

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

журнал для непрерывного
медицинского образования врачей

№ 2 (19), 2017

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 (19), 2017

Главный редактор

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

Редакционная коллегия

Анциферов Михаил Борисович – докт. мед. наук, проф., главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы; главный эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы

Бардымова Татьяна Прокопьевна – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

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

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

Бондарь Ирина Аркадьевна – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирская государственная медицинская академия» Минздрава России, член Правления Российской ассоциации эндокринологов; главный диабетолог Новосибирской области

Вагапова Гульнара Рифатовна – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Вербовой Андрей Феликсович – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Волкова Наталия Ивановна – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой внутренних болезней с основами общей физиотерапии № 3 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор Городского эндокринологического центра

Воробьев Сергей Владиславович – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии с курсом детской эндокринологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

Галстан Гагик Радикович – докт. мед. наук, проф. кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, зав. отделением терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Гирш Яна Владимировна – докт. мед. наук, проф. кафедры детских болезней ФГБОУ ВО «Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа – Югры»

Гринева Елена Николаевна – докт. мед. наук, проф., директор Института эндокринологии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Гурьева Ирина Владимировна – докт. мед. наук, проф. кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Дворяшина Ирина Владимировна – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой терапии, эндокринологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (Архангельск)

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

Демидова Татьяна Юльевна – докт. мед. наук, проф. кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Догадин Сергей Анатольевич – докт. мед. наук, проф., зав. Эндокринологическим научным центром КГБУЗ «Краевая клиническая больница», главный эндокринолог Минздрава Красноярского края (Красноярск)

Древалев Александр Васильевич – докт. мед. наук, проф., главный эндокринолог Московской области, заведующий кафедрой эндокринологии факультета усовершенствования врачей, руководитель отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «Московской областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)

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

Ответственный секретарь редакции

Галенина Ирина Владимировна, endocrine.nmo@gmail.com

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

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

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

Все права защищены.

Тема номера

Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики эндокринных заболеваний

Журнал издается совместно

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

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

Мкртчян Ашот Мусатович – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Петунина Нина Александровна – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии факультета послевузовского профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Ряткина Людмила Александровна – проф. кафедры неотложной терапии с эндокринологией и про-фатологией ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Мин-здрава России

Самсонова Любовь Николаевна – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детской эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

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

Стронгин Леонид Григорьевич – докт. мед. наук, проф., проректор по международной деятельности, зав. кафедрой терапии факультета обучения иностранных студентов ФГБОУ ВО «Нижегородская госу-дарственная медицинская академия» Минздрава России

Фадеев Валентин Викторович – член-корреспондент РАН, зав. кафедрой эндокринологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава Рос-сии, председатель Московской ассоциации эндокринологов

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

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, докт. мед. наук, проф., директор НИИ диабета, заме-ститель директора по научной работе ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (Москва)

Редакционный совет

Гиоргадзе Елена Романовна – докт. мед. наук, проф. Тбилисского государственного университета им. Ив. Джавахишвили (Тбилиси, Грузия)

Кирилюк Михаил Лазаревич – докт. мед. наук, проф., зав. отделением клинической эндокринологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации Минздрава Украины (Киев, Украина)

Куликов Александр Геннадьевич – проф., проректор по научной работе ФГБОУ ДПО «Российская меди-цинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

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

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

Савченко Людмила Михайловна – проф., ученый секретарь Совета ФГБОУ ДПО «Российская медицин-ская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

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

Черныш Павел Павлович – докт. мед. наук, проф. кафедры внутренних болезней Ташкентского инсти-тута усовершенствования врачей (Ташкент, Узбекистан)

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

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

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

© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2017.

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

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

Подписано в печать 25.06.2017.
Тираж 5000 экземпляров. Формат 60 x 90 1/8.
Печать офсетная. Печ. л. 18.
Отпечатано в АО «Первая Образцовая типография».
Филиал «Чеховский Печатный Двор».
142300, Московская область, г. Чехов, ул. Полиграфистов, д. 1.
Заказ №

