.M. Kirova, 2013: 292 p. (in Russian)

Состояние гипофизарно-гонадной системы и сперматогенеза у военнослужащих, принимающих участие в работах по уничтожению химического оружия

Ю.Ш. Халимов,
В.А. Зайцев,
С.Ю. Матвеев

ФГБВОУ «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

Выполнение работ, связанных с уничтожением химического оружия, оказывает негативное влияние на состояние гипофизарно-гонадной системы и сперматогенеза военнослужащих, принимающих непосредственное участие в работах с токсичными химикатами, относящимися к химическому оружию.

Цели и задачи. Оценить степень влияния комплекса факторов работ, связанных с уничтожением химического оружия, на состояние гипофизарно-гонадной системы и сперматогенеза у военнослужащих, принимающих непосредственное участие в работах с токсичными химикатами, относящимися к химическому оружию в зависимости от продолжительности стажа выполняемых работ.

Материал и методы. Обследованы 135 военнослужащих, из них 75 человек, принимающих непосредственное участие в работах по уничтожению химического оружия группы фосфорорганических соединений. Военнослужащие были разделены на 2 группы: имеющие средний стаж работы с химическим оружием 5,4 и 9,8 года соответственно. Контрольную группу составили 60 военнослужащих, не имеющих отношения к объектам по хранению и уничтожению химического оружия. Определяли содержание в плазме крови гормонов передней доли гипофиза и тестостерона, проводили анализ эякулята.

Результаты. Установлено, что воздействие комплекса факторов приводит к относительному снижению показателей гормонов передней доли гипофиза и общего тестостерона, повышению уровня пролактина, а также к развитию полиспермии, преимущественно за счет сперматозоидов с нарушенной подвижностью у военнослужащих, принимающих непосредственное участие в работах по уничтожению химического оружия. Увеличение стажа работы с химическим оружием усугубляет изменения в спермограмме военнослужащих на фоне сохраняющейся гормональной дисфункции.

Выводы. Комплексное воздействие производственных факторов химически опасных объектов оказывает негативное влияние на состояние гипофизарно-гонадной системы и сперматогенеза военнослужащих, занятых на работах по уничтожению химического оружия.

Ключевые слова: гипофизарно-гонадная система, сперматогенез, производственные факторы

Status of the pituitary-gonadal sistem and spermatogenesis in troops, participated in the destruction of chemical weapons

Yu.Sh. Khalimov, V.A. Zaytsev, S.Yu. Matveev

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg

Execution of works related to the destruction of chemical weapons has a negative impact on the pituitary-gonadal sistem and spermatogenesis military personnel directly involved in the work with toxic chemicals relevant to the CWC.

Aims and objectives. Rate the degree of influence of factors of work related to the destruction of chemical weapons, the state of the pituitary-gonadal sistem and spermatogenesis in the military, directly involved in the work with toxic chemicals related to chemical weapons, depending on the length of service of work performed.

Keywords: pituitary-gonadal sistem, spermatogenesis, production factors

Material and methods. A total of 135 military personnel, of which 75 people are directly involved in the work on the destruction of chemical weapons group of organophosphorus compounds, which were divided into two groups, having an average length of service of chemical weapons 5.4 years and 9.8 years, respectively. The control group consisted of 60 military personnel, not related to facilities for the storage and destruction of chemical weapons. Were determined in the blood plasma content of anterior pituitary hormones and testosterone, semen analysis was performed.

Results. It was found that the impact of factors leads to a relative decrease in rates of anterior pituitary hormones and total testosterone, prolactin elevation, as well as the development of polyspermy, mainly due to impaired sperm mobility in military personnel directly involved in the work on the destruction of chemical weapons. The increase in part-time work with chemical weapons aggravates changes in spermogramme soldiers, amid continuing hormonal dysfunction.

Conclusions. The combined effects of factors of production of chemically hazardous objects have a negative impact on the pituitary-gonadal sistem and spermatogenesis troops engaged in work for the destruction of chemical weapons.

В 1997 г. Правительство РФ приняло Федеральный закон о ратификации Конвенции о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении [1]. Одним из важнейших обязательств данной конвенции является уничтожение имеющихся в стране запасов отравляющих веществ. Для его осуществления в России созданы высокоспециализированные объекты хранения и уничтожения химического оружия (ХО), технологии которых обеспечивают максимальную безопасность обслуживающему их персоналу, окружающей среде, а также проживающему в близлежащих районах населению [2]. Однако, несмотря на проводимую повсеместно автоматизацию процессов работы с химически опасными веществами, полностью исключить участие в них человека пока не представляется возможным. В 2002 г. постановлением Правительства РФ был утвержден список профессий и должностей на производствах с вредными условиями труда, работа по которым дает право гражданам, занятым на работах с ХО, на социальную поддержку [3]. Военнослужащие, проходящие службу на этих должностях, подвержены влиянию основных негативных факторов производственной среды, к наиболее значимым из них относятся перегревание вследствие длительного ношения средств индивидуальной защиты, нервно-эмоциональное напряжение, повышенные физические нагрузки [4]. Основные работы на объектах хранения и уничтожения ХО проводятся военнослужащими мужского пола. Очевидно, что комплексное воздействие вышеперечисленных факторов может приводить к напряжению у них основных регуляторных механизмов, нарушая функциональное состояние мужской репродуктивной системы [5]. В доступных литературных источниках имеются сведения о негативном влиянии различных факторов производственной среды на состояние гипофизарно-гонадной оси и сперматогенеза у работников мужского пола химической, металлургической и других видов промышленности [6]. В то же время сведения о состоянии мужской репродуктивной системы у персонала объектов хранения и уничтожения ХО практически отсутствуют, что обусловливает актуальность проведенного исследования.

Цель исследования – оценить влияние комплекса факторов работ, связанных с уничтожением ХО, на состояние гипофизарно-гонадной оси и сперматогенеза у военнослужащих, принимающих непосредственное участие в работах с токсичными химикатами, относящимися к химическому оружию.

Материал и методы

В период с 2011 по 2013 г. в Клинике военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова обследованы 135 военнослужащих, которые были рандомизированы на 2 группы. Одна из них была представлена 75 военнослужащими мужского пола, находившимися на плановом стационарном обследовании в целях определения годности к работе с токсичными химикатами, относящимися к химическому оружию. Военнослужащие данной группы проходили службу на объектах хранения и уничтожения ХО, принимая непосредственное участие в работах по уничтожению ХО группы фосфорорганических соединений. В соответствии с Федеральным законом от 07.11.2000 № 136-ФЗ «О социальной защите граждан, занятых на работах с химическим оружием», данная категория относится к работам по I группе, которые связаны с расснаряжением и детоксикацией химических боеприпасов, а также с уничтожением отдельных химических боеприпасов, находящихся в аварийном состоянии [3].

Другая группа (сравнения) была представлена 60 военнослужащими различных частей и соединений, не имеющих отношения к объектам по хранению и уничтожению ХО. Пациенты данной группы находились на стационарном обследовании в целях определения категории годности к военной службе по причине предстоящего увольнения из рядов Вооруженных Сил РФ, поступления в военный вуз, назначения на воинскую должность. Из исследования исключались пациенты с патологией эндокринной системы, страдающие гипертонической болезнью II–III стадии, а также ишемической болезнью сердца.

Военнослужащие объектов хранения и уничтожения химического оружия были разделены на 2 подгруппы. В 1-ю подгруппу включены 35 мужчин в возрасте от 29 до 35 лет (средний возраст 32,1 года), имеющих стаж работы по I группе от 2 до 6 лет (средний стаж 5,4 года). 2-я под-

группа была представлена военнослужащими в возрасте от 36 до 45 лет (средний возраст 41,3 года), имеющими стаж работы по I группе от 6 до 15 лет (средний стаж 9,8 года). Группу сравнения составили военнослужащие в возрасте от 30 до 45 лет (средний возраст 38,7 года), не имеющие отношения к работам по уничтожению ХО. Исходные характеристики обследованных представлены в табл. 1.

Все участники до начала исследования подписывали форму информированного согласия, утвержденную локальным независимым этическим комитетом.

Для оценки состояния сперматогенеза всем обследуемым проводили исследование эякулята согласно Руководству ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью 2010 г. [7].

Содержание лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона (ТСТ) и пролактина (ПРЛ) в сыворотке крови определяли методом радиоиммунологического анализа с помощью стандартизированных ВОЗ реагентов на коммерческих наборах "RIA Immunotech" фирмы "A Beckman Coulter Company" (Чехия).

Все лабораторные показатели, зарегистрированные у персонала объектов, были адаптированы для математической обработки и изучались с использованием методов многомерного статистического анализа. В качестве практического инструмента для проведения вычислительных экспериментов применялись модули пакета Microsoft Excel 7.0. Результаты исследования представлены как $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение показателя, m – средняя квадратичная ошибка среднего арифметического значения показателя. Для проверки близости к нормальному распределению наблюдавшихся значений факторов и параметров был использован критерий Колмогорова–Смирнова. Сравнение в группах по показателям, не имеющим нормального распределения, проводилось с применением критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U-Test) и с использованием критерия LSD, статистически значимые различия считались при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе результатов содержания гормонов в сыворотке крови обследованного контингента установлено, что у военнослужащих из группы воздействия факторов (1-я группа) уровни общего ТСТ, ЛГ, ФСГ соответственно были на 26, 27 и 38% ниже, а уровень пролактина, напротив, на 31% выше, чем в группе сравнения. При этом полученные показатели концентрации всех исследуемых гормонов соответствовали нормативным значениям, приведенным в инструкциях, прилагаемых к диагностическим тест-наборам. Показатели содержания гормонов представлены в табл. 2.

Выявленные изменения могли свидетельствовать об относительном угнетении гипофизарно-гонадной оси под влиянием комплекса факторов работ с ХО. Вероятно, среди всего комплекса факторов работ с ХО наибольшее влияние на показатели содержания гипофизарно-гонадных гормонов в сыворотке крови будет оказывать стресс-фактор, так как, согласно имеющимся в настоящее время данным, основа механизма ингибирования репродуктивной функции принадлежит нейромедиаторам, высвобождающимся во время стресса. Экспериментальные исследования показали, что функциональное состояние мужских половых желез зависит как от контролирующего влияния гормонов аденогипофиза (ЛГ, ФСГ, ПРЛ), так и от гормонов коры надпочечников (адренокортикостероидов). Таким образом, возникающие при стрессе первичные изменения в симпатико-адреналовой системе вызывают изменения в нейрогуморальной регуляции репродуктивной функции [8]. Выявленные в нашем исследовании отклонения показателей гормонов аденогипофиза (ЛГ, ФСГ, ПРЛ) и тестостерона могут быть объяснены тем, что центральные звенья регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной и симпатико-адреналовой систем локализованы в одних и тех же структурах головного мозга и функционально объединены однородностью медиаторного обеспечения [9].

Выявленный относительный избыток пролактина в группе военнослужащих, принимающих непосредственное участие в уничтожении ХО, также оказывает ингибирующее влияние на состояние половых желез, нарушая биосинтез андрогенов путем торможения превращения тестостерона в его активную форму – 5-дигидротестостерон, что приводит к снижению биологической активности андрогенов [10].

Сравнительный анализ между пациентами, имеющими различный стаж работы с ХО (1-я и 2-я группы), не выявил достоверных различий в показателях ТСТ, ЛГ, ФГ, ПРЛ

Таблица 1. Характеристика обследованного персонала

Группа наблюдения/контроля	Количество пациентов	Средний возраст, годы	Средний стаж работы с ХО, годы
1-я	35	32,1±2	5,4±2,2
2-я	40	41,3±2	9,8±3,8
3-я	60	38,7±2	0

Таблица 2. Показатели содержания гормонов в сыворотке крови ($M \pm m_x$)

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
ТСТ общ., нмоль/л	21,3±1,6*	21,8±1,3	28,5±0,7
ТТГ, мкЕд/мл	1,5±0,2	2,0±0,2	1,6±0,1
ЛГ, млЕд/мл	4,3±0,4*	5,9±0,2	8,0±0,4
ФСГ, млЕд/мл	5,0±0,6 *	6,1±0,8	9,7±0,5
ПРЛ, нг/мл	8,0±0,6*	9,2±0,6	5,5±0,7

** Достоверные различия ($p<0,05$).*

Таблица 3. Показатели спермограммы в группах ($M \pm m_x$)

Показатель	Группы наблюдения		
	1-я	2-я	3-я
Количество спермы, мл	2,7±0,3	2,4±0,1	2,8±0,1
Вязкость, см	1,8±0,3	2,0±0,3	1,8±0,1
pH спермы	7,4±0,1	7,6±0,1	7,4±0,1
Концентрация сперматозоидов ($\times 10^6$/мл)	22,3±1,1*	21,8±1,6	16,5±3,8
Количество живых сперматозоидов, %	65,7±3,3	49,2±3,7*	73,3±1,8
Количество мертвых сперматозоидов, %	35,3±3,5	50,8±3,7*	25,7±2,1
Нормокинезис (подвижные), %	63,7±2,8	52,2±3,9	66,4±1,3
Акинезис (неподвижные), %	18,1±2,7	28,0±3,5*	15,1±1,7
Гипокинезис (слабоподвижные), %	14,1±1,5	17,4±2,7	14,7±1,9
Дискинезис (колебательное движение), %	3,4±0,7*	3,2±1,2	0,0±0
Нормальные сперматозоиды, %	70,2±2,5	64,5±2,3	68,3±2,7
Дегенеративные формы (всего), %	23,2±2,1	26,0±2,3	18,0±1,3
Патология головки, %	13,8±1,5	16,4±1,7	13,3±1,1
Патология тела, %	4,9±0,5	6,8±0,4	6,0±0,4
Патология хвоста ,%	4,2±0,7	4,0±0,5	4,6±0,4

** Достоверные различия ($p<0,05$).*

(см. табл. 2). Полученные данные могут свидетельствовать о том, что с увеличением стажа работы с ХО у военнослужащих сохраняется относительная недостаточность гипофизарно-гонадной системы при отсутствии дальнейшего снижения концентрации гонадотропинов в плазме крови.

Следует отметить, что выявленная в ходе исследования относительная недостаточность ЛГ, ФСГ, ТСТ и относительная гиперпролактинемия у военнослужащих, принимающих непосредственное участие в работах по уничтожению ХО, может опосредованно влиять на состояние их сперматогенеза. Для оценки его состояния всем военнослужащим выполнялось исследование эякулята.

При сравнительном анализе показателей спермограммы у военнослужащих молодого возраста, имеющих малый стаж работы с ХО (1-я группа), и военнослужащих группы сравнения (3-я группа) выявлены достоверные различия по таким показателям, как концентрация сперматозоидов и дискинезис. В группе воздействия факторов определялось увеличение концентрации сперматозоидов в эякуляте на 16% и количества сперматозоидов с маятникообразным и манежным движением на 70% ($p<0,05$) по сравнению с показателями лиц контрольной группы, где концентрация и доля сперматозоидов с дискинетическим движением оставались в пределах нормальных значений (табл. 3).

Полученные данные коррелируют с данными литературы, в которых увеличение числа сперматозоидов часто совмещено с их низкой способностью к оплодотворению в результате большого количества аномалий форм и нарушения их подвижности. Так, в исследовании S. Telisman были выявлены снижение количества подвижных и жизнеспособных сперматозоидов, увеличение патологичных форм сперматозоидов у работников мужского пола различных металлургических производств, работающих в условиях повышенной температуры в тесно прилегающем белье и специальных средствах защиты [6]. По данным литературы, повышение температуры тела до +43…+45 °С в течение 15 мин с перегреванием организма вызывает нарушение сперматогенеза уже в первые часы, что связано с дегенерацией сперматогенного эпителия и изменением соотношения гонадотропинов и андрогенов в крови. Показано, что даже после перенесенного острого респираторного заболевания, если температура тела повышалась до 38–39 °С, изменения в спермограмме сохранялись в течение 5–6 мес [11].

Наиболее вероятной причиной выявляемых изменений спермограммы в проведенном исследовании стало, по нашему мнению, длительное воздействие повышенной температуры. В пользу этого свидетельствуют условия труда военнослужащих на объектах хранения и уничтожения ХО. Для обеспечения максимальной безопасности персонала при проведении работ по уничтожению ХО используется комплект средств индивидуальной защиты (СИЗ) изолирующего типа (нательное белье, прорезиненный костюм Л-1М, противогаз, резиновые сапоги) в течение всей рабочей смены. Применение такого комплекта СИЗ к концу рабочей смены приводит к общему перегреванию организма, нарушению механизма терморегуляции с потерей массы тела за счет обильного потоотделения (1–4 кг за 4-часовую рабочую смену), что не может не оказывать влияние на состояние сперматогенеза работающих [12]. Также необходимо отметить, что работы по уничтожению ХО проводятся в любое время года. Выполнение их во время летней жары вносит дополнительный вклад в общее перегревание организма. Кроме гипертермии негативное влияние могут оказывать такие факторы работ, как психоэмоциональный стресс и значительные физические нагрузки.

Профессиональная деятельность военнослужащих при работе с ХО связана с постоянными психоэмоциональными нагрузками: осознание угрозы профессионального отравления, интенсивный режим работы, необходимость принятия быстрых и ответственных решений, нарушение привычного ритма жизни (сменный график работы), десинхроноз [13]. Научно доказано, что психоэмоциональное напряжение и стресс приводят к повышенному выбросу надпочечниками адреналина, оказывающего опосредуемое через гипо-

таламус тормозящее действие на секрецию гонадотропных гормонов. Угнетение секреции гонадотропных гормонов при стрессе подавляет стероидогенную и сперматогенную функции тестикул, приводя к различным нарушениям в спермограмме [14].

Продолжительные интенсивные физические нагрузки также могут резко ингибировать сперматогенез. Так, изменения спермограммы отмечены у квалифицированных спортсменов в период интенсивных тренировочных нагрузок, которые проявляются в увеличении процента малоподвижных и неподвижных форм сперматозоидов. Изменение их подвижности обусловлено снижением концентрации фруктозы в эякуляте, которая является для них источником энергии и вместе с тем служит индикатором андрогенной активности яичек [14]. Таким образом, чрезмерные физические нагрузки отрицательно отражаются на сперматогенной функции тестикул.

Для оценки влияния стажа работы с ХО на показатели спермограммы военнослужащих проводили сравнительный анализ между 1-й и 2-й группой (табл. 3).

Установлено, что у военнослужащих, чей средний стаж работы с ХО составлял 9,8 года (2-я группа), увеличено количество мертвых и неподвижных сперматозоидов на 30 и 36% соответственно по сравнению с военнослужащими, средний стаж работы которых составлял 5,4 года (1-я группа). Анализ оценки влияния стажа на показатели спермограммы выявил сохранение стабильно повышенной концентрации сперматозоидов в эякуляте обследуемого контингента. Полученные результаты подтверждаются рядом экспериментальных исследований, проведенных на самцах белых крыс, в ходе которых установлено, что при длительном тепловом воздействии в семенной жидкости экспериментальных животных значительно увеличивалось общее количество сперматозоидов (полиспермия). Через 1 нед после прекращения воздействия гипертермии количественные показатели семенной жидкости у крыс снижались, не достигая при этом уровня показателей интактных животных [15]. Вероятно, выявляемая у военнослужащих, принимающих непосредственное участие в работах по уничтожению ХО, полиспермия, также будет сохраняться на протяжении всего периода воздействия температурного фактора. Снижение концентрации сперматозоидов до значений, близких к нормальным, можно ожидать только по истечении определенного периода времени после полного прекращения воздействия отрицательного фактора. Время, необходимое для полной нормализации показателя концентрации сперматозоидов, подлежит изучению.

Таким образом, выявленные изменения свидетельствуют о том, что комплекс производственных факторов работ по уничтожению ХО оказывает негативное влияние на состояние сперматогенеза военнослужащих, принимающих непосредственное участие в работах по уничтожению ХО. Наиболее значимый фактор, приводящий к нарушению сперматогенеза, с нашей точки зрения, – фактор гипертермии.

Выводы

1. Комплексное воздействие производственных факторов химически опасных объектов оказывает негативное влияние на состояние гипофизарно-гонадной системы и сперматогенеза военнослужащих, занятых на работах по уничтожению химического оружия.

2. Основные изменения в состоянии гипофизарно-гонадной системы и сперматогенезе, выявляемые у военнослужащих, принимающих непосредственное участие в работах по уничтожению химического оружия, характеризуются относительным снижением уровней показателей гонадотропинов и общего тестостерона, повышением уровня пролактина, а также развитием полиспермии, преимущественно за счет сперматозоидов с нарушенной подвижностью.