СОДЕРЖАНИЕ

- 5 **ОТ РЕДАКЦИИ**
- 6 **НОВОСТИ**
- АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ**
- 16 Демидова Т.Ю., Дроздова И.Н., Потехин Н.П., Орлов Ф.А.
Субклинический тиреотоксикоз и сердечно-сосудистая система
- 22 Кондратьева Л.В., Иванова Л.П.
Метформин в терапии метаболических нарушений: гликемические и негликемические эффекты
- 28 Аметов А.С., Камынина Л.Л., Литвиненко В.М.
Сердечно-сосудистые эффекты ингибиторов SGLT2 у пациентов с сахарным диабетом типа 2 в реальной клинической практике: исследование CVD-REAL
- 37 Аметов А.С., Прудникова М.А.
Метаболическая терапия в комплексном лечении сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета типа 2
- 47 Педерсен-Бьергаард У., Кристенсен П.Л., Беск Ниелсен Н., Норгаард К., Перрилд Н., Христиансен Дж.С., Дженсен Т., Парвинг Н.-Н., Торстейнссон Б., Тарноу Л.
Возможности улучшения результатов персонализированной инсулинотерапии сахарного диабета типа 1 исходя из оценки анализа данных отдельных пациентов из рандомизированного контролируемого перекрестного исследования инсулина
- 55 Аметов А.С., Пашкова Е.Ю.
Эволюция тестостеронозаместительной терапии. Новые формы – новые возможности
- 66 Эленга-Бонго Ш.Л., Абусуев С.А., Бугова Л.А., Монабека Г.Ж.
Эпидемиология и редкие клинические формы сахарного диабета в Африке
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**
- 73 Стоа Э.М., Мелинг С., Нихус Л.-К., Стромстад Г., Мангеруд К.М., Хелгеруд Ж., Братланд-Санда С., Сторен О.
Высокоинтенсивные интервальные аэробные тренировки повышают аэробное соответствие физиологическим потребностям в кислороде и способствуют снижению уровня HbA_{1c} у лиц с сахарным диабетом типа 2
- 88 Гариева М.А., Кондратьева Л.В., Пашкова Е.Ю., Черникова Н.А.
Влияние ночных смен на развитие ожирения и нарушений углеводного обмена у работников локомотивных бригад железнодорожного транспорта
- 95 Магкаева О.В., Улубиева Е.А., Автандилов А.Г.
Связь биологически активного тестостерона с жесткостью сосудистой стенки у женщин в постменопаузальном периоде

CONTENT

- 5 **EDITORIAL**
- 6 **NEWS**
- REVIEWS**
- 16 Demidova T.Yu., Drozdova I.N., Potekhin N.P., Orlov F.A.
Subclinical thyrotoxicosis and the cardiovascular system
- 22 Kondratieva L.V., Ivanova L.P.
Metformin in the therapy of metabolic disorders: glycemic and non-glycemic effects
- 28 Ametov A.S., Kamynina L.L., Litvinenko V.M.
The cardiovascular effects of the SGLT2 inhibitors at the patients with type 2 diabetes mellitus in the real-life clinical practice: CVD-REAL trial
- 37 Ametov A.S., Prudnikova M.A.
Metabolic therapy in the complex treatment of cardiovascular complications of type 2 diabetes mellitus
- 47 Pedersen-Bjergaard U., Kristensen P.L., Beck-Nielsen H., Norgaard K., Perrild H., Christiansen J.S., Jensen T., Parving H.-H., Thorsteinnsson B., Tarnow L.
The potential for improvement of outcomes by personalized insulin treatment of type 1 diabetes as assessed by analysis of single-patient data from a randomized controlled cross-over insulin trial
- 55 Ametov A.S., Pashkova E.Yu.
Testosterone therapy evolution. New preparations – new benefits
- 66 Elenga-Bongo Sh.L., Abusuev S.A., Bugova L.A., Monabeka H.G.
Epidemiology and rare clinical forms Diabetes mellitus in Africa
- ORIGINAL RESEARCHES**
- 73 Stoa E.M., Meling S., Nyhus L.-K., Stromstad G., Mangerud K.M., Helgerud J., Bratland-Sanda S., Storen O.
High-intensity aerobic interval training improves aerobic fitness and HbA_{1c} among persons diagnosed with type 2 diabetes
- 88 Garieva M.A., Kondratieva L.V., Pashkova E.Yu., Chernikova N.A.
The effect of night shifts on the development of obesity and disorders of carbohydrate metabolism in workers of locomotive brigades of railway transport
- 95 Magkaeva O.V., Ulubieva E.A., Avtandilov A.G.
Relationship of biologically active testosterone with vascular stiffness in postmenopausal women

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- 103 Аглиуллина Т.Ф., Авзалетдинова Д.Ш., Моругова Т.В., Хусаинова Л.Н., Хамидуллина З.З.

Случай первичного гиперальдостеронизма в клинической практике

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ФГБОУ ДПО «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ» МИНЗДРАВА РОССИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ» (24 АПРЕЛЯ 2017 г.)

- 108 Благова В.Н.
Эффективность применения ингибитора натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа в составе ранней комбинированной терапии сахарного диабета типа 2. Клинический разбор
- 113 Бржезинская Л.Б.
Информативность стимуляционных проб с гонадолиберинном и хорионическим гонадотропином в диагностике конституциональной задержки пубертата у мальчиков
- 115 Горшков И.П., Волынкина А.П.
Генетические факторы развития сахарного диабета
- 116 Ефимова А.П.
История открытия инсулина
- 117 Черникова Н.А., Коклина А.В.
АКТГ-эктопированный синдром. Клинический случай
- 118 Черникова Н.А., Коклина А.В.
Взаимосвязь сахарного диабета и онкологических заболеваний. Аналитический обзор
- 120 Кривошеева А.А.
Влияние ингибитора натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа на эффективность управления сахарным диабетом типа 2
- 122 Рогова О.С., Самсонова Л.Н.
Информативность цитологического метода исследования в морфологической диагностике узлов щитовидной железы у детей
- 124 Хрулева Ю.И., Павлова М.Г.
Особенности клинического течения аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа

ПРОЕКТ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

- 126 Отзывы на проект клинических рекомендаций «Профилактика развития сахарного диабета типа 2: роль и место метформина», опубликованный в журнале «Эндокринология: новости, мнения, обучение» № 1, 2017

140 АНОНСЫ НАУЧНЫХ СОБЫТИЙ

CLINICAL CASES

- 103 Agliullina T.F., Avzaletdinova D.Sh., Morugova T.V., Khusainova L.N., Khamidullina Z.Z.
Case of primary aldosteronism in clinical practice

ABSTRACTS OF RESEARCH-TO-PRACTICE CONFERENCE FOR YOUNG SCIENTISTS OF THE RUSSIAN MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION "TOPICAL QUESTIONS OF ENDOCRINOLOGY" (APRIL 24, 2017)

- 108 Blagova V.N.
Effectiveness of a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor as a part of early combined therapy in diabetes mellitus type 2. Clinical case
- 113 Brzhezinskaya L.B.
The informativity of the gonadotropin-releasing hormone stimulation test and the human chorionic gonadotropin stimulation test in diagnosing of constitutional delay of puberty in boys
- 115 Gorshkov I.P., Volynkina A.P.
Genetic factors of diabetes mellitus development
- 116 Efimova A.P.
History of insulin discovery
- 117 Chernikova N.A., Koklina A.V.
Clinical case of the ectopic ACTH syndrome
- 118 Chernikova N.A., Koklina A.V.
Diabetes and cancer: cross points of two diseases
- 120 Krivosheeva A.A.
Effect of sodium-glucose linked transporter 2 inhibitor on effectiveness of type 2 diabetes mellitus management
- 122 Rogova O.S., Samsonova L.N.
Informativeness of cytological method of investigation in the morphologic diagnosis of thyroid nodules in children
- 124 Khruleva Yu.I., Pavlova M.G.
Features of polyglandular autoimmune syndrome type 1 clinical progression

CLINICAL GUIDELINES PROJECTS

- 126 Defences to clinical recommendations projet "Prevention of type 2 diabetes mellitus development: place and role of metformin", published in journal "Endocrinology: news, opinions, training" No. 1, 2017

140 ANNOUNCEMENTS

Уважаемые читатели!

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

Редакция журнала «Эндокринология: новости, мнения, обучение» приветствует вас на страницах нашего издания. Мы подготовили интересную подборку отечественных и зарубежных аналитических обзоров, а также оригинальных исследований с актуальной для врачей-эндокринологов информацией.

В рубрику «Аналитические обзоры» вошли статьи, в первую очередь посвященные такой серьезной патологии, как сахарный диабет. В числе прочего представлены результаты международного ретроспективного наблюдательного когортного исследования CVD-REAL, в котором рассмотрены сердечно-сосудистые эффекты ингибиторов SGLT2 у пациентов с сахарным диабетом типа 2 в реальной клинической практике.

Опубликованы материалы, посвященные эпидемиологическим и патогенетическим аспектам метаболической терапии в комплексном лечении сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета типа 2. Также в обзоре наших зарубежных коллег освещены результаты рандомизированного контролируемого перекрестного исследования инсулина, в ходе которого были изучены возможности статистически значимого улучшения результатов персонализированной инсулинотерапии сахарного диабета типа исходя из оценки данных отдельных пациентов. Для расширения кругозора читатель может ознакомиться с информацией об эпидемиологии и редких клинических формах сахарного диабета, прогрессирующих в Африке за последние 30 лет.

Кроме диабета, в журнале затронуты и другие эндокринные патологии. В частности представлен обзор современной научной литературы, посвященной различным клиническим эффектам и точкам приложения действия метформина в терапии метаболических нарушений: его гликемические и негликемические эффекты. Авторы приводят доводы о пользе включения препарата в комплексное лечение метаболического синдрома, неалкогольной жировой болезни печени и синдрома поликистозных яичников. В другой статье рассмотрены изменения в сердечно-сосудистой системе на стадии субклинических нарушений работы щитовидной железы (нарушения ритма сердца и изменение его геометрии). Также вас может заинтересовать обзор, посвященный эволюции заместительной терапии тестостероном, в котором приведены рекомендации ведущих организаций, занимающихся изучением мужского здоровья, об оптимальных схемах начала и продолжения терапии, контроля эффективности и безопасности лечения, а также о сроках достижения терапевтического эффекта.