3. Увеличение стажа работы с химическим оружием усугубляет изменения в спермограмме военнослужащих, работающих по 1-й группе, в виде снижения количества живых сперматозоидов, увеличения количества их неподвижных форм на фоне сохраняющейся гормональной дисфункции.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБВОУ «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, кафедра (клиника) военно-полевой терапии, Санкт-Петербург:
Халимов Юрий Шавкатович – доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры
Зайцев Владимир Александрович – начальник отделения
E-mail: Vladimir-zai@yandex.ru
Матвеев Сергей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор

ЛИТЕРАТУРА

1. Конвенция о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении. Гаага. Организация по запрещению химического оружия, 1994. 192 с.

2. Федеральный закон «Об уничтожении химического оружия» от 05.05.1997 № 76-ФЗ (принят Государственной Думой РФ 25 апреля 1997 г.) // Российская газета. 06.05.1997. С. 4–5.

3. Федеральный закон «О социальной защите граждан, занятых на работах с химическим оружием» 07.11.2000 № 136-ФЗ (ред. от 14.10.2014).

4. Киселев Д.Б., Криницын Н.В., Могиленкова Л.А. Воздействие производственных факторов на функциональное состояние человека-оператора на объектах по уничтожению химического оружия // Научно-технические аспекты обеспечения безопасности при уничтожении,

хранении и транспортировке химического оружия : тез. докл. 4-й Науч.-практ. конф. М. : ФУ БХУХО, 2008. Ч. II. С. 165–177.

5. Андреева Л.И., Банников А.В., Горанчук В.В. Особенности реакции организма здорового человека на гипертермическое воздействие // Медицина труда и промышленная экология. 1999. № 6. С. 22–26.

6. Рыжаков Д. Влияние внешних факторов на мужскую репродуктивную систему. Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2006. 28 с.

7. Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью. 2010.

8. Свешников А.А., Шарыпова Н.В. Половая функция мужчин при действии стресс-факторов чрезвычайной интенсивности : монография. М. : ИД Академии естествознания, 2013. 222 с.

9. Пальцев М.А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М. : Медицина, 2006. С. 103–104.

10. Теппермен Дж., Теппермент Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М. : Мир, 1989. 652 с.

11. Нишлаг Э., Бере Г. Андрология: мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. М. : МИА, 2005. 116 с.

12. Нагорный С.В., Мирошникова О.И., Силантьев В.Ф., Цибульская Е.А. Анализ медико-гигиенических проблем «бывших» производств химического оружия в целях разработки мероприятий по снижению интоксикации при уничтожении фосфорорганических отравляющих веществ // Медицинские и биологические проблемы, связанные с уничтожением химического оружия : тез. докл. междунар. симп. Волгоград, 26–28 августа 2003. Волгоград, 2003. С. 248–249.

13. Колычева И., Бодиенкова Г., Лизарев А. Оценка напряженности трудового процесса у лиц опасных профессий // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2005. № 2 (40). С. 40–45.

14. Шарыпова Н., Свешников А. Половая функция у мужчин и состояние менструального цикла у женщин при хроническом действии стресс-факторов чрезвычайной интенсивности. М. : ИД Академии естествознания, 2013. С. 54–72.

15. Потемина Т., Кузнецова С., Ляляев В. Изменение параметров семенной жидкости самцов белых крыс при различных видах экспериментального стресса // Современные технологии медицины. 2009. № 2. С. 23–26.

REFERENCES

1. Convention on the prohibition of the development, production, stockpiling and use of chemical weapons and on their destruction. Gaaga: Organization for the Prohibition of Chemical Weapons, 1994: 192 p. (in Russian)

2. Federal Laws “On destruction of chemical weapons” of 05.05.1997 № 76-FZ (was adopted by the Russian State Duma on April 25, 1997). Rossiyskaya gazeta [Russian Newspaper]. 06.05.1997: 4–5. (in Russian)

3. Federal Laws “On social protection of citizens, envolved in works with chemical weapons” 07.11.2000 № 136-FZ (ed. on 14.10.2014). (in Russian)

4. Kiselev D.B., Krinitsyn N.V., Mogilenkova L.A. Kiselev D.B., Krinitsyn N.V., Mogilenkova L.A. Influence of shop-floor factor on human-operator functional status at chemical weapons destruction facilities. Scientific and technical aspects of security during chemical weapons destruction, storage and transportation: scientific conference abstracts. 4th scientific-practical. Conf. Moscow: Federal Directorate for Safe Storage and Destruction of Chemical Weapons, 2008; Part II: 165–77. (in Russian)

5. Andreeva L.I., Bannikov A.V., Goranchuk V.V. Features of reaction of the organism to healthy human exposure to hyperthermia. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya [Occupational Medicine and Industrial Ecology]. 1999; 6: 22–6. (in Russian)

6. Ryzhakov D. Influence of external factors on the male reproductive system. Nizhniy Novgorod: Publishing house NGMA; 2006: 28 p. (in Russian)

7. WHO guidelines for laboratory investigation of human ejaculate and sperm interaction with cervical mucus. 2010. (in Russian)

8. Sveshnikov A.A., Sharypova N.V. Men sexual function on exposure to very intensive stress-factors: monograph. Moscow: Publishing House of the Academy of Natural Sciences. 2013: 222 p. (in Russian)

9. Pal'tsev M.A. Guide to neuroimmunoendocrinology. Moscow : Meditsina, 2006: 103–4. (in Russian)

10. Teppermen Dzh., Tepperment Kh. Physiology of metabolism and the endocrine system. Moscow : Mir, 1989: 652 p. (in Russian)

11. Nishlag E., Bere G. Andrology: male health and reproductive system dysfunction. Moscow: Medical News Agency, 2005: 116 p. (in Russian)

12. Nagornyy S.V., Miroshnikova O.I., Silant'ev V.F., Tsibul'skaya E.A. Analysis of medical and hygiene problems of “exist” chemical weapons production facilities in order to develop measures to reduce intoxication during steps of organophosphorus chemical agent destruction // Medical and biological problems associated with chemical weapons destruction: theses of internetional symposium. Volgograd, 26–28 August 2003 Volgograd, 20032003: 248–9. (in Russian)

13. Kolycheva I., Bodienkova G., Lizarev A. Assessment of workflow intensity in case of hazardous occupation. Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy Akademii meditsinskikh nauk [Bulletin of the East Siberian Scientific Center SBRAMS]. 2005. № 2 (40). С. 40–45. (in Russian)

14. Sharypova N., Sveshnikov A. Sexual function in men and state of the menstrual cycle in women in case of chronic effect of very intensive stress-factors. Moscow Publishing House of the Academy of Natural Sciences. 2013: 54–72. (in Russian)

15. Potemina T., Kuznetsova S., Lyalyaev V. White male rats ejaculate parameters variation in case of different kinds of intervention stress. Sovremennye tehnologii v medicine [Modern Technologies in Medicine]. 2009; 2: 23–6. (in Russian)

Тезисы Конференции молодых ученых ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России «Актуальные вопросы эндокринологии» (6 апреля 2016 г.)

Особенности психологического статуса у пациентов с ожирением

А.П. Волынкина, О.А. Прилуцкая

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Цель исследования – изучить особенности психологического статуса пациентов с ожирением.

Материал и методы

В ходе исследования проведено комплексное изучение основных показателей психологического статуса 179 пациентов с различными стадиями ожирения (средний ИМТ = 33,7±4,1 кг/м^2), среди них 118 (65,9%) – лица женского и 67 (37,4%) – мужского пола. Средний возраст пациентов составил 49±9,2 года. Использовали опрос и анкетирование. Оценка психостатуса у пациентов с ожирением проводилась с помощью психодиагностических методик. Для этого использовались шкала депрессии Зунга, опросники ситуативной и личностной тревожности Спилберга, Торонтская алекситимическая шкала, опросник отношения к болезни – внутренняя картина болезни, и опросник удовлетворенности браком.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью пакета программ Microsoft Excel с применением многомерного корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о наличии признаков депрессии, ситуативной и личностной тревожности различной степени выраженности у пациентов с ожирением и нарушением пищевого поведения [соответственно у 139 (77,6%), 174 (97,2%) и 132 (73,7%)]. Установлено, что признаки депрессии отсутствовали лишь у 40 пациентов с ожирением, что составляло 22,3% общего количества обследованных. Следует обратить внимание на высокий уровень выявления среди пациентов умеренной или так называемой скрытой, маскированной депрессии (27,9% случаев), а также легкой депрессии (36,9%). У 23 (12,8%) больных зарегистрированы признаки, характерные для выраженной депрессии.

На момент обследования средний и высокий уровень тревожности по шкале Спилбергера–Ханина имели соответственно 125 (69,8%) и 49 (27,4%) пациентов. Анализ данных ситуативной реакции индивида или личностного состояния психологического статуса показал, что среди больных ожирением удельный вес пациентов со средним уровнем тревожности составил 62%, а с высоким – 11,7%. Низкий уровень показателей по указанным шкалам тревожности имели соответственно лишь 5 (2,8%) и 47 (26,3%) больных ожирением.

Учитывая, что алекситимичные субъекты особенно склонны к психосоматическим заболеваниям, все обследуемые прошли тестирование с использованием Торонтской шкалы алекситимии. Полученные данные свидетельствуют о том, что среди обследованных больных ожирением состояние алекситимии наблюдалось у 9 (8,2%) пациентов. 11 (10,1%) больных характеризовались тенденцией к данному состоянию, корреллирующей с длительностью существующего заболевания и степенью ожирения (p<0,05). Так, среди 9 пациентов с алекситимией у 4 наблюдалось ожирение II и у 2 – ожирение III степени. Среди пациентов со склонностью к алекситимии из 11 человек у 7 пациентов было ожирение II степени.

Обращает на себя внимание низкий уровень гармоничного объективного восприятия болезни – 36 (33,0%) из 109 опрошенных среди обследованных пациентов, корреллировавший также со степенью ожирения (p<0,05), следует отметить, что ни у одного больного не выявлен анозогностический, эргопатический или паранойяльный тип ожирения.

Кроме перечисленных выше, для оценки благополучия в супружеских отношениях больным предлагался тест-опросник удовлетворенности браком. Практически половина обследованных (46,8%) отмечала признаки неудовлетворенности браком различной степени выраженности. Причем 10 (9,2%) опрошенных исходя из результатов опроса признаны абсолютно не благополучными. Для 31 (28,4%) и 10 (9,2%) больных были характерны соответственно неблагополучные и скорее неблагополучные семейные отношения. В группы пациентов, имеющих абсолютно благополучные, благополучные и скорее благополучные отношения, отнесли соответственно 11 (10,1%), 18 (16,5%) и 18 (16,5%) лиц.

Вывод

Таким образом, комплексная оценка показателей психологического статуса пациентов с ожирением выявила значительное превышение уровней тревожности и депрессивные нарушения, часто возникающие на фоне неблагополучия в семейных отношениях. У ряда пациентов отмечается неспособность адекватной оценки собственного психологического состояния, что влечет за собой расстройства пищевого поведения и способствует снижению эффективности медикаментозной коррекции ожирения.

Ведение таких больных требует первичной оценки и дальнейшего динамического наблюдения показателей психологического статуса с последующей коррекцией выявленных нарушений, что обусловливает необходимость дальнейшего изучения проблемы.

Общая магнитотерапия в комплексном лечении сахарного диабета типа 2

Д.Д. Воронина

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Лечение сахарного диабета (СД) и его осложнений остается актуальной проблемой современной медицины. Наиболее частым осложнением СД является диабетическая ангиопатия сосудов нижних конечностей, вероятность развития которой возрастает пропорционально длительности заболевания.

Методы физической терапии с успехом применяются при лечении больных СД, в том числе при наличии его сосудистых осложнений. Оптимальное сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов лечения позволяет сократить сроки достижения клинико-метаболической компенсации СД, предупредить прогрессирование развития сосудистых осложнений, а в ряде случаев предупредить их появление.

Цель работы – повышение эффективности лечения пациентов с СД типа 2 путем включения в лечебный комплекс процедур общей магнитотерапии (ОМТ).

Материал и методы

Проведено обследование и лечение 32 пациентов с СД типа 2 в состоянии компенсации и субкомпенсации с диагностированными нарушениями периферического кровообращения. Возраст пациентов – от 38 до 73 лет (24 женщины, 8 мужчин). В качестве контроля проведено обследование 22 пациентов (16 женщин и 6 мужчин), сопоставимых по возрасту и степени тяжести заболевания, но не получавших процедуры общей магнитотерапии. Пациенты обеих групп получали специфическое медикаментозное лечение, назначенное эндокринологом. Для выполнения процедур ОМТ нами использовался разрешенный к применению отечественный аппарат УМТИ-3Ф «Колибри-Эксперт». Обследование включало клинико-лабораторное исследование, определение вибрационной чувствительности, оценку микроциркуляции на основании лазерной допплеровской флоуметрии, определение выраженности боли по визуально-аналоговой шкале в баллах (ВАШ), тестирование по методике «САН» (Самочувствие, Активность, Настроение).

Результаты

Использование в лечебном комплексе процедур общей магнитотерапии способствовало исчезновению или уменьшению болей в области нижних конечностей у 27 из 32 больных (84,4%) и уменьшению явлений парестезии – у 23 больных (71,8%) в области нижних конечностей. В группе контроля результаты менее значимые: улучшение указанных показателей происходило соответственно в 59,0 и 50,0% случаев.

Изучение микроциркуляции в области тыльной поверхности стопы выявило возрастание величины показателя микроциркуляции на 14,9±1,0%, тогда как в контрольной группе – лишь на 2,5±0,3%. У пациентов, получавших лечение с использованием общей магнитотерапии, наблюдалось достоверное возрастание показателя индекса эффективности микроциркуляции с 0,77±0,06 до 1,21±0,08 отн. ед., что свидетельствует о значительном усилении процессов микроциркуляции. Степень изменения данного показателя в группе контроля оказалась меньшей (с 0,81±0,06 до 0,98±0,08 отн. ед.) и не носит достоверного характера.

Большинство пациентов основной группы (87,5%) отмечали улучшение общего самочувствия, повышение физической активности, восстановление сна, что подтверждалось нормализацией результатов анкетирования по методике САН. В контрольной группе лишь у 4,9% больных происходило существенное улучшение самочувствия.

Вывод

Включение процедур общей магнитотерапии в лечебный комплекс у больных СД типа 2 способствует предотвращению прогрессирования сосудистых осложнений заболевания, а также улучшает качество жизни пациентов.

Эндокринные факторы риска рака яичка у детей и подростков с тестикулярным микролитиазом

К.Л. Каболова

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Тестикулярный микролитиаз рассматривается в качестве фактора риска развития рака яичка, но значение микролитиаза и протокол ведения в детском возрасте не уточнены.

Выделяют строгие факторы риска (крипторхизм, нарушение формирования пола, рак контралатерального яичка, гидроцеле, гипоспадия), дополнительные факторы (наследственность, негерминативно-клеточные опухоли яичка, атрофия яичка, избыток массы тела, высокорослость, задержка пубертата, гипогонадизм, ВИЧ-инфекция, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирусная инфекция) и условные факторы (пубертатная гинекомастия) риска тестикулярного рака.

Цель исследования – оценить эндокринные факторы риска тестикулярного рака у пациентов с микролитиазом яичек в детском и подростковом возрасте.

Материал и методы

В исследование включены 74 пациента с тестикулярным микролитиазом (средний возраст 11,41±4,02 года). У всех пациентов оценивались наследственность, анамнез заболевания, антропометрические показатели, проводилось УЗИ мошонки высокочастотным датчиком по традиционной методике.

Результаты

Из 74 пациентов с тестикулярным микролитиазом строгие факторы риска тестикулярного рака имели 20 (27%) детей (крипторхизм и нарушение формирования пола 50% (10/20), изолированный микролитиаз – 54 (73%, p=0,002) ребенка.

Среди 10 пациентов с крипторхизмом односторонний крипторхизм имели 60% (6/10) человек, а у 40% (4/10) пациентов крипторхизм носил двусторонний характер. У 2 (20%) пациентов с крипторхизмом выявлено ожирение, причем у одного из них в рамках синдрома Прадера–Вилли. Атрофию гонады имели 50% (5/10) детей с крипторхизмом.

Среди пациентов с нарушением формирования пола и наличием Y-хромосомы в кариотипе диагноз верифицирован у 60% (6/10) детей: парциальная дисгенезия яичек – у 20% (2/6), смешанная дисгенезия яичек у 20% (2/6), парциальная нечувствительность к андрогенам – у 20% (2/6). Неуточненная форма заболевания наблюдалась у 40% (4/6) пациентов.

В группе пациентов с изолированным тестикулярным микролитиазом дополнительные факторы риска тестикулярного рака имели 22% (12/54) детей, условные факторы риска – 16,6% (9/54) пациентов. Дополнительные факторы риска: отягощенная наследственность (у отца семинома) – 1,8% (1/54), герминативно-клеточная опухоль другой локализации – 1,8% (1/54), лейдигома – 1,8% (1/54), ожирение – 7,4% (4/54), атрофия яичек – 3,7% (2/54), синдром неправильного пубертата – 3,7% (2/54), врожденная гиперплазия коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы), сольтеряющая форма с TART-синдромом – 1,8% (1/54). Условные факторы риска, такие как пубертатная гинекомастия, имели 11% детей (6/54) и варикоцеле – 5,5% (3/54).

Таким образом, в группе пациентов с изолированным тестикулярным микролитиазом 3 дополнительных фактора риска тестикулярного рака имел 1 (1,8%) подросток, 2 дополнительных фактора риска обнаружены у 4 (7,4%) детей, 1 дополнительный фактор риска имели 7 (13%) детей.

Вывод

Строгие факторы риска тестикулярного рака (крипторхизм и нарушение формирование пола) имел каждый 3-й ребенок с тестикулярным микролитиазом. Более того, среди пациентов с крипторхизмом каждый 2-й пациент имел еще 1 дополнительный фактор риска тестикулярного рака, такой как атрофия яичка. Среди пациентов с изолированным тестикулярным микролитиазом дополнительные факторы риска тестикулярного рака имел практически каждый 4-й ребенок, из них наиболее часто встречались ожирение, атрофия, синдром неправильного пубертата.

Таким образом, полученные данные позволяют уточнить риски тестикулярного рака и определить необходимость динамического наблюдения этой группы пациентов с проведением ультразвукового исследования мошонки.

Ожирение и женская репродуктивная система

Т.В. Кузнецова

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»

Ожирение – хроническое рецидивирующее заболевание, признанное неинфекционной эпидемией нашего времени, сокращающее продолжительность жизни человека и ухудшающее ее качество. Ожирение играет большую роль в нарушении репродуктивного здоровья. Снижение массы тела у женщин, страдающих ожирением, приводит к нормализации менструального

цикла, восстановлению овуляции и репродуктивной функции, а также улучшает результаты вспомогательных репродуктивных технологий. Врачу-эндокринологу необходимо понимать патогенез развития и клинические проявления нарушений репродуктивной системы, чтобы всесторонне подходить к лечению женщин с избыточной массой тела.

Патогенез

Жировая ткань в организме в норме составляет 15–20% общей массы тела у мужчин, у женщин 25–30% и является важным депо энергии и воды, принимает участие в регуляции фосфорно-кальциевого обмена и в обмене половых стероидов, служит местом обмена жирных кислот, углеводов. В белой жировой ткани синтезируется большое количество веществ, получивших общее название «адипоцитокины», и соответствующих им рецепторов. При увеличении жировой ткани возрастает количество и влияние адипоцитокинов. Результаты их действия – инсулинорезистентность, нарушение процессов овуляции, стероидогенеза, пролиферации и дифференциации клеток, регрессии желтого тела. Для девочек с ожирением характерны более раннее наступление первой менструации и риск преждевременного полового созревания. Уменьшение секс-стероидсвязывающего глобулина приводит к повышению биодоступности тестостерона и эстрадиола. Поэтому увеличение жировой ткани приводит к значимому изменению соотношения половых гормонов в организме.