Сохраняя и приумножая традиции, мы публикуем результаты оригинальных исследований. Так, наши зарубежные коллеги посвятили свою статью высокоинтенсивным интервальным аэробным тренировкам, чтобы доказать, что последние повышают аэробное соответствие физиологическим потребностям в кислороде, способствуя снижению уровня HbA_{1c} у лиц с сахарным диабетом типа 2. А наши российские коллеги представили данные исследования об отрицательном влиянии ночных смен на развитие ожирения и нарушений углеводного обмена у работников локомотивных бригад железнодорожного транспорта. Кроме того, напечатан материал, посвященный связи биологически активного тестостерона и жесткости сосудистой стенки у женщин в постменопаузальном периоде.

На последних страницах номера представлен клинический случай первичного гиперальдостеронизма. Представленная информация особенно интересна, потому что выявляемость данной патологии остается низкой из-за переоценки гипокалиемии и стойкой артериальной гипертензии как ее основных диагностических критериев.

Также вниманию читателя представлены тезисы конференции молодых ученых ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Минздрава России «Актуальные вопросы эндокринологии», прошедшей 24 апреля 2017 г., и отзывы на проект клинических рекомендаций «Профилактика развития сахарного диабета типа 2: роль и место метформина», опубликованный в № 1 за 2017 г.

Мы надеемся, что информация, собранная на страницах журнала, будет полезна и актуальна практикующим врачам, и рады начать работу над следующим номером.



СРАВНЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛИКЕМИИ У ЯПОНСКИХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1, ПОЛУЧАЮЩИХ ИНСУЛИН ДЕГЛУДЕК И ИНСУЛИН ДЕТЕМИР С ПОСТОЯННЫМ МОНИТОРИНГОМ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПЕРЕКРЕСТНОЕ ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ключевые слова:

клинические исследования, базис-болюсная инсулинотерапия, непрерывный мониторинг глюкозы, инсулин деглудек, инсулин детемир, сахарный диабет типа 1

Источник:

Takahashi H., Nishimura R., Onda Y. Expert Opin Pharmacother. 2017; 18 (4): 335–342. doi: 10.1080/14656566.2017.1293652. PMID: 28234565

Авторы проводили непрерывный мониторинг уровня глюкозы (Continuous Glucose Monitoring, CGM) с целью сравнения вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом типа 1 (СД1), получавших инсулин деглудек (IDeg) либо инсулин детемир (IDet).

Методы. 10 пациентов с СД1 были рандомизированы на получение IDeg 1 раз в сутки, а затем IDet дважды в сутки, или наоборот. Вариабельность уровня глюкозы оценивали путем CGM через >4 нед после начала приема первого типа инсулина и еще раз после перехода на второй тип инсулина.

Результаты. Общая суточная доза инсулина (ЕД/кг в сутки) и общая суточная доза базального инсулина (ЕД/кг в сутки) были значительно меньше во время лечения IDeg, чем при применении IDet [медиана (межквартильный размах): 0,55 (0,54–0,73) против 0,64 (0,54–0,83); $p=0,028$, 0,24 (0,19–0,36) против 0,30 (0,19–0,39), $p=0,027$]. Суточные средние уровни глюкозы статистически значимо не различались. Однако стандартное отклонение (*SD*) при лечении IDeg было значительно меньше, чем при применении IDet [59,5 (39,5–71,0) против 72,8 (61,8–92,8); $p=0,008$]. Средние уровни глюкозы натощак и средние значения постпрандиального пикового уровня глюкозы после завтрака и после обеда были значительно ниже при применении IDeg.

Вывод. На основе данных, полученных в ходе CGM, авторы установили, что прием IDeg 1 раз в сутки снижает уровни колебания глюкозы в крови, по сравнению с приемом IDet 2 раза в сутки. Кроме того, при лечении IDeg уровни глюкозы крови были более устойчивыми как в дневное время суток, так и ночью (особенно это касается уровней до и после завтрака). При этом также снижался уровень необходимой для введения дозы инсулина.

СРАВНЕНИЕ ИСХОДОВ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ И ИНТЕНСИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА: РЕЗУЛЬТАТЫ 5-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Источник:

Schauer P.R., Bhatt D.L., Kirwan J.P., et al. N Engl J Med. 2017; 376 (7): 641–51. doi: 10.1056/NEJMoa1600869. PMID: 28199805

Опубликовано не так много результатов долгосрочных рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравниваются исходы медикаментозной терапии и хирургического лечения у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД2). Авторы настоящего исследования оценили результаты 5-летнего наблюдения за 150 пациентами с СД2 и диапазоны значений индекса массы тела (ИМТ) от 27 до 43 кг/м². Все они были рандомизированы на получение только интенсивной медикаментозной терапии либо интенсивной медикаментозной терапии с наложением обходного желудочного анастомоза по Ру или рукавной резекцией желудка. Первичным исходом был уровень гликированного гемоглобина 6,0% или менее, с приемом препаратов от сахарного диабета или без.