Клинические проявления

Для подростков и женщин раннего репродуктивного возраста с ожирением характерно нарушение менструального цикла в виде олигоменореи, аменореи, ановуляции и синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), с возрастом на фоне олигоменореи увеличивается частота метроррагий. При ожирении в 3 раза чаще отмечается ановуляторное бесплодие, которое на фоне избыточной массы тела сложнее поддается лечению. Повышенный уровень эстрогена и дефицит прогестерона способствуют удлинению времени пролиферации, что повышает риск развития не только гиперпластических процессов, но и рака эндометрия, яичников и молочных желез. Особого внимания заслуживает беременность на фоне ожирения. У женщин с избыточной массой тела повышается риск развития преэклампсии, эклампсии, гестационного сахарного диабета, макросомии плода, кесарева сечения, внутриутробной гибели плода и младенческой смертности.

Во время беременности увеличение массы тела, количества жировой ткани и резистентность к инсулину являются физиологической адаптацией. Величина прибавки массы тела во время беременности должна быть обратно пропорциональной массе тела, т.е. чем больше масса тела у женщины до беременности, тем меньше этот показатель должен увеличиться во время беременности. Увеличение массы тела после менопаузы – это закономерный процесс, что требует от женщины изменения ее образа жизни: ограничения рациона питания или увеличения физической активности. На фоне снижения секреции гормонов яичников (прогестерона и эстрогенов) растет общее количество жира и происходит его перераспределение в область передней брюшной стенки, а масса мышечной и костной ткани уменьшается. Ряд зарубежных авторов наглядно продемонстрировали, что у женщин с ожирением более выражено проявление симптомов менопаузы: у пациенток чаще (в 1,66 раза) отмечаются жалобы на недержание мочи и учащенное мочеиспускание, потеря сексуального влечения (чаще в 1,7 раза), боль в спине.

Лечение ожирения и репродуктивных нарушений

К принципам лечения больных с ожирением и нарушениями функции репродуктивной системы относятся сбалансированное гипокалорийное питание, физические нагрузки, медикаментозная терапия, коррекция нарушений менструального цикла и инсулинорезистентности, стимуляция овуляции, в сложных случаях – бариатрическая хирургия в целях лечения ожирения и каутеризация яичников лапароскопическим доступом. Изменение образа жизни – первый и обязательный этап лечения ожирения. Уменьшение калорийности питания должно происходить постепенно, последовательно, под контролем врача. Физическая активность позволяет быстрее снизить массу тела и укрепить здоровье. По механизму действия препараты для лечения ожирения можно разделить на 2 группы: центрального действия (сибутрамин, комбинация фентермина и топирамата, лоркасерин); и периферического – ограничивающие всасывание питательных веществ (орлистат). В Российской Федерации зарегистрированы препараты, содержащие сибутрамин и орлистат. При строгом соблюдении инструкции по применению препараты дают хороший результат и удовлетворительно переносятся. У пациенток с СПКЯ, кроме перечисленных выше препаратов, для устранения инсулинорезистентности используется метформин. Использование метформина во время беременности оценивалось в недавних исследованиях, которые продемонстрировали, что на протяжении всего периода гестации препарат улучшал исход беременности, а риск преэклампсии, серьезных неонатальных проблем и масса тела новорожденных были сравнимы с таковыми у здоровых женщин контрольной группы. Несмотря на результаты исследований, в настоящее время в Российской Федерации в инструкции по применению метформина беременность указана в противопоказаниях. Бариатрическая хирургия – это оперативные вмешательства, изменяющие анатомию и/или вместимость желудочно-кишечного тракта. Выделяют два основных вида оперативных вмешательств: рестриктивные (например, наложение желудочного бандажа и рукавной гастрэктомии) и рестриктивно-мальабсорбтивные (такие, как шунтирование желудка по Ру). Перед оперативным лечением обязательно проводится комплексное обследование, для исключения вторичного ожирения и оценки соотношения пользы и риска для конкретного пациента. У пациенток с СПКЯ в целях лечения бесплодия в ряде случаев прибегают к каутеризации яичников, после которой уменьшается количество патологической ткани и разрушается плотная капсула яичника. Достижения современной медицины позволяют помочь даже в тяжелых случаях. Современная концепция лечения ожирения у женщин – это не только снижение массы тела и решение косметической проблемы, но и комплексное улучшение здоровья, сохранение репродуктивной функции и повышение качества жизни.

Применение конфокальной лазерной микроскопии в режиме реального времени для диагностики заболеваний щитовидной железы (первый опыт)

К.В. Мельник

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

В настоящее время морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы состоит из нескольких этапов: дооперационного – тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ), интраоперационного – срочное цитологическое и гистологическое исследование и послеоперационного – плановое гистологическое исследование. Наибольшую значимость для определения тактики лечения и объема оперативного вмешательства имеют данные ТАБ и срочных исследований. В связи с появлением новой методики конфокальной лазерной микроскопии (КЛМ) для прижизненного осмотра тканей в режиме реального времени, возможности которой активно исследуются для диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной системы и заболеваний кожи, представляется интересным определение ее роли в до- и интраоперационной диагностике заболеваний щитовидной железы. В данной работе представлены результаты первого применения КЛМ при интраоперационном исследовании различных объемных образований щитовидной железы.

Цель исследования – определить роль КЛМ с прижизненным осмотром тканей в режиме реального времени для интраоперационной диагностики заболеваний щитовидной железы.

Материал и методы

В исследуемую группу были включены 26 пациентов с различными заболеваниями щитовидной железы, находившихся в ГКБ им С.П. Боткина в 2014–2015 гг. Среди них были: 16 (61,5%) больных с многоузловым коллоидным нетоксическим зобом, 6 (23,1%) – с аденомой щитовидной железы и 4 (15,4%) пациента с тиреоидной карциномой. Средний возраст наблюдаемых пациентов составил 48 лет. Соотношение мужчин и женщин 1:6. Гемитиреоидэктомия была выполнена у 7 (26,9%) больных, а тиреоидэктомия – у 19 (73,1%) пациентов. Во время операции непосредственно после удаления тиреоидной доли с опухолевидным образованием весь операционный материал был исследован с помощью КЛМ. Для этого из препаратов получали срезы, которые содержали как участки узловых образований, так и неизмененную ткань щитовидной железы. Затем конфокальный мини-зонд подводили к срезу и удерживали на интересующем участке.

Первоначально исследовалась макроскопически неизмененная ткань, а затем – опухолевидные образования. В течение всего необходимого для исследования времени (2±1 мин) каждая область сканировалась несколько раз (минимум 3) для получения устойчивого четкого конфокального изображения. Видеозаписи и изображения с признаками артефактов не учитывались и из исследования исключались. Затем из операционного материала готовились микропрепараты, которые изучали патоморфологи с помощью стандартного светового микроскопа. В дальнейшем проводился отсроченный анализ конфокальных видеозаписей и микропрепаратов.

Результаты

При использовании монохроматического света с длиной волны 488 нм возникает свечение коллагена и эластина, которые входят в состав как стромы щитовидной железы, так и опухолей, в результате чего при КЛМ регистрируется свечение соединительной ткани, строение которой различно в зависимости от патологического процесса. Анализ результатов проведенного исследования показал, что при исследовании неизмененной ткани щитовидной железы регистрируется изображение, напоминающее сетку с ячейками одинакового размера, округлой или полигональной формы, диаметром 20–200 мкм с толщиной перегородки 0,2 мкм. Последние соответствуют размерам нормального фолликула и толщине базальной мембраны. При узловом коллоидном зобе также определяется сетчатое изображение, однако диаметр ячеек при этом значительно увеличивался (более 200 мкм) (рис. 1).

При аденоме щитовидной железы на некоторых участках сохранено строение, напоминающее сеть с ячейками диаметром 20–200 мкм, чаще 30–60 мкм. При этом соединительнотканные перегородки с ровными контурами имеют толщину 10–30 мкм. Также встречаются участки различной толщины и протяженности с четкими границами, вероятнее всего фиброзного характера (рис. 2)

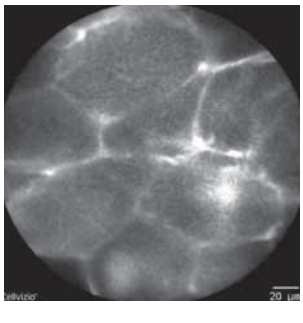


Рис. 1. Щитовидная железа пациента с узловым коллоидным пролиферирующим зобом

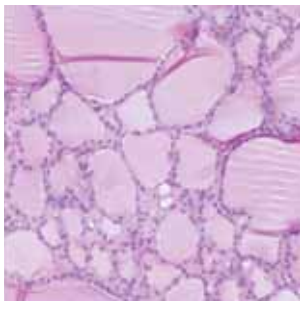


Рис. 2. Микрофолликулярная аденома щитовидной железы

При раке сетчатый рисунок не наблюдается, поле зрения чаще всего замещено грубой бесструктурной массой с изъеденными краями, где периодически встречаются просветления неправильной формы разного размера, местами сливающиеся, расположенные в хаотичном порядке (рис. 3).

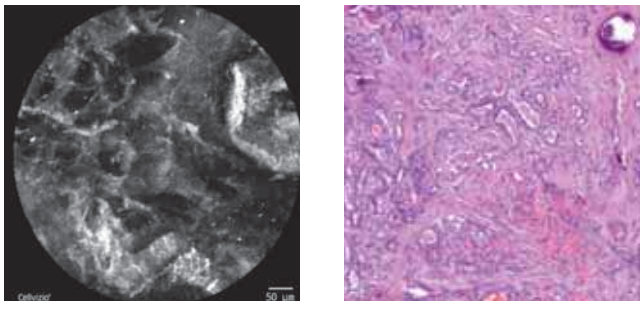


Рис. 3. Папиллярный рак щитовидной железы

Заключение

Интраоперационное исследование щитовидной железы с помощью КЛМ позволяет в реальном режиме времени исследовать щитовидную железу с дифференциацией объемных образований. Однако в настоящее время еще рано говорить о возможности клинического применения данной технологии, что обусловлено недостаточной специфичностью выявляемых изменений и трудностью интерпретации полученных данных. Отсутствие стандартов качественной и количественной оценки визуальных изображений щитовидной железы в процессе КЛМ требует проведения серьезной исследовательской работы на основе анализа большого количества материала у пациентов различных категорий.

Таким образом, КЛМ является современным способом исследования тканей в режиме реального времени и при дальнейшем ее совершенствовании может иметь значительную перспективу в до- и интраоперационном определении тактики лечения больных с различными заболеваниями щитовидной железы.

Клиническая база: ГКБ им. С. П. Боткина, отделение эндокринной хирургии.

Демонстрация клинического случая по теме научной диссертации «Влияние ингибиторов SGLT-2 (эмпаглифлозин) на жировой обмен у пациентов с сахарным диабетом типа 2»

А.А. Михайлиди

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Класс препаратов SGLT-2 отличается уникальным инсулиннезависимым механизмом действия. Одним из самых современных представителей ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа является эмпаглифлозин. Он представляет собой селективный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, который был одобрен для лечения больных сахарным диабета типа 2 (СД2). Его применение приводит к снижению частоты гипергликемии у больных СД2 за счет уменьшения реабсорбции глюкозы в почках, а следовательно, увеличения экскреции глюкозы с мочой.

Эффективное снижение массы тела у пациентов с СД2 и ожирением значительно улучшает компенсацию углеводного обмена, а также снижает риск осложнений.

По данным исследования EMPA-REG, применение эмпаглифлозина сопровождалось снижением массы тела и артериального давления (АД) без увеличения частоты сердечных сокращений. Было выявлено, что прием эмпаглифлозина оказывает также благоприятное влияние на маркеры жесткости артерий и сосудистое сопротивление, висцеральное ожирение, альбуминурию и концентрацию мочевой кислоты в крови. Прием эмпаглифлозина сопровождался увеличением концентрации как холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), так и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

СД2 – прогрессирующее заболевание со сложным патогенезом. Именно поэтому очень важно внедрять в клиническую практику такой инновационный класс сахароснижающих препаратов, как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

Цель исследования – оценить влияние комбинированной терапии препаратом эмпаглифлозин на показатели жирового обмена у пациентов с СД2.

Материал и методы

В исследование вошли пациенты, не достигшие целевых уровней HbA_{1c}, с избыточной массой тела, дислипидемией. Пациенты исходно получали стандартную комбинированную терапию (инсулин ± пероральный сахароснижающий препарат) и находились на диетотерапии. После включения в исследование к исходной терапии был добавлен препарат эмпаглифлозин в дозировке 10 мг с последующим увеличением до 25 мг. Исходно и через 3 мес оценивали уровень гликемии натощак (ГН), постпрандиальной гликемии (ППГ), гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), массу тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), соотношение окружности талии/окружность бедер (ОТ/ОБ), липидный профиль, креатинин, уровни инсулина, проинсулина, лептина, адипонектина, индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR), индекс функциональной активности β-клеток поджелудочной железы (HOMA-β). Проводилось биоимпедансное исследование на анализаторе состава тела человека «In Body 720» для оценки количества висцерального жира и возможного перераспределения жировой ткани в динамике.

Ожидаемые результаты

Полученные результаты позволят более глубоко и детально изучить влияние препарата на жировой обмен у пациентов с СД2, а также эмпаглифлозина на важнейшие показатели метаболического здоровья и сердечно-сосудистых рисков. Помимо этого данные показатели играют весомую роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности – основного звена патогенеза СД2. Проводимое исследование позволяет определить эффективность и безопасность сахароснижающей терапии в комбинации с эмпаглифлозином у больных с висцеральным ожирением и неадекватным гликемическим контролем, улучшить гликемический контроль, и, соответственно, снизить риски последующих осложнений при СД2, включая сердечно-сосудистые события, а также улучшить качество жизни пациента.

Клинический случай. *Пациент Е., 61 год,* СД2 впервые выявлен в 2002 г. на фоне избыточной массы тела, когда при прохождении медицинского осмотра было выявлено повышение гликемии до 8,0 ммоль/л. В дебюте заболевания принимал пероральную сахароснижающую терапию препаратами манинил, глюкофаж в максимальных суточных дозах. В 2012 г. в связи с декомпенсацией углеводного обмена переведен на базис-болюсную инсулинотерапию: лантус – 45 Ед в 22:00 и новорапид – 8 Ед перед завтраком, 14 Ед перед ужином, на этом фоне гликемия в течение суток до 16 ммоль/л. В связи со страхом гипогликемии пациент перед обедом инъекции новорапида не делал. Самоконтроль гликемии проводил не регулярно, подсчету хлебных единиц и коррекции доз новорапида не был обучен, диетические рекомендации не соблюдал.

Около 8 лет отмечает эпизодические подъемы АД максимально до 170/110 мм рт.ст., адаптирован к 130/80 мм рт.ст.

Гипотензивная терапия: лозап плюс 50/12,5 мг утром, амлодипин 10 мг вечером.

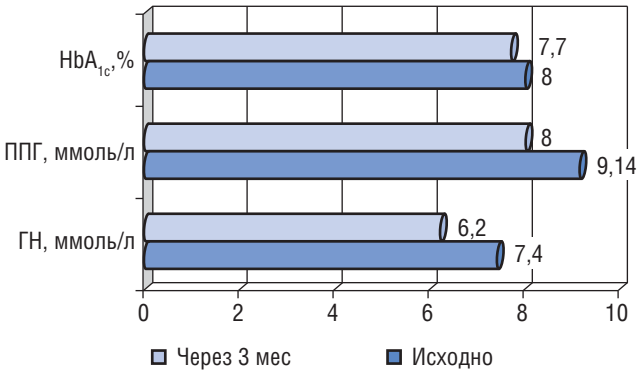


Рис. 1. Динамика углеводного обмена

ГН – гликемия натощак; ППГ – постпрандиальная гликемия.

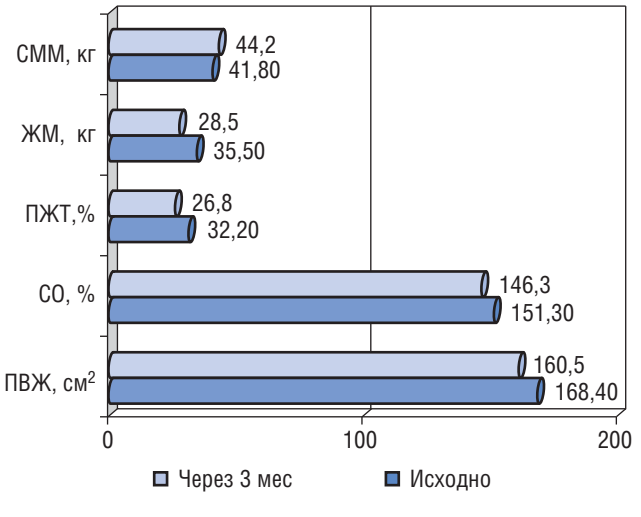


Рис. 2. Динамика данных биоимпедансного анализа

СММ – сухая мышечная масса (референсные значения 31,3–38,3 кг); ЖМ – жировая масса (референсные значения 8,8–17,5 кг); ПЖТ – подкожная жировая ткань (референсные значения 10–20%); СО – степень ожирения (референсные значения 90–110%); ПВЖ – площадь висцерального жира (норма 150 см²; избыток 100–150 см²; сильное превышение нормы >150 см²).

Поступил в отделение эндокринологии с жалобами: на повышение глюкозы в крови до 16 ммоль/л, сухость во рту, жажду, снижение зрения на оба глаза за последний год, периодическое онемение пальцев стоп, боли в коленных суставах, нестабильность АД с повышением до 170/110 мм рт.ст., осиплость голоса.

Диагноз основной. СД2 (целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7%). Экзогенно-конституциональное ожирение 1-й степени (ИМТ = 33 кг/м²).

Осложнения: дистальная диабетическая сенсомоторная полиневропатия нижних конечностей. Диабетическая нефропатия. ХБП С2А2.

Сопутствующие: гипертоническая болезнь 2-й степени, 2-й стадии, риск 3. ОU-ангиопатия сетчатки по гипертоническому типу, миопия слабой степени. OD-миопический астигматизм, артифакия. Неалкогольная жировая болезнь печени. Дислипидемия. Вестибулоатаксические расстройства. Остеохондроз пояснично-крестцового отдела и грудного отделов позвоночника.

Проводившееся лечение по основному заболеванию

Лантус – 45 Ед в 22:00.

Новорапид – 10 Ед (перед основными приемами пищи), с последующей отменой.

Джардинс (эмпаглифлозин) – 10 мг 1 раз в сутки с последующим увеличением дозировки до 25 мг 1 раз в сутки (утром) + диетотерапия.

Результаты проводимой терапии

Динамика углеводного обмена исходно и через 3 мес после добавления к терапии эмпаглифлозина (рис. 1, таблица):

Динамика данных биоимпедансного анализа состава тела человека исходно и через 3 мес после добавления к терапии эмпаглифлозин показана на рис. 2.

Заключение

На фоне добавления к исходной терапии препарата эмпаглифлозин через 3 мес выявлена достоверная положительная динамика ГН, ППГ и HbA_{1c}, получены более выраженные важные негликемические эффекты в виде уменьшения депо висцерального жира, подкожной жировой клетчатки (по данным биоимпедансного анализа), улучшения показателей липидного профиля. Помимо этого отмечаются нормализация количества межклеточной жидкости и увеличение сухой мышечной массы.

Сравнительная таблица полученных данных в динамике

Антропометрические данные	Исходно	Через 3 мес от начала приема препарата эмпаглифлозин
Масса тела, кг	110	106
ИМТ, кг/м^2	33	32
ОТ, см	116	107
ОБ, см	114	113
Соотношение ОТ/ОБ (*n*=0,95 для мужчин)	1,02	0,95
Биохимический анализ крови	Исходно	Через 3 мес от начала приема препарата эмпаглифлозин
Общий холестерин (Норма – 3,6-6,22 ммоль/л)	4,35	4,65
Триглицериды (Норма – 0–1,7 ммоль/л)	2,03	0,87
ЛПНП (Норма – 2–4,1 ммоль/л)	2,43	2,69
ЛПНОП (Норма – 0,6–1,04 ммоль/л)	0,92	0,39
ЛПВП (Норма – 0,78–2,5 ммоль/л)	1,65	1,96
Индекс атерогенности (*n* до 3)	1,64	1,37
Креатинин (Норма – 20–123 мкмоль/л)	100	100
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73 см^2	66	66
Маркеры метаболического здоровья	Исходно	Через 3 мес от начала приема препарата эмпаглифлозин
Лептин (Норма – 2,05–5,63 нг/мл)	8,35	6,52
Аполипопротеин-В (Норма – 0,63–1,88 г/л)	0,78	0,86
СЖК (НЭЖКи) (Норма – 0,1–0,9 мг×экв×л)	0,24	0,36
Другие данные биоимпедансного анализатора состава тела человека	Исходно	Через 3 мес от начала приема препарата Эмпаглифлозин
Наличие отеков	Слабая отечность	Норма

За весь период приема препарата эпизоды гипогликемии не отмечались. Была скорректирована терапия, отменен короткий инсулин. Пациент отмечает значительное улучшение общего состояния. Он изменил образ жизни, придерживается рационального режима питания, увлекся плаваньем.

При самостоятельном измерении цифры АД не превышают 135/80 мм рт.ст. Гликемия при самоконтроле в пределах от 5,8 до 10,2 ммоль/л. Динамика массы тела при самоконтроле (-4 кг).

Конституциональная задержка пубертата у мальчиков: клинико-гормональная характеристика

Л.Б. Осипова

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Цель – изучить антропометрические показатели, гормональный статус и их взаимосвязь у мальчиков с конституциональной задержкой пубертата.

Материал и методы

В исследование были включены 47 мальчиков от 13,2 до 16,5 года (средний возраст – 14,5±0,6 года) с конституциональной задержкой полового развития. *Критерии включения:* отсутствие вторичных половых признаков или несоответствие стадии полового развития хронологическому возрасту, низкая базальная концентрация ЛГ, ФСГ, тестостерона, максимальный подъем ЛГ >9 ЕД/л на пробе с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона. Оценивали антропометрические показатели (SDS роста, ИМТ, SDS ИМТ), костный возраст по методу Грейлиха–Пайля (SDS костного возраста) и гормональные показатели (антимюллеров гормон, ингибин В, ЛГ, ФСГ, тестостерон общий, пролактин, кортизол, ДГЭА-с, ИФР-1, эстрадиол, инсулин).

Результаты

В зависимости от показателей роста пациенты были разделены на 3 группы.

1-ю группу составили 25,5% (12/47) мальчиков с конституциональной задержкой полового развития, имевшие патологическую задержку роста (*Me SDS* роста = -2,3*SD*). У 83,4% (10/12) из них индекс массы тела (ИМТ) был в пределах возрастной нормы (*Me SDS* ИМТ = -0,6*SD*), у 8,3% (1/12) дефицит массы тела (*SDS* ИМТ= -2,82*SD*) и у 8,3% (1/12) – ожирение (*SDS* ИМТ = +2,82*SD*). Патологическая задержка костного созревания выявлена у 75% (9/12) мальчиков (*Me SDS* костного возраста = -3,1*SD*).

2-ю группу составили 32% (15/47) мальчиков с конституциональной задержкой полового развития, имевшие низконормальные показатели роста (*Me SDS* роста= -1,6*SD*). По показателям индекса массы тела пациенты 2-й группы распредели-

лись следующим образом: 47% (7/15) пациентов имели нормальные показатели индекса массы тела (*Me SDS* ИМТ = -1,2*SD*), у 40% (6/15) был избыток массы тела или ожирение (*Me SDS* ИМТ = +2*SD*), у 13,3% (2/15) пациентов – дефицит массы тела (*Me SDS* ИМТ= -2,7*SD*). Патологическая задержка костного созревания выявлена у 46% (7/13) пациентов (*Me SDS* костного возраста = -1,8*SD*).

3-ю группу составили 42,6% (20/47) пациентов с конституциональной задержкой полового развития, имевшие нормальные показатели роста (*Me SDS* роста = -0,1*SD*). По показателям ИМТ пациенты 3-й группы распределились следующим образом: 70% (14/20) пациентов имели избыток массы тела и ожирение (*Me SDS* ИМТ = +1,9*SD*), 30% (6/20) пациентов имели нормальные показатели ИМТ (*Me SDS* ИМТ= -0,9*SD*), мальчиков с дефицитом массы тела не было. Патологическая задержка костного созревания установлена у 18,8% (3/16) пациентов (*Me SDS* костного возраста = –0,75*SD*).

Сравнение антропометрических показателей мальчиков с конституциональной задержкой полового развития показало, что избыточная масса тела и ожирение встречались достоверно чаще в группе мальчиков без нарушения роста (p=0,04) и при этом ИМТ (*Me SDS* ИМТ = +1,5*SD*) был достоверно больше, чем в группе мальчиков с низкими показателями роста (*Me SDS* ИМТ = -0,6*SD*, p=0,007).

Задержка костного созревания в группе пациентов с нормальным ростом встречалась несколько реже, чем в группе пациентов с патологической задержкой роста (p=0,07), при этом костный возраст (*Me SDS* костного возраста = -0,75*SD*) был достоверно больше, чем в группе пациентов с низкими показателями роста (*Me SDS* костного возраста = -3,1*SD*, p=0,001).

По результатам исследования гормонального профиля не выявлено различий между мальчиками 1-й группы с патологической задержкой роста и 3-й группы с нормальными показателями роста по содержанию следующих показателей: ингибин В (*Me* 169,9 vs 134,5 пг/мл, p=0,14), АМГ (*Me* 17,4 vs 22,1 пг/мл, p=0,19) , ЛГ (*Me* 1,7 vs 1,1 мЕд/мл), p=0,87) , ФСГ (*Me* 1,8 vs 2,7 МЕ/л, p=0,6), эстрадиол (*Me* 33 vs 36,7 пмоль/л, p=0,94), кортизол (*Me* 444 vs 323 нмоль/л, p>0,06), пролактин (*Me* 130,2 vs 123,5 мМЕ/л, p=0,97), ИФР-1 (234±97,4 vs 244±85,6 нг/мл, p=0,83], инсулин (*Me* 5,2 vs 7,8 мкЕд/мл, p>0,06). Однако у мальчиков с нормальными показателями роста содержание тестостерона было ниже (*Me* 1,2 vs 5,7 нмоль/л, p=0,01), а ДГЭА-с выше (6,1±2,5 vs 2,3±0,8 мкмоль/л, p=0,012), чем у мальчиков с задержкой роста.

Заключение

Конституциональная задержка полового развития у мальчиков гетерогенна по морфотипам пациентов и только в половине случаев сопровождается задержкой роста. У мальчиков с задержкой роста конституциональная задержка полового развития ассоциирована с дефицитом массы тела, задержкой костного возраста, в то время как у мальчиков с нормальными показателями роста – с избытком массы тела/ожирением, нормальными показателями костного возраста, более высоким содержанием ДГЭА-с и более низким содержанием тестостерона в сыворотке крови по сравнению с мальчиками с задержкой роста.

Место новых хемилюминесцентных методов оценки оксидативного стресса в комплексном обследовании пациентов с сахарным диабетом типа 2

М.А. Прудникова

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Цель исследования – оценить диагностические возможности определения антиоксидантной и прооксидантной активности плазмы крови пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД2) с помощью нового метода, основанного на регистрации кинетической хемилюминесценции.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 50 пациентов с СД2 на терапии ПССП (22 женщины, 28 мужчин, средний возраст – 60,08±7 года, средняя продолжительность диабета составила 5,4±3,6 года) и 20 здоровых добровольцев (средний возраст – 55,5±4 года). Было проведено комплексное обследование с определением маркеров оксидативного стресса (ТБКАП, антиоксидантная и прооксидантная активность плазмы крови), оценкой состояния периферических отделов нервной системы (шкалы TSS и NIS LL, электронейромиография нижних конечностей), липидного спектра плазмы крови, гликемии натощак, HbA_{1c} и мочевой кислоты.

Результаты

Прооксидантная активность белков плазмы у пациентов с СД2 была статистически значимо выше, чем у здоровых доноров (2,53 (2,1–3,71), против 1,36 (1,07–2,01) в условных единицах активности (p<0,001)). Показатели прооксидантной активности плазмы крови коррелировали с оценкой по шкале TSS r=0, 31 (p=0,03) и СРВ по *n. suralis* r=-0395 (p=0005). Антиоксидантная активность плазмы у пациентов с СД2 практически не отличалась от таковой у здоровых добровольцев.

Заключение

Прооксидантная активность плазмы крови у пациентов с СД2 статистически достоверно отличалась от данного показателя у здоровых доноров и коррелировала с симптомами диабетической невропатии. Предложенный метод предоставляет независимую от клинических и лабораторных данных информацию об окислительном стрессе у пациентов с СД2.

Узловой зоб у детей: морфологическая структура

О.С. Рогова

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Как известно, узловой зоб — это собирательное понятие, объединяющее очаговые поражения щитовидной железы с различными патоморфологическими изменениями. Это могут быть псевдоопухоли, доброкачественные опухоли (аденомы) или злокачественные опухоли (карциномы). Данные о морфологической структуре позволяют оптимизировать диагностические и терапевтические подходы у пациентов с узловым зобом.

Цель исследования – изучить морфологическую структуру узлов щитовидной железы у детей.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 73 пациентов (54 девочки, средний возраст 14,93±1,75 года, и 19 мальчиков, средний возраст 14,06±3,16 года), оперированных с 2003 по май 2015 г. по поводу узлового зоба. Все пациенты были обследованы по стандартной методике, включающей оценку анамнестических данных, пальпацию щитовидной железы, ультразвуковое исследование щитовидной железы, тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию, консультацию онколога, оценку функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы и сцинтиграфию. В послеоперационном периоде, проводилась окончательная верификация диагноза по результатам гистологического заключения. Гистологический тип узловой патологии определялся по классификации ВОЗ 2004 г.

Результаты

Из 73 обследованных детей одноузловой зоб имели 50 пациентов (36 девочек в возрасте 14,91±1,59 года и 14 мальчиков в возрасте 14,08±2,64 года), многоузловой зоб – 23 пациента (18 девочек в возрасте 14,97±2,07 года и 5 мальчиков в возрасте 14±4,73 года).

Среди пациентов с одноузловым зобом имели узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб 50% (25/50) пациентов. Среди них 72% (18/25) девочек (средний возраст 15,12±1,59 года) и 28% (7/25, p=0,086) мальчиков (средний возраст 13,42±3,26 года). Аденома диагностирована у 42% (21/50) пациентов, что в нашей выборке сопоставимо с частотой узлового коллоидного зоба (p=0,757). Среди них 81% (17/21) девочек (средний возраст 14,81±1,58 года) и 19% (4/21) мальчиков (средний возраст 14,08±1,98 года), т.е. достоверно чаще аденома щитовидной железы встречалась у девочек (p=0,036). Папиллярный рак щитовидной железы диагностирован у 8% (4/50) пациентов с одноузловым зобом (25% (1/4) – девочка в возрасте 12,76 года и 75% (3/4) мальчиков, средний возраст 15,62±1,58 года).

Среди пациентов с многоузловым зобом имели коллоидные узлы в разной степени пролиферации 52% (12/23) пациентов, из них 83% (10/12) девочек (средний возраст 14,33±2,2 года) и 17% (2/12, p=0,148) мальчиков (средний возраст 13,18±6,62 лет). Сочетание коллоидных узлов с фолликулярной аденомой диагностировано у 39% (9/23) пациентов с многоузловым зобом. Среди них 78% (7/9) девочек (средний возраст 15,58±1,76 года) и 22% (2/9, p=0,236) мальчиков (средний возраст 12,95±5,31 года). Сочетание активно пролиферирующих узлов с папиллярным раком щитовидной железы диагностировано у 4,5% (1/23) – девочка в возрасте 17 лет. Сочетание активно пролиферирующих коллоидных узлов с аденомой и папиллярным раком диагностировано у 4,5% (1/23) – мальчик в возрасте 17,7 года.

Заключение

Морфологическая структура как одноузлового, так и многоузлового зоба у детей гетерогенна. Структура представлена в том числе папиллярным раком щитовидной железы у пациентов не только с одноузловым, но и многоузловым зобом.

Нарушение формирования пола 45,X/46,XY: клинико-лабораторная характеристика пациентов

Е.С. Санникова

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Цель – изучить клинико-лабораторную характеристику пациентов с нарушением формирования пола (НФП) 45,X/46,XY.

Материал и методы

В исследование включены 248 пациентов с неправильным строением наружных половых органов, с рождения до 18 лет. Все пациенты были разделены на группы, согласно современной классификации нарушения формирования пола, в основу которой положен цитогенетический принцип. Сформирована группа из 21 пациента с мозаицизмом 45,X/46,XY, выявленным методом GTG у 85,8% (18/21), дополнительное обследование методом флюоресцентной *in situ*-гибридизации (FISH) с ДНК-зондами на хромосомы X и Y потребовалось 14,2% (3/21) пациентов. Всем детям проведена оценка строения наружных половых органов по шкале EMS (шкала оценки степени маскулинизации наружных половых органов, диапазон 0–12), ультразвуковое исследование мошонки и органов малого таза, определение антимюллерова гормона (АМГ, n=15), базального и стимулированного

хорионическим гонадотропином (ХГ) тестостерона (Т, *n*=12). Гормональное обследование проведено в нейтральный период (*n*=21), в мини-пубертат (*n*=8) и хронологический пубертатный период (*n*=4). Удалено 16 гонад у 11 пациентов с последующим гистологическим исследованием 7 гонад.

Результаты

Анализ структуры пациентов с НФП показал, что 48,4% (120/248) пациентов имеют кариотип 46,XY, 37,5% (93/248) – кариотип 46,XX и у 14,1% (35/248) пациентов выявлена патология половых хромосом (синдром Шерешевского–Тернера, синдром Клайнфельтера, химеризм, смешанная дисгенезия гонад, овотестикулярное НФП). Обследован 21 ребенок с мозаицизмом 45,X/46,XY, среди которых в мужском паспортном поле адаптировано 81% (17/21) пациентов, в женском поле – 19% (4/21).

Анализ возраста постановки диагноза показал, что у 61,8% (13/21) детей диагноз был установлен в возрасте до 1 мес; у 9,6% (2/21) – до года; у 23,8% (5/21) – до 2,5 года и одной девочке (4,8%, 1/21) в 13,5 года.

Анализ строения наружных половых органов показал, что 90,4% (19/21) пациентов имеют смешанное строение наружных половых органов, у одного пациента (4,8%, 1/21) строение по женскому типу, у одного (4,8%, 1/21) по мужскому типу (с односторонним крипторхизмом с непальпируемой гонадой).

Из 17 пациентов, адаптированных в мужском паспортном поле, медиана EMS составила 3 (1–11). У всех пациентов, адаптированных в женском поле, EMS составил 1.

Дериваты мюллерова протока были выявлены у 85,8% (18/21) пациентов. Удалено 16 гонад, в ходе операции визуально *streak* был описан у 37,5% (6/16), гонады различной степени дисгенезии – у 62,5% (10/16). Гистологическое исследование 7 гонад выявило строму яичникового типа с примордиальными фолликулами у одного пациента (14,2%, 1/7), *streak* – у 28,5% (2/7), гонады различной степени дисгенезии у 57,1% (4/7) исследуемых микропрепаратов. Таким образом, классические проявления смешанной дисгенезии гонад (сочетание *streak* и гонады) отмечены в 28,5% (2/7) случаев.

Анализ внегонадных проявлений мозаицизма показал, что патологическая задержка роста отмечена у 52,2% (11/21) детей, пороки развития почек – у 35% (7/20), врожденные пороки сердца – у 82% (9/11). Паховые грыжи при рождении с одной или с обеих сторон выявлены у 81% (17/21) пациентов.

При оценке гормональных показателей выявлена положительная корреляция между показателями базального Т в периоде мини-пубертата и строения наружных половых органов при оценке по EMS (*n*=8, p=0,01). Медиана АМГ составила 37,3 (0,17÷168,6 нг/мл), высоконормальное значение АМГ отмечено у 13,3% (2/15), низкие/низконормальные значения у 86,7% (13/15) пациентов. Недостаточный ответ Т на пробе с ХГ имели 25% (3/12) пациентов (ΔТ 1,37, 1,44, 1,87 нмоль/л), в то время как 75% (10/12) имели удовлетворительный ответ Т на пробе с ХГ (ΔТ 13,14±8,77 нмоль/л). Отмечена тенденция к большей частоте низкого АМГ по сравнению с частотой неудовлетворительного ответа Т на пробе с ХГ (*p*=0,17).

Заключение

Группа пациентов с НФП 45,X/46,XY гетерогенна по степени дисгенезии гонад, внутренних половых органов, строению наружных половых органов. В большинстве случаев пациенты имеют низкие показатели АМГ, который является более значимым маркером дисгенезии тестикулярной ткани по сравнению с ΔТ. Установлена положительная корреляция между уровнем базального Т в периоде мини-пубертата и степенью маскулинизации наружных половых органов.

Проявление эндокринной патологии в полости рта у детей

А.А. Ханиев

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Болезни эндокринной системы у детей привлекают внимание врачей разных специальностей, так как данная патология отличается длительностью течения и последующими нередко развивающимися осложнениями, ухудшающими качество жизни и прогноз состояния здоровья детей и подростков. Это объясняется прогрессирующим увеличением количества больных, угрозой ранней инвалидизации и снижением общей продолжительности жизни в связи с развитием тяжелых осложнений, отсутствием патогенетических методов лечения и профилактики. По данным ВОЗ, в мире зарегистрировано 215 млн человек, страдающих заболеваниями эндокринной системы. Большинство патологических изменений при эндокринных нарушениях имеют проявления в полости рта, которые в ряде случаев возникают раньше, чем клинические признаки основного заболевания, что заставляет больных вначале обращаться за помощью к врачу-стоматологу. Знание особенностей их проявления способствует обнаружению различных эндокринных заболеваний на ранних стадиях.

Цель исследования – изучить стоматологический статус детей с различными эндокринными заболеваниями.

Материал и методы

В Республиканском эндокринологическом центре г. Нальчика проведено стоматологическое обследование 70 детей (40 девочек и 30 мальчиков) в возрасте от 4 до 17 лет с различными эндокринными заболеваниями.

Оценивали следующие показатели: состояние слизистой оболочки (цвет, увлажненность, различные патологические процессы); гигиена полости рта; состояние прикуса. Всем больным проведен расчет КПУ; наличие ретинированных и дистопированных зубов; наличие некариозных поражений.

Результаты

Проведенное исследование выявило 100% распространенность кариеса зубов у всех обследованных детей с эндокринной патологией. КПУ у детей с сахарным диабетом составило 6,4; с эндемическим зобом – 4,3; гипоталамическим синдромом – 7,6; гипотиреозом – 4,8; синдромом гиперандрогенемии – 4,6; синдромом поликистозных яичников – 5,7; врожденным гипотиреозом – 3,8; с врожденной дисфункцией коры надпочечников – 3,6; аутоиммунным тиреоидитом – 5,6; детей с опережением костного возраста – 4,6; с несахарным диабетом – 4,3; с нанизмом неясного генеза – 6,1; с ожирением – 5,9; с вторичным гипогонадизмом – 4,2.

Нарушение прикуса при сахарном диабете наблюдалось у 13 детей; при гипоталамическом синдроме у 7 детей; при эндемическом зобе у 3 детей; при синдроме поликистозных яичников у 4 детей.

Различные патологические процессы (афты) на слизистой оболочке обнаружились в 28% случаев. Ретенция отдельных зубов встречалась в 24% случаев. Дистопия зубов наблюдалась в 18% случаев. Гипоплазия зубов обнаружилась в 14% случаев. Низкий уровень гигиены выявлен у 54% детей.

Заключение

Таким образом, полученные результаты показали высокую заболеваемость полости рта при эндокринных нарушениях, о чем свидетельствовала высокая распространенность кариеса (100%) и высокий индекс КПУ (от 3,6–7,6). Эндокринная патология часто сопровождается выраженными изменениями в полости рта: патологией прикуса, различными воспалительными процессами, задержкой прорезывания и дистопиями отдельных зубов, неудовлетворительным уровнем гигиены, что свидетельствует о высокой значимости врача-стоматолога в обнаружении различных эндокринных патологий у больных на ранних этапах.

Необходимо повысить мотивацию детей и их родителей в своевременном обращении к врачу-стоматологу в целях обнаружения заболеваний и предотвращения их осложнений.

Оптимизация диагностической тактики у пациентов с очаговой патологией щитовидной железы на основании систем TIRADS и TBSRTC

Е.А. Яновская

ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России

Цель – оценить влияние внедрения системы TIRADS на работу врачей первичного звена.