Результаты. Из 150 пациентов, прошедших рандомизацию, 1 пациент умер в течение 5-летнего периода наблюдения; данные о 134 (90%) из оставшихся 149 пациентов были доступны в конце 5-летнего наблюдения. Исходно средний возраст ($\pm SD$) 134 пациентов составил 49 \pm 8 лет (66% из них – женщины), средний уровень гликированного гемоглобина составил 9,2 \pm 1,5%, а средний ИМТ – 37 \pm 3,5 кг/м². Через 5 лет критериям, необходимым для формирования первичной конечной точки, соответствовали данные 2 из 38 пациентов (5%), получавших только медикаментозную терапию, по сравнению с 14 из 49 пациентов (29%), перенесших желудочное шунтирование (нескорректированный $p=0,01$, скорректированный $p=0,03$, $p=0,08$ для группы пациентов, анализ данных которых проходил в соответствии с исходно назначенным лечением), и 11 (23%) из 47 пациентов, которым выполнена рукавная резекция желудка (нескорректированный $p=0,03$, скорректированный $p=0,07$, $p=0,17$ для группы пациентов, анализ данных которых проходил в соответствии с исходно назначенным лечением). В группе пациентов после хирургического вмешательства процент снижения среднего уровня гликированного гемоглобина был выше, чем у пациентов, получавших только медикаментозную терапию (2,1% против

ADVANCE-ON¹

ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE: PROTERAX AND DIAMICRON MR CONTROLLED EVALUATION
POST-HOC, OBSERVATIONAL STUDY

10 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ

ДИАБЕТОН® МВ 60

Шаг вперед в лечении ваших пациентов с диабетом 2 типа:

- ➔ Впервые выявленный диабет²
- ➔ Диабет, неконтролируемый метформином²
- ➔ Снижение риска почечных осложнений¹



Краткая инструкция по применению ДИАБЕТОН® МВ

Международное непатентованное название: Гликлазид. **Лекарственная форма.** Таблетки с модифицированным высвобождением. **Состав.** Одна таблетка содержит: *Активное вещество:* гликлазид – 60,0 мг вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **Фармакологические свойства.** *Фармакодинамика.* Гликлазид является производным сульфонилмочевины, гипогликемическим препаратом для приема внутрь, который отличается от аналогичных препаратов наличием N-содержащего гетероциклического кольца с эндодинамической связью. Гликлазид снижает концентрацию глюкозы крови, стимулирует секрецию инсулина β-клетками островков Лангерганса. Повышение концентрации постпрандиального инсулина и C-пептида сохраняется после 2 лет терапии. Помимо влияния на углеводный обмен гликлазид оказывает гемоваскулярные эффекты. *Влияние на секрецию инсулина.* При сахарном диабете 2 типа препарат восстанавливает ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливает вторую фазу секреции инсулина. Значительное повышение секреции инсулина наблюдается в ответ на стимуляцию, обусловленную приемом пищи или введением глюкозы. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. *Профилактика осложненного сахарного диабета:* снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к гликлазиду, другим производным сульфонилмочевины; сульфаниламидам или к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; сахарный диабет типа 1; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; тяжелая почечная или печеночная недостаточность (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); прием миконазола (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); беременность и период кормления грудью (см. раздел «Беременность и период кормления грудью»); возраст до 18 лет. В связи с тем, что в состав препарата входит лактоза, Диабетон® МВ не рекомендуется больным с врожденной непереносимостью лактозы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Не рекомендуется применять в комбинации с фенилбутазоном или даназолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью.** Пожилой возраст, нерегулярное и/или несбалансированное питание, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, алкоголизм. **Беременность и период кормления грудью.** Опыт применения гликлазида во время беременности отсутствует. Кормление грудью во время терапии препаратом противопоказано. **Способ применения и дозы.** **Препарат предназначен только для лечения взрослых.** Рекомендуемую дозу препарата следует принимать внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30-120 мг (1/2 - 2 таблетки) в один приём. Рекомендуется проглотить таблетку или половину таблетки целиком, не разжевывая и не измельчая. При пропуске одного или более приемов препарата нельзя принимать более высокую дозу в следующий прием, пропущенную дозу следует принять на следующий день. Как и в отношении других гипогликемических лекарственных средств, дозу препарата в каждом случае необходимо подбирать индивидуально, в зависимости от концентрации глюкозы крови и HbA_{1c}. **Побочное действие.** Учитывая опыт применения гликлазида, следует помнить о возможности развития следующих побочных эффектов. *Гипогликемия.* Как и другие препараты группы сульфонилмочевины, препарат Диабетон® МВ может вызывать гипогликемию в случае нерегулярного приема пищи и особенно, если приём пищи пропущен. *Другие побочные эффекты.* Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, запоры. Прием препарата во время завтрака позволяет избежать этих симптомов или минимизировать их. Более подробная информация размещена в инструкции по медицинскому применению препарата. **Передозировка.** При передозировке производными сульфонилмочевины может развиться гипогликемия. Возможно развитие тяжелых гипогликемических состояний, сопровождающихся комой, судорогами или другими неврологическими нарушениями. При появлении таких симптомов необходимо оказание скорой медицинской помощи и немедленная госпитализация. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** 1) Препараты и вещества, способствующие увеличению риска развития гипогликемии: Миконазол, Фенилбутазон, Этанол²; 2) Препараты, способствующие увеличению содержания глюкозы в крови: Даназол, Липропромазин, Глюкокортикостероиды, Ритодрин, сальбутамол, тербуталин (внутреннее введение); 3) Сочетания, которые должны быть приняты во внимание Антикоагулянты (например, варфарин). Производные сульфонилмочевины могут усиливать действие антикоагулянтов при совместном приеме. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** В связи с возможным развитием гипогликемии при применении препарата Диабетон® МВ пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии и должны соблюдать осторожность во время управления транспортными средствами или выполнения работы, требующей высокой скорости физических и психических реакций, особенно в начале терапии. **Форма выпуска.** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 1 или 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 15 таблеток в блистер из ПВХ/Ал. По 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

*Более подробную информацию см. в Полной инструкции по медицинскому применению препарата.

1. ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med. 2008;358:2560-2572.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Диабетон МВ, 2013 год

АО «Сервье»



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел. (495) 937 0700, факс: (495) 937 0701.

0,3%, $p=0,003$). В ходе 5-летнего наблюдения было выявлено, что в группах с обходным желудочным анастомозом по Ру или рукавной резекцией желудка изменения некоторых параметров были выражены сильнее, чем в группе, получавшей только медикаментозную терапию: масса тела (-23, -19 и -5% в группах с обходным желудочным анастомозом по Ру, рукавной резекцией желудка и медикаментозной терапией соответственно); уровень триглицеридов (-40, -29 и -8%); уровень липопротеинов высокой плотности (32, 30 и 7%); уровень назначаемого инсулина (-35, -34 и -13%); качество жизни [показатель общего состояния здоровья увеличился на 17, 16 и 0,3; в ходе проведения медицинского обследования использовалось RAND 36 (медицинское изучение результатов обзора здоровья с помощью 36 вопросов), полученные значения заключены в диапазоне от 0 до 100, где более высокие значения указывают на более высокий уровень жизни] ($p<0,05$ для всех сравнений). Не выявлено серьезных поздних хирургических осложнений, за исключением одной повторной операции.

Выводы. Данные 5-летнего наблюдения показали, что среди пациентов с СД2 и ИМТ от 27 до 43 кг/м² бариатрическая хирургия в сочетании с интенсивной медикаментозной терапией более эффективна, чем только интенсивная медикаментозная терапия, по отношению к снижению показателей (а в некоторых случаях и их устранению) гипергликемии.

ВЛИЯНИЕ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИНГА ГЛЮКОЗЫ НА ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ У ВЗРОСЛЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1, КОТОРЫМ НАЗНАЧЕНЫ ИНЪЕКЦИИ ИНСУЛИНА: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ DIAMOND

Источник:

Beck R.W.,
Riddlesworth T.,
Ruedy K., et al.
JAMA. 2017;
317 (4): 371–8.
doi: 10.1001/
jama.2016.19975.
PMID: 28118453

В более ранних клинических исследованиях, результаты которых свидетельствовали в пользу непрерывного мониторинга глюкозы (Continuous Glucose Monitoring, CGM) в терапии сахарного диабета типа 1 (СД1), в основном в анализ включали данные взрослых, использующих инсулиновые помпы, тогда как большинству взрослых с СД1 назначают инъекции инсулина.

Цель исследования – определить эффективность CGM у взрослых с СД1, получающих инсулин в виде инъекций.

Дизайн, условия и участники. С октября 2014 г. по май 2016 г. на базе 24 отделений эндокринологии в США было проведено рандомизированное клиническое исследование, включившее данные 158 взрослых с СД1, использующих многократные ежедневные инъекции инсулина, со средним уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в диапазоне от 7,5 до 9,9%.

Вид медицинского вмешательства. Случайное распределение 2:1 в группу CGM ($n=105$) или группу стандартной терапии (контрольная группа; $n=53$).