Материал и методы

Изучены результаты обследования 145 пациентов с очаговыми образованиями щитовидной железы различного морфологического строения. Всем пациентам было выполнено ультразвуковое (оценивались признаки узлов: форма, эхогенность, однородность структуры, наличие кальцинатов и жидкостных включений, границы, контуры, васкуляризация, ход сосудов, состояние зон регионарного лимфооттока) и цитологическое (изучался клеточный состав, наличие клеточных структур и патологических включений) исследование. Проведен анализ оценки ультразвуковых и цитологических признаков различными специалистами и трактовки их эндокринологами амбулаторного звена. Затем специалистам лучевой диагностики и морфологам было предложено оценить имеющиеся результаты исследований с учетом критериев TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) и TBSRTC (The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology).

Результаты

Исследование показало, что использование режима «серая шкала» (B-режим) для мотивации и формирования показаний для выполнения пункционной биопсии при узлах щитовидной железы имеет определенную сложность. Синхронность описания признаков специалистами лучевой диагностики составила 77%. Наибольшее число совпадений отмечено при доброкачественных образованиях (TIRADS 2–3). В основном расхождения отмечались у пациентов с небольшими размерами узлов и подозрением на наличие опухолей (TIRADS 4–5). Попытки эндокринологов проанализировать ультразвуковое изображение приводили к существенным временным затратам. Поэтому эндокринологи поликлиник при направлении на ТАПБ чаще использовали другие критерии – количественные: исходные размеры узла более 10 мм и растущие узлы, что с позиции морфологии абсолютно лишено смысла. Более сложным для анализа эндокринологами стали цитологические заключения. Синхронность описания признаков врачами-цитологами составила 89%. Дополнительные сложности вносило представление цитологами как чисто описательного заключения (без окончательной формулировки), так и, наоборот, сжатого (без описания ключевых признаков). Эндокринологи поликлиник отметили, что помимо существенных временных затрат на анализ, с одной стороны, описательное заключение зачастую не было конкретным, с другой – получение категоричного заключения лишало эндокринолога маневра, заставляя направлять на операцию пациентов, не будучи уверенными в ее необходимости. Таких образом, на всех этапах присутствовал существенный компонент субъективизма оценки разными специалистами, причем начальным, ключевым и окончательным пунктом диагностической цепочки были эндокринологи поликлиник, не имеющие значительного временного ресурса, для того чтобы вникнуть в проблему каждого конкретного больного.

Переход специалистов на оценку с помощью систем TIRADS и TBSRTC создал для эндокринологов оптимальные условия для работы. Широкая вариативность ультразвукового изображения и цитологической картины, понятная специалистам лучевой диагностики и морфологам, требовала от эндокринологов широчайшей эрудиции. Использование систем TIRADS и TBSRTC существенно сэкономило время эндокринологов. При этом зачастую имелась возможность самостоятельной трактовки и выбора метода лечения, исходя из опыта эндокринологов.

Вывод

Использование систем TIRADS и TBSRTC положительно влияет на работу эндокринологов поликлиник, исключая, с одной стороны, вольность трактовок методов лучевой и морфологической диагностики, а с другой – четко регламентирует варианты лечебной тактики, основанные на международном опыте.

Клинический случай: уменьшение потребности в сахароснижающей терапии на фоне применения ингибиторов SGLT-2 при сахарном диабете типа 2

С.Е. Исаева, Е.В. Доскина

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

В данном клиническом случае описано назначение нового класса ингибиторов SGLT-2 пациенту с СД типа 2, диабетической периферической полиневропатией дистального типа, сенсомоторной формы; диабетической акроангиопатией и стенозирующим атеросклерозом правой и левой передней большеберцовой артерии, задней большеберцовой артерии. Высокая эффективность вкупе с низким риском гипогликемических состояний и удобным способом приема препарата способствуют уменьшению доз препаратов инсулина и секретагогов инсулина, значительно повышая приверженность пациента лечению и позволяя достигнуть лучшей компенсации углеводного обмена.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, ингибиторы SGLT-2, инсулин

SGLT-2 Inhibitors: a new mechanism for glycemic control in case of T2DM. Clinical case

S.E. Isaeva, E.V. Doskina

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

This clinical case report describes clinical use of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus, distal sensorimotor diabetic peripheral polyneuropathy; diabetic macroangiopathy and obliterating atherosclerosis of right anterior tibial artery, left posterior tibial artery and and left anterior tibial artery. High efficiency combined with a low risk of hypoglycaemia and convenient route of drug administration may reduce insulin administration and insulin secretagogue levels, significantly improving patient adherence to treatment and offers the possibility of better carbohydrate metabolism compensation.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, SGLT2 inhibitors, insulin

По данным ВОЗ, в 2014 г. уровень заболеваемости сахарным диабетом (СД) составил 8,5% среди населения в возрасте 18 лет и старше, из них более 90% приходится на СД типа 2, отличительной особенностью которого является постоянно прогрессирующее течение, характеризующееся потребностью в усилении сахароснижающей терапии вплоть до назначения препаратов инсулина. Последнее зачастую резко снижает приверженность пациента к лечению, что негативно сказывается на компенсации заболевания. Однако за последние 4 года на фармакологическом рынке появилась новая группа препаратов – ингибиторы SGLT-2. Эти препараты отличаются инсулиннезависимым механизмом действия, заключающимся в селективном ингибировании белка SGLT-2,что ведет к снижению реабсорбции глюкозы в почечных канальцах и усиленному ее выведению с мочой. Помимо этого, данная группа препаратов обладает низким риском возникновения гипогликемических состояний и способствует снижению массы тела, что также крайне важно для пациентов с СД типа 2.

Клинический случай

Пациент В., 1955 г.р., поступил в отделение эндокринологии № 2 НУЗ НКЦ ОАО «РЖД» с жалобами на сухость во рту, нестабильность показателей гликемии с повышением до 12 ммоль/л натощак, судороги икроножных мышц в ночные часы, одышку при умеренной физической нагрузке.

СД типа 2 верифицирован в 2010 г., гликемия в дебюте заболевания – 7,5 ммоль/л, в качестве стартовой терапии получал Манинил (дозу назвать затрудняется).

В 2014 г. в связи с декомпенсацией углеводного обмена (гликемия натощак до 11 ммоль/л) был госпитализирован в эндокринологическое отделение № 2 НКЦ ОАО «РЖД», где была рекомендована следующая терапия: вилдаглиптин (Галвус) 50 мг утром и 50 мг вечером, глимепирид (Амарил, Глемаз) 4 мг 1 таблетки утром. За время госпитализации у пациента была выявлена безболевая ишемия миокарда. При дальнейшем обследовании обнаружена гиперлипидемия 2А, назначена гиполипидемическая терапия аторвастатином 20 мг вечером; по данным УЗДГ артерий нижних конечностей выявлены атеросклеротические бляшки, стенозирующие просвет до 60%. По данным коронарографии от 2014 г. выявлено многососудистое поражение коронарных артерий с выраженными стенозами (ПКА: в с/3 стеноз 99%; на границе с/3 и д/3 сужение 90%; в д/3 стеноз 99%). 06.05.2014 выполнено аортокоронарное шунтирование (АКШ) передней нисходящей артерии, правой коронарной артерии с эндартериэктомией в условиях искусственного кровообращения.

Терапия на момент настоящей госпитализации: Инсуман Базал 12 ЕД подкожно в 22:00; Амарил 3 мг перед завтраком + 3 мг перед ужином; Галвус 50 мг 2 раза в день; Глюкофаж 1000 мг 2 раза в день.

Кардиологическая терапия на момент госпитализации: Сотагексал 40 мг 2 раза в день; Престариум А 5 мг $^1/_2$ таблетки утром; Липримар 20 мг вечером; Диувер 5 мг утром; Кардиомагнил 75 мг вечером; Омез 20 мг на ночь. За время госпитализации коррекция кардиологической терапии не проводилась.

По результатам лабораторных исследований обратили на себя внимание следующие показатели: HbA_{1c} – 8% при целевом уровне до 7,5%, что свидетельствует о неудовлетворительном гликемическом контроле на фоне сильной сахароснижающей терапии. При определении уровня С-пептида выявлены низконормальные значения (526 пмоль/л при норме от 298 до 2350). При оценке почечной функции в биохимическом анализе мочи на МАУ – 10 мг/л, СКФ по формуле MDRD = 74 мл/мин/1,73 м^2, что говорит о полностью сохранной функции почек.

Для оценки состояния углеводного обмена на фоне изначальной терапии пациенту выполнен полный гликемический профиль, получены следующие результаты: 08:30 – 8,2 ммоль/л; 11:00 – 14,2 ммоль/л; 13:00 – 9,5 ммоль/л; 15:00 – 8,0 ммоль/л; 18:00 – 8,6 ммоль/л; 20:00 – 11,1 ммоль/л; 22:00 – 8,3 ммоль/л.

Таким образом, у пациента с СД типа 2 и отягощенным кардиологическим анамнезом имеется выраженная декомпенсация углеводного обмена, проявляющаяся как гипергликемией, так и большим диапазоном значений гликемии в течение суток, что служит потенциальным риском неблагоприятных коронарных событий. Помимо этого, отмечено относительное снижение собственной инсулинсекритирующей функции поджелудочной железы, что на фоне приема максимальных доз секретагогов предполагает переход на интенсифицированную инсулинотерапию для данного пациента. Однако при расспросе пациент категорически отказался от перспективы увеличения числа инъекций инсулина в сутки, в связи с чем нами была выбрана иная тактика. Учитывая сохранную функцию почек, мы решили назначить пациенту препарат группы SGLT-2 Форсига в дозе 10 мг утром при полной отмене Амарила. Помимо этого, учитывая выраженное атеросклеротическое поражение сосудов, была уменьшена доза Глюкофажа до 850 мг 2 раза в день. Также для улучшения гликемического контроля и уменьшения вариабельности гликемии в течение суток Инсуман Базал заменен на Тресиба 16 ЕД в 22:00

При повторном исследовании гликемии на фоне коррекции терапии получен следующий профиль: 08:30 – 6,6 ммоль/л; 11:00 – 11,3 ммоль/л; 13:00 – 6,6 ммоль/л; 15:00 – 8,5 ммоль/л; 18:00 – 7,1 ммоль/л; 20:00 – 12,8 ммоль/л; 22:00 – 9,2 ммоль/л.

С пациентом была проведена беседа о необходимости соблюдения диетических рекомендаций, к терапии добавлен Диабетон МВ 30 мг утром. На фоне повторной коррекции терапии получены целевые значения гликемии: 08:30 – 6,4 ммоль/л; 11:00 – 9,1 ммоль/л; 13:00 – 6,6 ммоль/л; 15:00 – 8,5 ммоль/л; 18:00 – 7,0 ммоль/л; 20:00 – 8,7 ммоль/л; 22:00 – 7,0 ммоль/л.

Диагноз при выписке: СД типа 2. Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,5%.

Осложнения: диабетическая периферическая полиневропатия дистального типа, сенсомоторной формы. Диабетическая макроангиопатия: ИБС: стенокардия напряжения ФК 3. Состояние после АКШ передней нисходящей артерии, правой коронарной артерии с эндартериэктомией в условиях искусственного кровообращений от 06.05.2014. Состояние после каротидной эндартерэктомии слева от 21.04.2014. Пластика левой брахиоцефальной артерии от 21.04.2014. НК I ФК. Стенозирующий атеросклероз правой и левой передней большеберцовой артерии, левой задней большеберцовой артерии.

Рекомендованное лечение: инсулин деглюдек (Тресиба) 16 ЕД в 22:00, Форсига 10 мг утром; Глюкофаж 850 мг 2 раза в день, Диабетон МВ 30 мг утром.

Вывод: появление препаратов класса ингибиторов SGLT-2 значительно расширило возможности врачей для подбора гибкой и эффективной сахароснижающей терапии. Обладая высокой эффективностью вкупе с низким риском гипогликемических состояний и удобным способом приема, они способствуют уменьшению доз препаратов инсулина и секретагогов инсулина, что значительно повышает приверженность пациента лечению и позволяет достигнуть лучшей компенсации углеводного обмена.

Сведения об авторах

Исаева Светлана Евгеньевна – ординатор кафедры эндокринологии терапевтического факультета ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва
E-mail: isa777777@mail.ru

Доскина Елена Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Клинический случай: остеопороз на фоне тяжелого тиреотоксикоза в условиях менопаузы

А.В. Колгин, Е.В. Доскина

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Тяжелая форма остеопороза, представленная в данном клиническом случае, связана с тяжелым тиреотоксикозом и неприверженностью пациентки к терапии с тиреостатиками, а также с возникшими симптомами менопаузы. Учитывая резкое развитие тиреотоксикоза и его последствий, это еще раз доказывает, насколько важно мотивировать пациентов следовать схеме лечения и своевременно предупреждать осложнения.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, остеопороз, постоперационный гипертиреоз, постоперационный гипопаратиреоз, вторичный остеопороз, менопауза

Osteoporosis in the presence of severe thyrotoxicosis in menopausal conditions. Clinical case

A.V. Kolgin, E.V. Doskina
Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

This clinical case represents severe osteoporosis occurred severe thyriotoxicosis in menopausal conditions and no stick to the treatment. Clinical case demonstrates how important could be treatment for patients and how important to give reasons for right treatment.

Keywords: thyrotoxicosis, osteoporosis, postsurgical hypothyroidism, postsurgical hypoparathyroidism, secondary osteoporosis, menopause

Тиреотоксикоз – синдром, характеризуемый гипертиреозом и вызывающий изменения во всех органах и системах организма. В том числе он приводит к катоболическому синдрому, ведущему к разрушению костной ткани, и поэтому является одной из причин развития вторичного остеопороза.

Гипертиреоз – причина гиперметаболизма в костной ткани за счет увеличения количества остеокластов, что сопровождается общим усилением костной резорбции и разрушением костного коллагена, гиперкальциемией, снижением паратиреоидного гормона, активной формы витамина D ($1,25(OH)_2D_3$) и снижением всасывания кальция в кишечнике.

Помимо этого, на фоне гипертиреоза усиливается функция остеобластов. Однако активизация процессов костеобразования не способна компенсировать резко повысившейся резорбции. На фоне этого масса костной ткани, а также ее плотность уменьшаются. Причем чаще страдают кости кортикального строения, нежели трабекулярного.

В исследовании, проводившемся на 5 группах самцов крыс, одной из которых длительно (30 дней) вводился левотироксин, а также была проведена орхиэктомия, были показаны более выраженные остеопоретические изменения в структуре костной ткани тел позвонков всех отделов позвоночника по сравнению с группами животных только с орхиэктомией или введением левотироксина. Также во всех группах с введением левотироксина отмечались нарушение организации трабекулярной сети, истончение костных трабекул, микропереломы и микротрещины в губчатой костной ткани тел позвонков. В группе самцов-крыс без орхиэктомии при длительном введении левотироксина было отмечено снижение уровня тестостерона, что указывает на негативное влияние гормонов щитовидной железы на стероидогенез.

В свою очередь гипогонадизм (возрастной андрогенный дефицит и постменопауза) у человека также является фактором риска развития остеопороза, что в сочетании с тиреотоксикозом ухудшает прогноз остеопороза.

Клинический случай

Пациентка Г., 1957 г.р., поступила в эндокринологическое отделение Московского клинического научного центра, предъявляя жалобы на затруднение глотания, одышку при небольших физических нагрузках, затруднение вдоха, тугоподвижность

История развития заболевания

Время	Жалобы, изменения	Исследования	Терапия
1998	Сердцебиение, дискомфорт в сердце, деформация шеи	На УЗИ ↑ЩЖ биохимия: тиреотоксикоз	Мерказолил, дозировку не помнит, принимала 3 мес
В последующие 10 лет	Отеки лица и нижних конечностей	Обследовалась нерегулярно	Мерказолил принимала нерегулярно, с перерывами
Январь 2010 г.	Боль в спине, невозможность разогнутся, передвигается с помощью трости	Са общ. 2,34 ммоль/л Р 1,36 ммоль/л (0,74–1,52) ПТГ 71,5 пг/мл (12–65) Остеокальцин 15,8 нг/мл (2,0–22) Кальцитонин 2,25 нг/мл (5,0–11,5)	Миакальцик, Кальций Сандоз
Апрель 2011 г.	Боли в костях, деформация грудной клетки	ТТГ 0,001 мМЕ/л Св. T_4 42,5 пмоль/л Св. T_3 46,8 пмоль/л АТ ТГ 4000 МЕ/мл УЗИ V = 179 мл, фокальные изменения в левой доле ЩЖ. Ca^{2+} 0,97 ммоль/л Са общ. 2,16 ммоль/л Денситометрия: лучевая кость – 7,7SD; бедренная кость – 4,5SD; позвоночник L_2–L_4 – 5,7SD	Тирозол 5 мг по 2 таблетки 3 раза в день, Атенолол 25 мг по 1 таблетке 2 раза в день, Кальций Сандоз 500 мг по 1 таблетке утром и вечером, Альфа-$Д_3$-Тева 0,25 мкг 1 капсула 4 раза в день
23.05.2011	Св. T_3 1,5 пмоль/л, св. T_4 <5,1 пмоль/л		Тирозол увеличили до 40 мг/сут
22.06.2011	Св. T_3 2,1 пмоль/л, св. T_4 <5,1 пмоль/л		Тирозол 10 мг/сут
30.06.2011	Экстрафасциальная тиреоидэктомия. Состояние после операции: слабость, заторможенность, судороги в ногах, сухая кожа, выпадение волос клоками, выпадение зубов, снижение толерантности к холоду, ухудшение памяти, снижение концентрации внимания, появились афония, дисфагия		Эутирокс 75 мкг, Альфа-$Д_3$-Тева 1 мкг вечером, карбонат кальция 500 мг/сут

Рис. 1. Внешний вид пациентки

и скованность в грудном отделе, деформацию грудной клетки, невозможность разогнуться, выпадение волос, сухую кожу, судороги, резкую слабость, ощущение тяжести в конечностях и теле.

Считает себя больной с 1998 г. (см. таблицу). Сначала появились жалобы на сердцебиение, дискомфорт в области сердца. Стала отмечать увеличение и деформацию шеи. При обследовании было диагностировано увеличение щитовидной железы, согласно данным гормонального анализа крови – гипертиреоз. Назначена терапия мерказолилом. Принимала препарат в течение 3 мес, состояние не изменилось. В дальнейшем стала отмечать отеки лица и конечностей, в результате чего самостоятельно прекратила тиреостатическую терапию. В течение 10 лет обследовалась нерегулярно, периодически возобновляя терапию тиреостатиками.

С 2010 г. отмечает выраженные боли в спине, невозможность разогнуться. Проводила курсы лечения миакальцикомом, в непрерывном режиме принимает Кальций Сандоз. Однако, несмотря на лечение, сохраняются боли в костях, деформируется грудная клетка. По данным анализа крови (в 2010 г.): кальций 2,34 ммоль/л (2,1–2,55), фосфор 1,36 ммоль/л (0,74–1,52); ПТГ 71,5 пг/мл (12–65), остеокальцин 15,8 нг/мл (2,0–22), кальцитонин 2,25 пг/мл (5,0–11,5). В биохимическом анализе крови (2011): кальций ионизированный 0,97 ммоль/л (1,03–1,29), кальций общий 2,16 ммоль/л. По данным денситометрии (в 2011 г.): выраженный остеопороз (в лучевой кости – 7,7SD, в проксимальном отделе бедренной кости – 4,5SD, в поясничном отделе позвоночника L_2–L_4 – 5,7SD). В настоящий момент принимает: Альфа-$Д_3$-Тева 1 мкг вечером, кальций карбонат 500 мг/сут.

В середине 2011 г. консультирована в ЭНЦ, назначена терапия тирозолом 5 мг по 2 таблетки 3 раза в день, атенолол 25 мг по 1 таблетке 2 раза в день. Затем доза тирозола была увеличена до 40 мг/сут, на фоне которой уровень гормонов составил: св. T_3 – 1,5 пмоль/л, св. T_4 – 5,1 пмоль/л. В том же году в ЭНЦ пациентке провели экстафасциальную тиреоидэктомию. Состояние после операции: слабость, заторможенность, судороги в ногах, сухая кожа, волосы выпадали клоками, выпадали зубы, снизилась толерантность к холоду, отмечались ухудшение памяти, снижение концентрации внимания, появились афония, дисфагия.

Вследствие вышеперечисленного был назначен эутирокс 75 мкг. Достигнута медикаментозная компенсация.