Основные результаты и показатели. Критерием первичного исхода было изменение уровня HbA_{1c} (измерялся в центральной лаборатории в начале исследования и через 24 нед после его начала). Было выбрано 18 вторичных или поисковых конечных точек, 15 из них представлены в данной статье, в том числе длительность гипогликемии на уровне <70 мг/дл, измеряемой в ходе проведения CGM в течение 7 дней на 12-й и 24-й неделях исследования.

Результаты. Из 158 рандомизированных участников [средний возраст 48 лет (SD 13); 44% женщин; средний исходный уровень HbA_{1c} – 8,6% (SD 0,6%); средняя длительность сахарного диабета 19 лет (интерквартильный размах, 10–31 год)] 155 (98%) завершили исследование. В группе CGM 93% проходили CGM на протяжении 6 дней в неделю или более в течение 6 мес. Средний показатель снижения уровня HbA_{1c} от исходных значений составил 1,1% в 12 нед и 1,0% в 24 нед в группе CGM и 0,5 и 0,4% соответственно в группе контроля (модель повторных измерений, $p<0,001$). В 24 нед в скорректированной терапевтической группе среднее отличие уровня HbA_{1c} от исходных показателей составило -0,6% (95% доверительный интервал от -0,8 до -0,3; $p<0,001$). Средняя длительность гипогликемии с уровнем <70 мг/дл составила 43 мин/сут (межквартильный размах, 27–69) в группе CGM против 80 мин/сут (межквартильный размах 36–111) в группе контроля ($p=0,002$). Тяжелые гипогликемические события произошли у 2 участников в каждой группе.

Выводы. Среди взрослых с СД1, использующих многократные ежедневные инъекции инсулина, CGM привело к большему снижению уровня HbA_{1c} в течение 24 нед наблюдения, по сравнению с данными группы применения стандартной терапии. Для оценки долгосрочной эффективности такого метода, а также клинических исходов и неблагоприятных последствий необходимо проведение дальнейших клинических исследований.

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ВАРИАНТОВ КОНТРОЛЯ ПОСТПРАНДИАЛЬНОГО УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Несмотря на то что уровень контроля гликемии обычно оценивается по значениям HbA_{1c} и глюкозы натощак, постпрандиальная глюкоза (ППГ) также является важным фактором оценки уровня общей гликемии. Кроме того, ранее была установлена связь между изменением уровня ППГ и развитием осложнений сахарного диабета (СД). В данном обзоре рассмотрено влияние сахароснижающей терапии (в том числе препаратов, принимаемых во время еды) на постпрандиальную гипергликемию у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД2). Поиск данных проводили в системе PubMed для выявления клинических исследований препаратов, назначаемых с целью контроля постпрандиального уровня глюкозы при СД2. Различные методы лечения могут аналогично влиять на уровень HbA_{1c} , но по-разному влиять на контроль уровня ППГ и колебания уровня глюкозы. К более ранним классам пероральных сахароснижающих препаратов, принимаемых во время еды с целью снижения уровня ППГ, относят меглитиниды и ингибиторы α -глюкозидазы. Также эффективно влияют на постпрандиальную гипергликемию такие инъекционные препараты, как прандиальные аналоги инсулина, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1) и аналог амилина – прамлинтид. По сравнению с АР ГПП-1 длительного действия АР ГПП-1 короткого действия (эксенатид 2 раза в сутки и ликсисенатид 1 раз в сутки) оказывают более значимое влияние на контроль ППГ, что в первую очередь опосредуется через более выраженное влияние в отношении снижения скорости эвакуации пищи из желудка. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа также снижают постпрандиальную гипергликемию. Для еще большего приближения гликемического контроля к физиологической норме в идеале выбранная терапия должна приводить к снижению суточных колебаний глюкозы, в том числе гипергликемических пиков и гипогликемических провалов, а также к долгосрочному гликемическому контролю.

Ключевые слова:

колебания уровня глюкозы, гликемический контроль, постпрандиальный уровень глюкозы, лечение, сахарный диабет типа 2

Источник:

Aronoff S.L. Postgrad Med. 2017; 129 (2): 231–41. doi: 10.1080/00325481.2017.1285191.

PMID: 28118069

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА КОЭНЗИМА Q_{10} НА УРОВНИ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО В КРОВИ НОВОГО АДИПОКИНА АДИПОЛИНА/STRP12 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

Адиполин – новый адипокин, уровень которого предположительно снижается при сахарном диабете, ожирении и воспалительных процессах и который, возможно, улучшает контроль за уровнем глюкозы в крови. Известно, что коэнзим Q_{10} способен повышать чувствительность к инсулину. **Целью** данного исследования было изучение влияния приема препаратов коэнзима Q_{10} на уровень адиполина в крови и метаболизм глюкозы у больных сахарным диабетом с избыточной массой тела и ожирением.