На осмотре, проведенном в 2013 г. (рис. 1), обращает на себя внимание выраженный остеопороз (денситометрия: левая бедренная кость Т-критерий –3,4; позвоночный столб L_4 Т-критерий –4,2; менопауза в 45 лет; тяжелый тиреотоксикоз длительного течения), осложненный множественными компрессионными переломами. В настоящий момент рост составляет 146 см, масса тела 55 кг, ИМТ 24,77 кг/м^2 (в 2010 г. рост пациентки составлял 160 см, масса тела была 59 кг). У пациентки имеются выраженная деформация грудной клетки, кифосколиоз, обе половины грудной клетки симметрично участвуют в акте дыхания. Была проведена рентгенография грудного отдела позвоночника (рис. 2): на снимке обнаружен позвонок клиновидной формы, в связи с чем можно судить о значительном снижении минеральной плотности костной ткани. Мышцы при пальпации мягкие, тонус снижен. Также обращает на себя внимание сухость кожных покровов, сниженный тургор, волосы сухие, тонкие, ломкие.

В результате долгого течения тиреотоксикоза у пациентки выявляются признаки тиреотоксического сердца: на аускультации тоны сердца громкие, аритмичные, отмечаются экстрасистолии, расщепление I тона на верхушке. Границы относительной

тупости в пределах нормы. ЧСС 78 в минуту, PS 64 в минуту, АД 130/75 мм рт.ст. (привычное АД 110/80 мм рт.ст.), судороги при натяжении манжеты не наблюдалось.

Были проведены функциональные исследования сердца. На ЭКГ выявлены фибрилляция предсердий, единичные и парные желудочковые экстрасистолы. На ЭхоКГ выявлены умеренная дилатация полости левого предсердия и правых отделов сердца, гипертрофия миокарда левого желудочка, митральная регургитация I ст., трикуспидальная регургитация II ст., диастолическая дисфункция левого желудочка. В связи с выявленными изменениями была назначена коагулограмма: АЧТВ – 33 с, МНО – 1,0, ТВ – 17 с, фибриноген плазмы – 3,8 г/л.

С учетом терапии, получаемой пациенткой до поступления, был назначен ряд лабораторных исследований, которые показали: кальций – 2,23 ммоль/л (2,20–2,65), фосфор – 1,44 ммоль/л (0,81–1,45), св. T_4 – 17,56, ТТГ – 1,84.

Диагноз при выписке: послеоперационный первичный гипотиреоз, послеоперационный первичный гипопаратиреоз (экстрафасциальная тиреоидэктомия в 2011 г.), парез левой половины гортани, парез пищевода, дисфония, дисфагия. Тиреотоксическое сердце: трикуспидальная недостаточность II ст., митральная недостаточность I ст. ИБС: постоянная форма фибрилляции предсердий, желудочковая экстрасистолия. НК IIb. Системный вторичный остеопороз смешанного генеза (постменопауза), тяжелая форма, осложненный множественными компрессионными переломами тел позвонков.

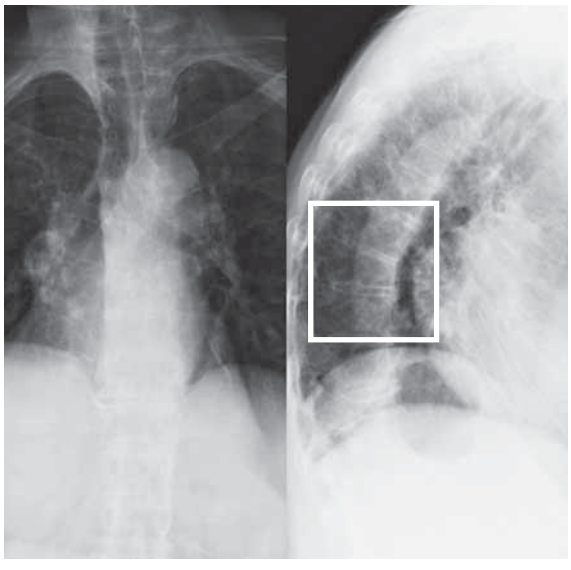


Рис. 2. Рентгенография грудных позвонков (13.12.2013): кифоз грудного отдела позвоночника. Хондроз. Тела всех позвонков порозны. Снижение высоты Th 5, 6, 8, 10 позвонков. Заключение: горизонтальная спондилопатия

Рекомендации по выписке: у данной пациентки отмечены нормальные уровни ТТГ и общего кальция, поэтому не были проведены изменения в терапии с левотироксином, кальция карбоната, препарата витамина D под контролем ТТГ и общего кальция. Для улучшения костного метаболизма был назначен препарат группы бисфосфонатов Ибандронат 3 мг/3 мл в/в капельно 1 раз в 3 мес длительно. В условиях МКНЦ не было возможности полноценно оценить костный метаболизм, поэтому для пациентки были рекомендованы анализы на определение ДПИД, фосфор и кальций в суточной моче, общего кальция, ионизированного кальция, общего фосфора, остеокальцин, β-cross laps, остеоденситометрия 1 раз в год.

Вывод: тяжелая форма остеопороза, представленная в данном клиническом случае, связана с тяжелым тиреотоксикозом и неприверженностью пациентки к терапии с тиреостатиками на начальном этапе развития своего заболевания, усугубившемся затем в условиях менопаузы. Учитывая резкое развитие тиреотоксикоза и его последствий, это еще раз доказывает, насколько важно изначально мотивировать пациентов следовать схеме лечения для своевременного предупреждения осложнений.

Сведения об авторах

Колгин Алексей Викторович – ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва
E-mail: GrafKolgin@mail.ru
Доскина Елена Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Литература

• Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М., 2010.
• Аметов А.С., Доскина Е.В. Заболевания эндокринной системы и остеопороз // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12, № 17. С. 1022–1027.
• Гопкалова И.В., Дедух Н.В., Ашукина Н.А., Бенгус Л.М. Морфология костной ткани тел позвонков у самцов крыс после орхиэктомии и введение L-тироксина // Проблемы эндокринной патологии. 2009. № 4. С. 94–102.
• Поворознюк В.В., Гопкалова И.В. Особенности минеральной плотности костной ткани при моделировании разных вариантов вторичного остеопороза у самцов репродуктивного возраста // Проблемы эндокринной патологии. 2010. № 3. С. 75–81.
• Москалец А.И., Бондарук О.С., Щербина О.В. Маркеры костного метаболизма и их роль в клинической практике // Лабороторная диагностика. 2012. № 1 (59). С. 67–72.
• Baran D.T., Braverman L.E. Thyroid hormones and bone mass (editorial) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. Vol. 72, N 6. P. 1182–1183.
• Painter S.E., Kleerekoper M., Camacho P.M. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. Endocr. Pract 2006. Vol. 12, N 4. C. 436–445.
• Davidson M.R. Pharmacotherapeutics for osteoporosis prevention and treatment. J. Midwifery Womens Health. 2003. Vol. 48, N 1. P. 39–52.
• Щварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. М., 2002.
• Heaney R.P., Weaver C.M. Calcium and vitamin D // Endocrin. Metab. Clin. NA. 2003. Vol. 32, N 1. P. 181–194.
• Williams G.R. Actions of thyroid hormones in bone. Endokrynol. Pol. 2009. Vol. 60, N 5. P. 380–388.

• Bauer D.C., Ettinger B., Nevitt M.C., Stone K.L. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone // Ann. Intern Med. 2001. Vol. 134, N 7. P. 561–568.

• Heemstra K.A., Hamdy N.A., Romijn J.A., Smit J.W. The effects of thyrotropin suppressive therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma // Thyroid. 2006. Vol. 16, N 6. P. 583–591.

• Bilezikian J.P., Silverberg S.J. Clinical spectrum of primary treatment hyperparathyroidism // Reviews in endocrine and metab disorders.2000. Vol. 1, N 4. P. 237–245.

• Rubin M.R., Bilezikian J.P., McMahon D.J., et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93, N 9. 3462–3470.

Устранение глюкозо- и липотоксичности у молодых пациентов с сахарным диабетом типа 2 и висцеральным ожирением при использовании инновационной сахароснижающей терапии

В.М. Литвиненко[1], Л.Л. Камынина[2]

[1] Многопрофильный медицинский центр «123», Сочи
[2] ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Представлены клинические случаи использования в реальной клинической практике двойной комбинации с метформином инновационных сахароснижающих препаратов (инкретиномиметика лираглутида и ингибитора SGLT2 дапаглифлозина) у молодых пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД2), страдающих висцеральным ожирением. Продемонстрировано снижение степени выраженности глюкозо- и липотоксичности у комплайентных пациентов при условии адекватной физической нагрузки и следования правилам рационального питания. Наряду с улучшением качества гликемического контроля отмечена тенденция к достижению нормального физиологического баланса между адипокинами.

Ключевые слова: глюкозотоксичность, липотоксичность, сахарный диабет типа 2, висцеральное ожирение, метформин, инкретиномиметик лираглутида, дапаглифлозин

The elimination of glucose- and lipotoxicity at the young patients with the type 2 diabetes mellitus and the visceral obesity by the using of the innovational glucose rescue therapy

V.M. Litvinenko[1], L.L. Kamynina[2]

[1] Medical Center “123”, Sochi
[2] Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

There are presented the clinical cases of the use at real clinical practice the double combination “metformin + innovational drugs (incretinmimetic liraglutide or inhibitor SGLT2 dapagliflozin)” at the young patients with type 2 diabetes mellitus and visceral obesity. We observed the decressing glucose- and lipotoxicity at the compliant patients, if adequate physical activity and rational foods took place. The improvement of the glycemic quality was associated with the tendency to achievement of the normal physiological balance between the adipokines.

Keywords: glucose toxicity, lipotoxicity, diabetes mellitus type 2, visceral adiposopathy, metformin, liraglutide inkretinomimetik, dapagliflozin

В настоящее время, несмотря на предоставленный эндокринологу широкий выбор сахароснижающих препаратов, достижение целевых значений гликемического и внегликемического контроля отмечается не у всех пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД2). При этом в качестве основного метаболически неблагоприятного фактора рассматривается часто отмечаемое развитие СД2 на фоне висцерального ожирения, что предполагает сочетанное нарушение углеводного и липидного обмена. В условиях высокой гипергликемии активируются патофизиологические метаболические сигнальные шунты и развивается оксидативный стресс. Наличие висцерального ожирения является отягощающим фактором, так как в этом случае отмечается сочетание глюкозо- и липотоксичности.

Представляет несомненный интерес изучение динамики гликемических и внегликемических параметров у пациентов с СД2 и висцеральным ожирением при использовании инкретиновой терапии инкретиномиметиком лираглутидом или ингибитора SGLT2 дапаглифлозина в комбинации с препаратом первой линии сахароснижающей терапии метформином в отношении снижения интенсивности глюкозо- и липотоксичности.

Интенсификация сахароснижающей терапии при морбидном ожирении

Пациент К., 38 лет, чиновник, имеет отягощенный семейный анамнез по СД2 по материнской линии. Рожден в срок. У матери был диагностирован гестационный сахарный диабет, трансформировавшийся впоследствии в СД2. Масса тела при

рождении – 6950 г. Быстрый набор массы тела отмечает с рождения. В 6 мес масса тела достигла 19 кг. В возрасте с 12 до 33 лет профессионально занимался спортом (армреслинг, сумо), что предопределило дальнейший набор массы тела на фоне гиперкалорийного питания и умеренных доз алкогольных напитков (саке, пиво).

В возрасте 33 лет был диагностирован СД2 и рекомендован прием двойной сахароснижающей терапии «метформин + препарат сульфонилмочевины», продолжавшийся в течение 5 лет стартовой – в виде комбинации гликлазида и метформина, сменившейся фиксированной комбинацией Глибомет 0,5/0,025 2 таблетки 2 раза в день. На фоне приема последней фиксированной комбинации пациент отметил быстрый набор массы тела. По окончании спортивной карьеры в возрасте 33 лет отмечает дальнейший набор массы тела (+100 кг в течение 5 лет).

Сопутствующая терапия по поводу артериальной гипертензии I степени: периндоприл 5 мг 1 раз в сутки ежедневно.

Данные объективного обследования. Рост – 197 см, масса тела – 310 кг, ИМТ 81,5 кг/м^2. Окружность талии – 177 см. Отношение к окружности бедер (ОТ/ОБ) – 2,1. Отношение окружности шеи к окружности голени (ОШ/ОГ) – 1,05. Объем висцерального жира – 52%. Аускультативно: дыхание в легких везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца – приглушены, ритм правильный. АД –135/85 мм рт.ст. ЧСС – 85 в минуту. ЧД – 16 в минуту.

Результаты лабораторного исследования: HbA_{1c} – 8,1%, гликемия натощак (ГН) – 8,8 ммоль/л, постпрандиальная гликемия (ППГ) – 12,7 ммоль/л. Иммунореактивный инсулин (ИРИ) натощак – 28,8 мкЕд/мл, HOMA-IR – 11,2%, HOMA-β – 109%. Креатинин – 96 мкмоль/л, CKD-EPI – 120, MDRD – 134 мл/мин/1,73м^2.

Отмечались нецелевые параметры липидограммы [индекс атерогенности (ИА) – 11,0]. Лептин – 102,3 нг/мл, адипонектин – 0,7 мкг/мл.

Диагноз: СД2 (целевой уровень HbA_{1c} <7%). Ожирение III степени (ИМТ – 81,5 кг/м^2). Дислипидемия IIb. Артериальная гипертензия I степени, риск 3. ХБП С1А1.

Назначена интенсифицированная сахароснижающая терапия: инкретиномиметик лираглутид 1,8 мг/сут подкожно [с титрацией по схеме 0,6 (10 дней), 1,2 (20 дней), далее – 1,8] перед завтраком на фоне приема пролонгированной формы метформина ГлюкофажЛонг 2000 мг однократно на ночь.

Рекомендованы диета с устранением легкоусвояемых углеводов и животных жиров и адекватная физическая нагрузка (плавание, ходьба 5 км в день в продолжительном неинтенсивном регулярном режиме). Старт инкретиновой терапии в первые 10–12 дней сопровождался транзиторными нежелательными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта (слабость, незначительно выраженная тошнота, отсутствие аппетита).

Через 3 мес терапии у пациента были отмечены близкие к целевым значениям гликемические и внегликемические параметры. Положительная динамика продолжилась и в последующем (табл. 1).

Таблица 1. Динамика гликемических и внегликемических параметров у пациента К. с сахарным диабетом и висцеральным ожирением на фоне терапии «метформин + лираглутид»

Параметр	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
Масса тела, кг	310 кг	278 кг	252 кг
ИМТ, кг/м^2	81,5	71,6	64.9
ОТ, см	177	159	141
ОТ/ОБ	2,1	1,9	1,76
ОШ/ОГ	1,3	1,2	1,07
Гликемия натощак, ммоль/л	8,8	6,1	5,6
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	12,7	9,2	8,1
HbA_{1c}, %	8,1	6,9	6,1
Адипонектин натощак, мкг/мл	0,7	3,2	7,1
Лептин натощак, нг/мл	102,3	64	21,3
Иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл	28,8	19,6	16,4
HOMA-IR	11,2	5,31	4,08
HOMA-β, %	109	151	156
Общий холестерин, ммоль/л	7,2	5,9	5,2
Триглицериды, ммоль/л	3,1	1,9	1,82
ЛПНП, ммоль/л	5,0	3,8	3,7
ЛПВП, ммоль/л	0,6	1,4	1,51
ИА	11,0	3,2	2,4
АД, мм рт.ст.	135/85	130/80	120/80
ЧСС в минуту	72	74	74
Висцеральный жир, Ед	52	43	29

Пациент выразил большую удовлетворенность схемой терапии «метформин + инкретиномиметик» по сравнению с исходным использованием терапии «метформин + препарат сульфонилмочевины», несмотря на необходимость подкожного введения инкретиномиметика. К основным преимуществам инкретиновой терапии инкретиномиметиком лираглутидом. У данного пациента следует отметить снижение массы тела, отсутствие эпизодов гипогликемий, возможность вести активный образ жизни и адекватно выполнять профессиональные обязанности, что свидетельствует об улучшении качества жизни пациента.

Стартовая терапия при впервые выявленном сахарном диабете типа 2

Пациенту Б., 38 лет, бизнесмену, с впервые выявленным сахарным диабетом, развившимся на фоне висцерального ожирения и характеризовавшимся плохим качеством гликемического контроля (HbA_{1c} – 8,1%) была назначена стартовая сахароснижающая терапия «метформин + ингибитор SGLT2».

Мать страдает СД2. Масса тела при рождении – 5 кг. Набор массы тела в течение последних 10 лет составил 45 кг.

Со стороны внутренних органов – без особенностей. ИМТ – 39,8 кг/м^2, ОТ – 137 см.

Креатинин – 82 мкмоль/л, CKD-EPI – 86, MDRD – 81 мл/мин/1,73 м^2.

Диагноз: СД2 (целевой уровень HbA_{1c} <7%). Ожирение II степени. Дислипидемия IIb. ХБП С2А1.

Рекомендована стартовая комбинированная сахароснижающая терапия: дапаглифлозин 10 мг + метформин медленного высвобождения 2000 мг. На фоне проводимой терапии (через 3 мес) отмечена положительная динамика гликемических и внегликемических показателей (табл. 2). Пациент придерживался гипокалорийной диеты (~1200 ккал/сут) и имел адекватный уровень физической нагрузки (ходьба 5 км в день, ежедневно).

Таблица 2. Динамика гликемических и внегликемических параметров у пациента Б. с сахарным диабетом и висцеральным ожирением на фоне терапии «метформин + дапаглифлозин»

Параметр	Исходно	Через 3 мес
Масса тела, кг	131	122
ИМТ, кг/м^2	39,8	37.0
ОТ, см	137	126
ОТ/ОБ	2,07	1,93
ОШ/ОГ	1,05	1,0
Гликемия натощак, ммоль/л	8,0	6,2
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	12,2	9,6
HbA_{1c}, %	8,1	6,8
Адипонектин натощак, мкг/мл	0,1	1,1
Лептин натощак, нг/мл	37,9	30,8
Иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл	17,4	14,2
HOMA-IR	6,18	3,91
HOMA-β, %	76	105
Общий холестерин, ммоль/л	5,3	5,0
Триглицериды, ммоль/л	1,4	1,32
ЛПНП, ммоль/л	3,7	3,6
ЛПВП, ммоль/л	0,6	1,18
ИА	7,8	3,2
АД, мм рт.ст.	135/85	130/80
ЧСС в минуту	72	74

На фоне сахароснижающей терапии «форсига 10 мг + ГлюкофажЛонг 2000 мг/сут» пациент отметил улучшение самочувствия и отсутствие напряжения при выполнении профессиональных обязанностей.

Представленные клинические случаи подтверждают возможность улучшения качества гликемического контроля при использовании инновационной сахароснижающей терапии, как при стартовом назначении, так и при интенсификации гликемического контроля.

Характерно, что в обоих случаях уже через 3 мес терапии отмечено достижение целевых параметров гликемии. При этом выявлено снижение как уровня ГН, так и ППГ, что свидетельствует о снижении вариабельности гликемии, основной причины развития оксидативного стресса и присоединения осложнений СД2.

Показано, что назначение как инкретиномиметика, так и ингибитора SGLT2 способствует быстрому улучшению качества гликемического контроля без набора массы тела. Так, было показано, что назначение стартовой комбинированной терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины пациенту К. способствовало набору массы тела, в то время как переключение с препаратов сульфонилмочевины на инкретиномиметик лираглутид привело к ее снижению. Между тем лираглутид в дозе 3 мг/сут утвержден FDA в качестве препарата для терапии ожирения у лиц, не имеющих нарушения углеводного обмена, что также подтверждено результатами исследования SCALE [4]. Так, использование лираглутида в качестве сахароснижающего препарата в данном наблюдении способствовало снижению массы тела (динамика ИМТ составила 16,9 кг/м^2) и стало примером эффективного терапевтического ведения морбидного ожирения, как правило, резистентного к терапевтическому воздействию у большинства пациентов.

Снижение массы тела также отмечалось и у пациента Б., имевшего перед назначением стартовой сахароснижающей терапии ИМТ, приближающегося к 40 кг/м^2, традиционной *cut-off* для проведения бариатрической терапии ожирения. Между тем терапия ингибитором SGLT2, сопровождаемая дополнительным снижением суточного калоража [5], позволила уже через 3 мес терапии достигнуть снижения ИМТ с 39,8 до 38,0 кг/м^2.

Важным в данном наблюдении стало снижение интенсивности исходно имевшихся у пациента глюкозо- и липотоксичности.

Улучшение качества гликемического контроля в обоих случаях сопровождалось снижением вариабельности гликемии и уровня гликированного гемоглобина. Это предопределяет снижение интенсивности оксидативного стресса, глюкозотоксичности и минимизацию риска присоединения микро- и макрососудистых осложнений СД2 [1, 2].

В обоих представленных наблюдениях использование инновационных сахароснижающих препаратов способствовало коррекции висцерального ожирения, основного фактора развития СД2 и других ассоциированных заболеваний [3]. Отмечено снижение ИМТ, ОТ как маркера диабетической дислипидемии, а также антропометрических индексов ОТ/ОБ, ОШ/ОГ, свидетельствующих об уменьшении степени выраженности абдоминального распределения жира. Между тем у обоих пациентов с СД2 и висцеральным ожирением на фоне проводимой терапии выявлена тенденция к снижению лептина и снижению выраженности лептинорезистентности, а также к повышению уровня адипонектина, что свидетельствует о восстановлении адипокинового ответа висцеральной жировой ткани.

У обоих пациентов на фоне инновационной сахароснижающей терапии отмечены коррекция дислипидемии, снижение индекса атерогенности и минимизация риска развития макрососудистых осложнений СД2.

Необходимо отметить, что использование инновационных сахароснижающих препаратов, в отличие от препаратов сульфонилмочевины, не способствовало снижению функциональной активности β-клеток и приводило к устранению имевшейся у пациентов высокой инсулинорезистентности.

Кроме того, использование препаратов, характеризуемых антигипергликемическим эффектом, способствовало улучшению качества жизни пациента с СД2 и висцеральным ожирением.

Ключевые моменты

- У молодых пациентов с СД2 и висцеральным ожирением целесообразно использовать сахароснижающую терапию инновационными препаратами (инкретиномиметиками, ингибиторами SGLT2) в комбинации с метформином.
- Улучшение качества гликемического контроля сопровождается сочетанным снижением массы тела, что создает предпосылки для устранения глюкозо- и липотоксичности.
- Устранение окислительного стресса и снижение патологического цитокинового ответа жировой ткани позволяют предотвратить прогрессирование СД2 и присоединение его осложнений, что особенно актуально для молодых пациентов, страдающих СД2 и висцеральным ожирением.

Сведения об авторах

Литвиненко Владислав Михайлович – врач-эндокринолог Многопрофильного медицинского центра «123», Сочи
E-mail: vml2010@mail.ru
Камынина Людмила Леонидовна – кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог кафедры эндокринологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Литература

1. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Ахмедова З.Г. Глюкозо- и липотоксичность – взаимоотягощающие факторы при сочетании сахарного диабета типа 2 и ожирения // Врач. 2014, № 4. С. 20–23.

2. Бабенко А.Ю., Красильникова Е.И., Лихоносов Н.П. и др. Влияние различных групп сахароснижающих препаратов на вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2014. № 4. С. 72–80.

3. Defronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // Diabetes. 2009. Vol. 58, N 4. 773–795.

4. Pi-Sunyer X; SCALE Obesity and Prediabetes Investigators. Liraglutide in weight management // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373, N 18. P. 1781–1782.

5. Zhang Q., Dou J., Lu J. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: systematic review and meta-analyses // Diabetes Res. Clin. Pract. 2014; Vol. 105, N 3. P. 313–321.

Клинический случай: синдром Иценко–Кушинга

И.И. Муратов, К.Р. Сайфутдинова, М.В. Тимербулатов

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

Синдром Иценко–Кушинга – клинический синдром, обусловленный эндогенной гиперпродукцией или длительным экзогенным приемом кортикостероидов. Впервые клиническая картина эндогенного гиперкортицизма была описана в 1912 г. Гарвеем Кушингом. В норме глюкокортикостероиды участвуют во всех видах обмена (в метаболизме белков, углеводов, липидов), в связи с чем патофизиологические и клинические изменения при гиперкортицизме колеблются в широких пределах, в результате чего диагностический поиск может затянуться на длительный срок, а это может привести к прогрессированию заболевания и тяжелым последствиям. В связи с вышеперечисленным весьма интересно представленное нами клиническое наблюдение, которое отражает специфические сложности диагностики и лечения пациентов с данным синдромом, с которыми сталкивается врач.

Ключевые слова: гиперкортицизм, кортикостерома надпочечника, сахарный диабет, вторичный остеопороз, уровень кортизола

The clinical case: Cushing's syndrome

I.I. Muratov, K.R. Sayfutdinova, M.V. Timerbulatov
Bashkir State Medical University, Ufa

Cushing's Syndrome is a clinical syndrome caused by overproduction of endogenous or exogenous long-term usage of corticosteroids. For the first time the clinical picture of endogenous Cushing's syndrome was described by Harvey Cushing in 1912. Normally, glucocorticoids are involved in all types of exchange (in the metabolism of proteins, carbohydrates, lipids), in connection with which the pathophysiological and clinical change in hypercorticoidism vary within wide limits and the resulting diagnostic search may take a long time, which can lead to disease progression and serious consequences. In connection with the foregoing, it is of interest our clinical case that reflects the particular complexity of the diagnosis and treatment of patients with this syndrome for the doctor.

Keywords: hypercortisolism, corticosteroma of adrenal glands, diabetes mellitus, secondary osteoporosis, cortisol levels

Синдром Иценко–Кушинга, синдром гиперкортицизма – заболевание, сопровождаемое появлением множества специфических симптомов, развиваемое вследствие воздействия на организм больших доз гормонов коры надпочечников (в первую очередь глюкокортикостероидов – ГКС) [1]. В связи с перечисленным выше, представляется интересным следующее клиническое наблюдение, которое отражает специфические сложности диагностики и лечения, с которыми сталкивается врач.

Пациентка А., 31 год, поступила в 1-е хирургическое отделение городской клинической больницы № 21 г. Уфы с жалобами на периодические боли в левом подреберье, левой поясничной области, иррадиирущие в позвоночник, на одутловатость и гиперемию лица, потливость, плохой сон, мышечную слабость, боли в суставах, шаткость походки, увеличение массы тела на 15 кг за 1,5 года, багровые широкие стрии на животе.

В анамнезе гипертоническая болезнь в течение 1,5 года, принимает лизиноприл 10 мг утром, сахарный диабет с февраля 2016 г.

Из анамнеза известно, что пациентка считает себя больной около 1,5 года, когда отметила повышение артериального давления до 160/100 мм рт.ст., изменение внешности, одутловатость лица, увеличение массы тела. В феврале 2016 г. пациентка была обследована и прошла курс консервативной терапии в отделении эндокринологии ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфы.

Объективный статус при поступлении: общее состояние удовлетворительное. Телосложение гиперстеническое, повышенного питания. Подкожная жировая клетчатка (ПЖК) развита избыточно, распределена неравномерно по «кушингоидному типу». Мраморность кожных покровов, матронизм лица. Мышечная слабость в конечностях, боли в коленных суставах, вследствие этого шаткая походка. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Артериальное давление 150/90 мм рт.ст., пульс 80 в минуту. Консультирована хирургом, эндокринологом.

У пациентки развился стероидный сахарный диабет [гликемический профиль от 11.02.2016 (моль/л): 8.00 – 6,3; 11.00 – 14,4; 13.00 – 7,1; 15.00 – 4,8]. Была инициирована терапия статинами в связи с гиперхолестеринемией (7,2 ммоль/л), увеличением фракции ЛПНП (4,62 ммоль/л) в целях снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с дислипидемией. Избыток кортизола [суточные колебания кортизола в крови (нмоль/л): 8.00 – 695,22; 13.00 – 724,4; 22.00 – 618,95] на фоне низких концентраций АКТГ (5,0 пг/мл) указывает на наличие автономно функционирующей опухоли надпочечников. Полученные результаты супрессионного теста с дексаметазоном (малая проба: 674,19 нмоль/л) и отрицательная реакция на высокую дозу дексаметазона (до пробы 519,28 нмоль/л, 546,29 – отсутствие подавления) доказывают наличие избытка кортизола и соответствуют АКТГ-независимому гиперкортицизму [2]. При проведении МРТ головного мозга убедительных данных за объемное образование гипофиза не выявлено. По данным КТ надпочечников выявлено объемное образование левого надпочечника, с четкими, ровными контурами, гомогенной структуры, размерами 24,8×30,0×31,0 мм. Картина дистрофических изменений позвоночника (остеохондроз). Единичные конкременты обеих почек размерами до 5 мм. По данным рентгеновских снимков конечностей, признаки вторичного остеопороза.

В результате был выставлен клинический диагноз: АКТГ-независимый синдром Иценко–Кушинга. Кортикостерома левого надпочечника. Осложнения: артериальная гипертензия II ст., стероидный сахарный диабет, вторичный остеопороз, дислипидемия. Мочекаменная болезнь, камни лоханок обеих почек.

Лечение синдрома Кушинга предполагает хирургическое удаление образования левого надпочечника. 11.03.2016 пациентке было выполнено оперативное вмешательство в объеме: ретроперитонеоскопическая задняя адреналэктомия слева, дренирование забрюшинного пространства. В послеоперационном периоде наблюдалось улучшение клинической картины: больная самостоятельно ходит, исчезла мышечная слабость, нормализовались артериальное давление, уровень глюкозы в крови (5,6 ммоль/л). Пациентке назначена антибактериальная терапия (цефтриаксон 1,0 в/м, метронидазол 100,0 в/в капельно), аналгетическая терапия (кетонал 2,0 в/м, трамадол 2,0 в/м). Результат патогистологического исследования макропрепарата выявил светлоклеточную аденому левого надпочечника.

Вывод: таким образом, данное клиническое наблюдение представляет интерес в связи с наличием многогранной клинической картины, в результате чего диагностический поиск может затянуться на длительный срок, что способствует прогрессированию заболевания и тяжелым последствиям. Пациентка нуждается в дальнейшем наблюдении специалистов как для исключения рецидива заболевания, так и для коррекции сопутствующих заболеваний.

Сведения об авторах
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа:
Муратов Ильгиз Ильдусович – врач-интерн кафедры факультетской хирургии с курсом колопроктологии
E-mail: muratov7@mail.ru
Сайфутдинова Карина Рафисовна – врач-ординатор кафедры факультетской хирургии с курсом колопроктологии
Тимербулатов Махмуд Вилевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии с курсом колопроктологии

Литература

1. Эндокринология национальное руководство, краткое издание / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М., 2013.
2. Кэттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы. СПб.-М.: 2001.

Эффективность тестостерон-заместительной терапии при сочетании сахарного диабета типа 2 с мужским гипогонадизмом (метаболическая и антиоксидантная оценка)

О.А. Рождественская

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Риск развития мужского гипогонадизма у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД2) превышает общепопуляционный. Между тем развитие у пациента с СД2 мужского гипогонадизма, диагностируемого при снижении уровня общего тестостерона <12 нмоль/л, способствует прогрессированию имеющихся метаболических нарушений. Использование при отсутствии противопоказаний тестостерон-заместительной терапии у пациентов с СД2 и мужским гипогонадизмом, как правило, позволяет разорвать порочный метаболический круг – вследствие положительных метаболических и антиоксидантных свойств гормона тестостерона.

Ключевые слова: сахарный диабет тип 2, дефицит тестостерона, андрогенотерапия, оксидативный стресс

Effectiveness of testosterone replacement therapy in case of type 2 diabetes mellitus and male hypogonadism (metabolic and antioxidant evaluation)

O.A. Rozhdestvenskaya
Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

The risk of hypogonadism in male patients with diabetes mellitus type 2 (T2DM) exceeds the General population. Meanwhile, the development in the patient with type 2 diabetes mellitus male hypogonadism, diagnosed by reducing the level of total testosterone less than 12 nmol/l, contributes to the progression of existing metabolic disorders. Use in the absence of contraindications, testosterone replacement therapy in T2DM patients and male hypogonadism as a rule, allows to break the vicious metabolic circle – due to positive metabolic and anti-oxidant properties hormone testosterone.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, testosterone deficiency, androgenotherapy, oxidative stress

Риск развития мужского гипогонадизма у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД2) превышает общепопуляционный. Между тем развитие у пациента с СД2 мужского гипогонадизма, диагностируемого при снижении уровня общего тестостерона менее 12 нмоль/л, способствует прогрессированию имеющихся метаболических нарушений. Использование при отсутствии противопоказаний тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ) у пациентов с СД2 и мужским гипогонадизмом, как правило, позволяет разорвать порочный метаболический круг благодаря положительным метаболическим и антиоксидантным свойствам гормона тестостерона.

Пациент Н., 59 лет, страдающий СД2 на фоне висцерального ожирения и использующий инсулинотерапию, обратился в медицинский центр ООО «ПОЛИКЛИНИК.РУ» с жалобами на упадок жизненных сил, быструю утомляемость, сниженный фон настроения, снижение потенции.

Из анамнеза известно, что пациент страдает СД2 в течение 16 лет. Через 6 лет после установления диагноза в связи с плохим качеством гликемического контроля переведен со стартовой сахароснижающей пероральной терапии (метформин + глибенкламид) на базис-болюсную инсулинотерапию в комбинации с приемом метформина. Обучение в школе СД2 не проходил.

Пациент комплайентен к проводимой лекрственной терапии, однако не соблюдает рекомендованную ему диету с ограничением легкоусвояемых углеводов и животных жиров. Кроме того, отмечается низкий уровень физической активности. Пациент имеет глюкометр “Countour TS”, однако самоконтроль гликемии проводил неадекватно (1 раз в день натощак).

Течение СД2 осложнилось развитием диабетической непролиферативной ретинопатии OU, диабетической полиневропатии, дистального типа, сенсорной формы, нефропатией смешанной формы (диабетической, гипертонической), ХБП2 (С2А0).

Указанные осложнения развились на фоне висцерального ожирения I степени (ИМТ=32,0 кг/м^2) и сочетались с фоновыми макрососудистыми осложнениями СД2 – артериальной гипертензией III степени, риск 4, дислипидемией IIb. У пациента также диагностирована хроническая неалкогольная болезнь печени (стадия жирового гепатоза).

Последняя сахароснижающая терапия: инсулин продленного действия 24 ЕД утром и 14 ЕД на ночь, инсулин короткого действия в фиксированных дозах 12–12–10 Ед перед основными приемами пищи в комбинации с приемом метформина в суточной дозе 2000 мг/сут. Проводилась гипотензивная (эналаприл 5мг утром), гиполипидемическая (аторвастатин 10 мг на ночь), антиагрегантная (ацетилсалициловая кислота – 75 мг 1 раз на ночь) терапия.

Объективные данные: рост – 185 см, масса тела – 110 кг, ИМТ = 32,0 кг/м^2. Данные клинико-инструментального обследования представлены в таблице. Диагностировано снижение уровня общего тестостерона до 8,7 (нмоль/л), в связи с чем был верифицирован диагноз гипогонадизма смешанного генеза (на фоне СД2 в сочетании с висцеральным ожирением и возрастного андрогенодефицита). В связи с этим пациенту была назначена ТЗТ в течение 12 мес в виде геля тестостерона трансдермально (1 пакетик в сутки утром, 5 г геля соответствует 50 мг тестостерона). Также у пациента Н. был отмечен низкий антиоксидантный статус.

Динамика метаболических и антиоксидантных параметров на фоне тестостерон-заместительной терапии в течение 12 мес у пациента Н.

Показатель	До ТЗТ	Посте ТЗТ
Общий холестерин, мкмоль/л	5,6	5,3
Триглицериды, мкмоль/л	5,9	4,7
Индекс атерогенности	5,6	2,9
HbA_{1c}, %	8,4	7,2
Тестостерон общий, мкмоль/л	7,8	14,3
ИМТ, кг/м^2	32,0	29,2
Окружность талии, см	102	98
ПСА общий, нг/мл	1,82	1,15
Объем простаты, мл	16	16,2
Супероксиддисмутаза, Ед/мл	168,7	178,9
Глутатионпероксидаза, Ед/л	5039	6312

Коррекция мужского гипогонадизма на фоне ТЗТ сопровождалась улучшением не только гликемических и внегликемических метаболических параметров, но и антиоксидантного статуса, подтвержденным повышением активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Кроме того, на фоне проведения ТЗТ улучшилось качество жизни пациента, который отметил значительное повышение работоспособности, прилив сил и энергии, возрастание интереса к жизни. Использование ТЗТ способствовало коррекции степени выраженности эректильной дисфункции. Так, балльная оценка по шкале МИЭФ-5 повысилась с 16 до 21 баллов.

Заключение. Данное клиническое наблюдание вызывает интерес с точки зрения необходимости эффективной и безопасной коррекции мужского гипогонадизма смешанного генеза у пациентов с СД2 и висцеральным ожирением с использованием ТЗТ.

Сведения об авторе

Рождественская Ольга Анатольевна – аспирант кафедры эндокринологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, младший научный сотрудник НИЦ, Москва
E-mail: Olandes@ya.ru

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ПИТАНИЕ. 34-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ – 2016 [DIABETES AND NUTRITION 34th INTERNATIONAL SYMPOSIUM – 2016 (DNSG–2016)]

29 июня – 1 июля 2016 г.
Прага, Чехия
http://www.dnsg2016.cz/?q=node/4

Научные направления симпозиума:

- Программы ведения активного образа жизни.
- Рацион питания (средиземноморский, скандинавский, вегетарианский и др.).
- Орехи/семена, бобовые.
- Молочные продукты и пробиотики. Микробиота.
- Гликемический индекс/гликемическая нагрузка/гликемический ответ.
- Сахара и низкокалорийные заменители.
- Полифенолы и другие биологические активные компоненты здорового питания.
- Нутрицевтика и функциональное питание.
- Жировая ткань, пищевые липиды и воспаление
- Физические упражнения и сахарный диабет.
- Гены и питание.
- Руководства по питанию.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО САХАРНОМУ ДИАБЕТУ И ЭНДОКРИНОЛОГИИ – 2016 [INTERNATIONAL DIABETES AND ENDOCRINECONGRESS – 2016 (IDEC–2016)]

19–21 августа 2016 г.
Карачи, Пакистан
http://www.bideonline.com/IDEC-2016.aspx

Основные направления конгресса:

- Базовые и клинические науки.
- Диабетическая стопа.
- Диабет и Рамадан.
- Жизнь с диабетом.
- Здоровье матери и ребенка.
- Эндокринопатии.

52-я ЕЖЕГОДНАЯ ВСТРЕЧА ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ИССЛЕДОВАНИЮ ДИАБЕТА – 2016 (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES 52nd ANNUAL MEETING – 2016)

12–16 сентября 2016 г.
Мюнхен, Германия
http://www.easd.org/

Планируется обсуждение следующих вопросов:

- Генетика/эпидемиология
- Эпидемиология.
- Генетика сахарного диабета типа 1.
- Генетика сахарного диабета типа 2.
- Моногенные формы сахарного диабета.
- Факторы окружающей среды (вирусы, нутриенты, токсины).
- Прогноз и профилактика сахарного диабета типа 1.
- Прогноз и профилактика сахарного диабета типа 2.
- **Островки Лангерганса/трансплантация/иммунология сахарного диабета типа 1**
- Онтогенетика, поджелудочная железа.
- Стволовые клетки и образование β-клеток.
- Регуляция транскрипции и синтез белка, поджелудочная железа.
- Секреция инсулина *in vitro* и экзоцитоз.
- β-Клетки: передача сигнала.
- β-Клетки: повреждение, дистрофия и апоптоз.
- Экспериментальная иммунология и модели сахарного диабета типа 1 на животных.
- Клиническая иммунология.
- Медиаторы воспаления, их роль в патогенезе сахарного диабета типа 1.
- Поджелудочная железа и трансплантация островков Лангерганса.
- **Патофизиология/метаболизм**
- Действие инсулина.
- Чувствительность и резистентность к инсулину.

- Секреция инсулина *in vivo*.
- Факторы желудочно-кишечного тракта или поджелудочной железы.
- Другие гормоны.
- Транспорт глюкозы.
- Обмен углеводов.
- Белковый обмен.
- Физиология физических упражнений.
- Воспалительная реакция и сахарный диабет типа 2.
- Модели сахарного диабета типа 2 на животных.
- Обмен жиров.
- Биология жировой ткани и адипоцитокинов.
- Воспаление при ожирении.
- Модели ожирения на животных.
- Регуляция массы тела и ожирение.
- Обмен веществ в тканях мозга.
- Рак.

■ **Клиническая медицина и уход**

- Питание и диета.
- Пероральный прием лекарственных средств: секретанты.
- Пероральный прием лекарственных средств: метформин, аллергены и другие не-секретанты.
- Ингибиторы натрий-зависимых переносчиков глюкозы.
- Терапия, основанная на инкретинах.
- Новые препараты.
- Терапия инсулином.
- Оборудование.
- Гипогликемия.
- Система здравоохранения.
- Образование.
- Психология.
- Социально-экономические аспекты.

■ **Осложнения**

- Невропатия.
- Диабетическая стопа и поражение кожи.
- Ретинопатия.
- Нефропатия.
- Гипертензия.
- Сердечно-сосудистые осложнения.
- Макроангиопатии.
- Патогенез (механизмы)/осложнения.
- Дислипидемия, липопротеины.
- Эндотелий.
- Модели осложнений заболеваний на животных.
- Сахарный диабет у детей.

5–8 октября 2016 г.
Бостон, США
http://www.cardiometabolichealth.org/

КОНГРЕСС ПО КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОМУ ЗДОРОВЬЮ – 2016 (CARDIOMETABOLIC HEALTH CONGRESS – 2016)

В программу Конгресса включены:

- Новые данные по липидокорригирующей терапии и развитию атеросклероза.
- Сложные случаи с нарушением обмена жиров.
- Кардиометаболические вызовы: случаи из клинической практики.
- Антитромбообразующая терапия.
- Сердечная недостаточность.
- Натрий-зависимые переносчики глюкозы: нужна ли терапия второй линии?
- Гипертензия.
- Новые данные по терапии инсулином (2017).

- Новые данные по безинсулиновой терапии (2017).
- Сахарный диабет: клинические случаи.
- Данные последних исследований по ведению сахарного диабета: нужно ли менять устоявшиеся алгоритмы?
- Метаболическая хирургия.
- Стиль жизни, поведенческие и фармакологические подходы к ведению больных ожирением.
- Стиль жизни и ведение ожирения при сердечно-сосудистых заболеваниях.

17-й КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИИ – 2016 (17th CONGRESS OF THE EUROPEAN NEUROENDOCRINE ASSOCIATION – 2016)

19–22 октября 2016 г.
Милан, Италия
http://enea2016.com/

Пройдет обсуждение следующих вопросов:

- Акромегалия.
- Болезнь Кушинга.
- Нейроэндокринные опухоли.
- Другие аденомы гипофиза.
- Рецепторы к соматостатину/дофамину.
- Другие нейроэндокринные гормоны.
- Клинические случаи.
- Гипопитуитаризм.
- Несахарный диабет.
- Нейроэндокринология: роль в фертильности и репродукции.
- Нейроэндокринология: влияние на рацион питания и энергозатраты.
- Нейроэндокринология стресса.

10-й ЕВРОПЕЙСКИЙ СЕМИНАР ПО ИММУНООПОСРЕДОВАННЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ – 2016 (10th EUROPEAN WORKSHOP ON IMMUNE-MEDIATED INFLAMMATORY DISEASES – 2016)

19–21 октября 2016 г.
Тулуза, Франция
http://www.ewimid.com/content/welcome

В программу вошли следующие темы:

- Функциональная генетика и иммуноопосредованное воспаление.
- Микробные факторы, роль в развитии иммуноопосредованного воспаления.
- Эпигенетика и иммуноопосредованное воспаление.
- Посттрансляционные модификации и иммуноопосредованное воспаление.
- Иммунометаболические реакции и нарушение иммунного ответа.
- От иммунодефицита до аутоиммунной реакции.
- Растущий мир цитокинов/блокада цитокиновых рецепторов.

НЕДЕЛЯ, ПОСВЯЩЕННАЯ ПРОБЛЕМЕ ОЖИРЕНИЯ – 2016: ОБЪЕДИНЕННОЕ ЗАСЕДАНИЕ ОБЩЕСТВА ПО ОЖИРЕНИЮ И АМЕРИКАНСКОГО ОБЩЕСТВА БАРИАТРИЧЕСКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ХИРУРГОВ (OBESITY WEEK 2016 – THE OBESITY SOCIETY AND AMERICAN SOCIETY FOR METABOLIC & BARIATRIC SURGERY JOINT MEETING – 2016)

31 октября – 4 ноября 2016 г.
Новый Орлеан, США
http://obesityweek.com/

Основные вопросы для обсуждения:

- Управляемое бандажирование желудка.
- Бариатрическая хирургия у взрослых.
- Сравнительные исследования.
- Новые медицинские/хирургические/нестандартные техники.
- Эндоскопические процедуры.
- Эпидемиология/физиология.
- Обходной желудочный анастомоз

- Вопросы, представляющие общий интерес.
- Мальабсорбтивные процедуры.
- Метаболическая хирургия в лечении сахарного диабета.
- Питание.
- Хирургическая ревизия.
- Научные исследования.
- Рукавная резекция желудка.
- Хирургические осложнения.
- Комплексное медицинское обслуживание.

10 декабря 2016 г.
Москва, Россия
http://imfd.ru/events/2016/385/

VI МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»

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

15–16 декабря 2016 г.
Москва, Россия
http://imfd.ru/events/2016/386/

X НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ПЕДИАТРИИ»

Под патронатом:
- Правительства г. Москвы
- Департамента здравоохранения г. Москвы

Основные темы для обсуждения

1. Основные направления модернизации специализированной помощи детям с эндокринными заболеваниями в Москве: достижения и перспективы

Анализ эпидемиологических показателей эндокринных заболеваний. Преемственность в работе педиатров, неонатологов, кардиологов, хирургов, андрологов и детских эндокринологов в выявлении и лечении эндокринологических нарушений. Структура помощи детям с эндокринными заболеваниями в Москве. Результаты диспансеризации детей в Москве. Анализ скрининга врожденных эндокринных заболеваний и эффективность их лечения: врожденный гипотиреоз; врожденная дисфункция коры надпочечников. Роль детских эндокринологов в выявлении, наблюдении, лечении детей с орфанными заболеваниями: преждевременным половым развитием, гиперинсулинизмом.

2. Инновационные технологии в диагностике и лечении эндокринных заболеваний у детей

Оптимизация диагностики и лечения эндокринных заболеваний.

3. Влияние эндокринных заболеваний на социальную адаптацию детей

- **Сахарный диабет.** Своевременное выявление, проблемы диагностики, лечения, профилактика осложнений. Компенсация и самоконтроль. Редкие формы сахарного диабета. Высокотехнологичные виды медицинской помощи: помповая инсулинотерапия и продленное мониторирование гликемии.
- **Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей.** Гипопаратиреоз. Гиперпаратиреоз. Остеопороз. Редкие формы заболеваний.
- **Заболевания щитовидной железы у детей.** Гипотиреоз. Йоддефицитные состояния. Тиреотоксикоз. Узловой зоб. Диагностика и тактика лечения.
- **Задержка физического развития у детей.** Этиология, клинические аспекты, лечение, профилактика. Редкие формы заболеваний.
- **Патология полового развития у детей.** Задержка полового развития. Оценка степени нарушения формирования наружных половых органов: роль неонатолога в выявлении патологии пола, наблюдение, тактика обследования и лечения. Заболевания органов репродуктивной

системы в различные возрастные периоды с позиции практической педиатрии, гинекологии, андрологии, детской урологии, эндокринологии и психологии.

- **Ожирение у детей и подростков.** Критерии метаболического синдрома. Этиология, диагностика, клинические аспекты, профилактика, перспективы лечения, генетическая предрасположенность и влияние факторов внешней среды: распространение пандемии ожирения и связанных с ним хронических заболеваний.
- **Эндокринная хирургия.** Эндокринологические заболевания у детей и подростков, требующие хирургической коррекции (крипторхизм, узловой зоб, ДТЗ и др.). Современные хирургические методы обследования и лечения в детской эндокринологии.
- Медико-социальная экспертиза при эндокринных заболеваниях у детей. Роль медико-социальной экспертизы при инвалидизирующих эндокринных нарушениях у детей и подростков в социальной адаптации и улучшении параметров компенсации заболеваний, качества жизни пациентов и их семей. Расширение сотрудничества учреждений практического здравоохранения и института медико-социальной экспертизы для улучшения качества оказания амбулаторной и стационарной специализированной эндокринологической помощи детям и подросткам.
- Трудный диагноз в педиатрии. Специализированная помощь при неотложных и критических состояниях. Выделение детей с сочетанной патологией и интеркуррентными заболеваниями при эндокринной патологии. Школа скорой специализированной помощи.

4. Перинатальная специализированная помощь

Ведение беременности при эндокринной и сочетанной патологии. Мультидисциплинарный подход: взгляд эндокринолога, педиатра, неонатолога, акушера-гинеколога, психолога.

Заявки на участие в научной программе конференции и тезисы докладов (1–2 стр., шрифт 14, интервал 1) принимаются до 1 октября 2016 г.

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России объявляет конкурс

Профессоров кафедр (доктор наук): анестезиологии и неотложной медицины, онкологии, рентгенологии и радиологии – 2 (0,25 ст.; 0,25 ст.); сурдологии – 0,5 ст.; урологии и хирургической андрологии, хирургии, клинической фармакологии и терапии – 0,25 ст.; наркологии, неврологии, нефрологии и гемодиализа – 0,5 ст.; эндокринологии, детской нейрохирургии – 2 (0,5 ст.; 0,25 ст.); медицинской генетики с курсом пренатальной диагностики – 2 (по курсу) (1,0 ст.; 0,5 ст.); неонатологии, поликлинической педиатрии, биохимии – 2 (0,5 ст.; 0,5 ст.); иммунологии, клинической лабораторной диагностики – 2 (0,5 ст.; 0,25 ст.); общей патологии и патофизиологии – 0,5 ст.; патологической анатомии, судебной медицины – 0,25 ст.; медицинского права, общественного здоровья и управления здравоохранением – 2 (0,5 ст.; 1,0 ст.); организации здравоохранения и общественного здоровья – 0,5 ст.; организации санитарно-эпидемиологической службы – 0,25 ст.; терапевтической стоматологии.

Доцентов кафедр (кандидат наук): анестезиологии и неотложной медицины – 0,5 ст.; колопроктологии – 0,5 ст.; нейрохирургии – 2 (1,0 ст.; 0,25 ст.); неотложной и общей хирургии – 0,5ст.; рентгенологии и радиологии – 0,25 ст.; рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения – 0.25 ст.; хирургии – 2 (1,0 ст.; 0,5 ст.); эндоскопии – 2 (1,0 ст.; 1,0 ст.); курс практической подготовки врачей – 1,0 ст.; гематологии и трансфузиологии – 2 (1,0 ст.; 0,5 ст.); дерматовенерологии и косметологии – 0,25 ст.; нефрологии и гемодиализа – 3 (0,5 ст.; 0,5 ст.; 1,0 ст.); психотерапии и сексологии – 2 (1,0 ст.; 1,0 ст.); рефлексологии и мануальной терапии, терапии и подростковой медицины, терапии, физической терапии, спортивной медицины и медицинской реабилитации – 2 (1,0 ст.; 1,0 ст.); фтизиатрии – 2 (0,25 ст.; 0,25 ст.); акушерства и гинекологии – 0,25 ст.; анестезиологии, реаниматологии и токсикологии детского возраста – 2 (0,5 ст.; 0,25 ст.); детской нейрохирургии – 0,25 ст.; неонатологии – 2 (1,0 ст.; 1,0 ст.); поликлинической педиатрии, биохимии – 0,5 ст.; клинической лабораторной диагностики – 2 (1,0 ст.; 1,0 ст.); патологической анатомии – 0,25 ст.; медицинской педагогики и философии, медицинской статистики – 3 (1,0 ст.; 1,0 ст.; 0,25 ст.); международного здравоохранения и иностранных языков – 2 (0,5 ст.; 0,5 ст.); гигиены, организации здравоохранения и общественного здоровья, организации санитарно-эпидемиологической службы – 0,25 ст.; стоматологии, терапевтической стоматологии.

Ассистентов кафедр (кандидат наук): урологии и хирургической андрологии – 0,5 ст.; рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения – 0,25 ст.; торакальной хирургии – 0,25 ст.; гематологии и трансфузиологии – 2 (0,5 ст.; 0,5 ст.); дерматовенерологии и косметологии – 0,5 ст.; клинической аллергологии; неврологии, детской оториноларингологии – 2 (1,0 – к.н.; б/ст.; 0,25 ст.); педиатрии (к.н.; б/ст.); клинической лабораторной диагностики – 0,5 ст.; организации здравоохранения и общественного здоровья (к.н.; б/ст.), ортодонтии, стоматологии детского возраста – 2 (0,5 ст.; 0,5 ст.).

Старших преподавателей кафедр (**кандидат наук**): вирусологии – 0,5 ст.; международного здравоохранения и иностранных языков (к.н.; б/ст.), мобилизационной подготовки здравоохранения – 2 (0,25 ст.; 0,25 ст. – к.н., б/ст.).

Преподавателей кафедры (кандидат наук; б/ст.): организации здравоохранения и общественного здоровья – 0,5 ст.

К участию в конкурсе приглашаются лица, проживающие в Москве и Московской области.

Срок подачи заявлений для участия в конкурсном отборе – 01–30.09.2016.

Документы, согласно Положению о конкурсе, направляются по адресу:
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1. Ученый совет.
Телефон для справок: + 7 (499) 252-0065

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция журнала «Эндокринология: новости, мнения, обучение» просит соблюдать следующие правила оформления публикаций:

- **Представленные в работе (статье) данные** должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые дублируются в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственность за достоверность собственных клинических исследований авторов статей. Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.
- **Статья должна иметь сопроводительное письмо** (на бланке, заверенное печатью), подписанное руководителем учреждения, в котором была выполнена работа или его заместителем. В письме должно быть указано, что материал статьи публикуется впервые
- **Статью** (текстовый редактор Word, шрифт Times, кегль 12, интервал 1,5) и отсканированное сопроводительное письмо можно отправить по электронной почте (endocrine.nmo@gmail.com), уведомив об этом редакцию. Каждый файл должен быть проверен на отсутствие вирусов
- **На титульной странице** указывается: название статьи (не допускается употребление сокращений в названии статьи) на русском и английском языке; полностью – фамилия, имя, отчество (фамилии) на русском и английском языке; должность, ученая степень, ученое звание каждого автора (авторов); принадлежность каждого автора к соответствующему учреждению; e-mail каждого автора (если таковых не имеется, указывается e-mail учреждений); полное название учреждений (на русском и английском языке), адреса и телефоны, на базе которых выполнено исследование; инициалы и фамилия руководителя кафедры, клиники, отдела, лаборатории; подписи всех авторов. *Редакция журнала настоятельно рекомендует авторам при написании своей фамилии (и названия учреждения, т.е. места работы) на английском языке использовать тот вариант, который уже включен в российские и зарубежные базы данных. При различном написании фамилии корректное цитирование Ваших работ невозможно.*
- Необходимо полностью указать **фамилию, имя и отчество, телефон и e-mail автора**, с которым можно вести переговоры и переписку по поводу представленного в редакцию материала.
- **Статья** должна содержать аннотацию (резюме) на русском и английском языке, в которой необходимо отразить основные идеи статьи, кратко назвать материал, методы и результаты исследования,), а также ключевые слова на русском и английском языке.
- **Объем статей**: не более 15 страниц – для оригинальной, 20 – для лекции или обзора литературы, 7 – для описания клинического наблюдения. В основной части оригинальной статьи должны быть выделены разделы «Материал и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение».
- **Смысловые выделения** делаются полужирным шрифтом или курсивом.
- **Единицы измерения** даются в системе СИ. Употребление в публикации необщепринятых сокращений не допускается. Малоупотребительные и узкоспециальные термины должны быть расшифрованы.
- **При описании лекарственных препаратов** должно быть указано международное непатентованное наименование (МНН). Все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. При упоминании лечебно-диагностической аппаратуры необходимо указать название фирмы и страну-производителя.
- **Графики, диаграммы** должны быть только черно-белыми! Предоставляются либо отдельным файлом в векторном виде в формате eps (шрифты – в кривых), либо созданными в программе Word (использование текстур и художественных заливок не допускается). Фотографии, рисунки, рентгенограммы (только черно-белые!) предоставляются отдельным файлом в формате tiff. Размер изображения в предоставляемом файле должен быть равен его окончательному физическому размеру (в миллиметрах), разрешением 300 dpi. Цветные иллюстрации и диаграммы, а также их экранные копии в работу не принимаются. Однотипные иллюстрации должны быть одинаковыми по размеру, масштабу, характеру представления информации. Чертежи, диаграммы и таблицы должны иметь принтерную распечатку.
- **Библиографические ссылки** в тексте статьи даются цифрами в квадратных скобках в соответствии с пристатейным списком литературы, в котором авторы перечисляются по мере упоминания в тексте. В список литературы не включаются неопубликованные работы и учебники. При ссылке на диссертационную работу указывается только автореферат данной диссертации. Автор несет ответственность за правильность данных, приведенных в указателе литературы.
- Для публикации статей в научных периодических изданиях, **входящих в международные базы данных, авторы должны предоставлять 2 списка литературы**: традиционный (**Литература**) – все публикации на родном языке [русские слова – кириллицей, иностранные – латиницей) и **References** – описание русскоязычных источников латиницей (фамилии авторов, названия источников публикаций и названия издательств транслитерируются, названия самих работ (книга, статья, диссертация) – переводятся на английский язык].

Приводим образцы библиографических списков:

ЛИТЕРАТУРА (и на русском, и на иностранном языке) (по: ГОСТ Р 7.0.5 2008)

Журнал:

Баев О.Р. Эффективность и переносимость препаратов железа в профилактике и лечении анемии у беременных // Акуш. и гин. 2012. № 8. С. 78–83.

Cerezo A., Costan G., Gonzale A. et al. Severe esophagitis due to overdose of iron tablets // Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 31, N 8. P. 551–552.

Книга:

Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Леваков С.А., Огурцов П.П. Анемии при гинекологических и онкогинекологических заболеваниях. М. : МИА, 2013. 220 с.

Материалы конгресса:

Винокурова С.А., Горшкова Н.Н., Крючков М.И. Трансфузиологическое обеспечение компонентами крови операций реваскуляризации миокарда // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии. М., 2007. С. 112–113.

Диссертация:

Бабаев М.А. Синдром полиорганной недостаточности после сердечно-сосудистых операций в условиях искусственного кровообращения : автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 2011.

REFERENCE (на английском языке) (по: NLM – National Library of Medicine)

Журнал:

Baev O.R. Efficacy and tolerability of iron supplementation in the prevention and treatment of anemia in pregnant. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]. 2012; Vol. 8: 78–83. (in Russian)

Cerezo A., Costan G., Gonzale A., et al. Severe esophagitis due to overdose of iron tablets. Gastroenterol Hepatol. 2008; Vol. 31 (8): 551–2.

Книга:

Stuklov N.I., Kozinets G.I., Levakov S.A., Ogurtsov P.P. Anemia, gynecological diseases and gynecological cancer. Moscow: Meditsina, 2013: 220 p. (in Russian)

Материалы конгресса:

Vinokurova S.A., Gorshkova N.N., Kryuchkov M.I. Transfusions of blood components to ensure the operations of myocardial revascularization. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Aktual'nye voprosy ekstrakorporal'noy terapii [Proceedings of the scientific-practical conference "Actual problems of extracorporeal therapy"]. Moscow, 2007: 112–3. (in Russian)

Диссертация:

Aganesov A.G. Surgical treatment of complicated trauma of the lower thoracic and lumbar spine: Diss. Moscow, 1983: 96–9. (in Russian)

Обращаем внимание: при транслитерации необходимой информации используйте сайт http://ru.translit.net, раздел BGN.

Статьи, оформленные не по данным правилам, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

Плата за публикации рукописей не взимается.

Статьи отправлять по электронному адресу:
endocrine.nmo@gmail.com

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Каждому автору нашего журнала необходимо зарегистрироваться на сайте ORCID (Open Researcher and Contributor ID) – Открытой системы индексов ученых и исследователей (регистрация бесплатная).

Вместо того чтобы заполнять личные данные в бесчисленных электронных формах, связанных с изданием статей или с получением грантов, исследователь может просто ввести свой ORCID-номер – различные поля будут заполнены автоматически, используя данные из баз статей, цитирования, грантов и контактную информацию.

ORCID помогает различать авторов с одинаковым именем.

ORCID решает проблему разного написания ФИО авторов – Ваши данные всегда можно уточнить на ORCID, таким образом, Ваш личный индекс цитирования повышается.