Материал и методы. 64 пациента с сахарным диабетом типа 2 (СД2) и индексом массы тела (ИМТ) >25 , но <35 кг/м² были рандомизированы для получения 200 мг Q_{10} или плацебо ежедневно в течение 12 нед. До и после приема ученые измеряли уровни адиполина, глюкозы, инсулина и HbA_{1c} в сыворотке крови натощак, а также индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину).

Результаты. После приема препаратов в группе Q_{10} уровень адиполина значительно уменьшился (с $38,19 \pm 32,02$ до $29,03 \pm 34,23$ нг/мл; $p=0,001$), также резко снизился уровень HbA_{1c} (только в группе приема Q_{10}) (с $8,6 \pm 2,2$ до $7,9 \pm 2,1\%$, $p<0,001$). В конце исследования уровень HbA_{1c} был незначительно ниже в группе Q_{10} , по сравнению с группой плацебо ($p=0,056$). Также в группе Q_{10} статистически значимо уменьшились такие показатели, как масса тела ($p=0,003$), ИМТ ($p=0,003$) и окружность талии ($p=0,016$). Никаких существенных отличий внутри и между группами в отношении уровня глюкозы в сыворотке крови натощак, а также уровня инсулина, измеренного натощак, и индекса НОМА-IR не отмечено.

Выводы. Коэнзим Q_{10} значительно снижает уровень HbA_{1c} у больных СД2 с избыточной массой тела и ожирением, при этом уровни адиполина, что интересно, также снижаются. В этом исследовании Q_{10} оказывал влияние на гомеостаз глюкозы, регуляция которого, согласно ожиданиям авторов, должна была быть опосредована увеличением концентрации адиполина. Схожесть механизмов действия Q_{10} и адиполина может объяснить отрицательное влияние коэн-

Источник:

Mehrdadi P., Kolehrouz Mohammadi R., Alipoor E., et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2017; 125 (3): 156–62. doi: 10.1055/s-0042-110570.

PMID: 27657997

зима Q_{10} на уровень адиполина. Кроме того, предположительный антиадипогенный эффект коэнзима Q_{10} может объяснить значительное снижение массы тела и окружности талии и, следовательно, снижение уровня адиполина. Необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения роли адиполина в метаболизме глюкозы, а также возможных эффектов коэнзима Q_{10} на жировую ткань и адипокины.

ИНТЕНСИВНЫЙ СКРИНИНГ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ЛЕЧЕБНАЯ ПРОГРАММА УЛУЧШАЮТ ПОКАЗАТЕЛИ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Источник:

Su X.F., Sun L., Liu B.L.
Exp Clin Endocrinol
Diabetes. 2017;
125 (3): 151–5.
doi: 10.1055/
s-0042-116312.
PMID: 27750353

Известно, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно с ишемической болезнью сердца, наблюдается высокая частота встречаемости сахарного диабета (СД). Однако при этом адекватный контроль уровня глюкозы часто отсутствует. Интенсивный скрининг больных СД и специальная лечебная программа были разработаны для выявления и лечения СД у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Методы. Обследованы взрослые стационарные больные 2 кардиологических отделений (А и В) больницы города Нанкин, Наньцзин, Китай. Пациенты были распределены по двум отделениям случайным образом. Помимо рутинного обследования и лечения, в отделении А проводился интенсивный скрининг и вводилась специальная программа лечения с целью выявления и лечения пациентов с СД или нарушениями регуляции уровня глюкозы (IGR). Сравнивались концентрации гликозилированного сывороточного белка, длительность госпитализации, а также медицинские и общие расходы в 2 отделениях.

Результаты. Уровень распространенности СД в отделении Б составил 17,85%. С применением указанной программы уровень распространенности СД был выше в отделении А (29,7%), а уровень распространенности IGR составил 7,8%. Общая частота встречаемости аномального метаболизма глюкозы в отделении А составила 37,5%. Рассмотренная в данном исследовании программа сопровождается значимым снижением медицинских расходов и времени пребывания в стационаре пациентов, нуждающихся в чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ), а также снижением как медицинских, так и общих расходов на больных, не нуждающихся в ЧКВ в отделении А (по сравнению с отделением Б, пациенты которого получали стандартное лечение).

Вывод. Интенсивный скрининг и специальная лечебная программа повышают скорость диагностики СД и IGR среди больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также позволяют более эффективно контролировать гипергликемию и ассоциированы со снижением длительности госпитализации и объема медицинских и общих затрат больницы.

ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННОЕ ВЛИЯНИЕ ИНТЕНСИВНОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ И ПРИЕМА МЕТФОРМИНА НА ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЛЮДЕЙ С ПРЕДИАБЕТОМ: ПРИМЕНЕНИЕ G-ОЦЕНКИ

Источник:

Salimi Y., Fotouhi A.,
Mohammad K., et al.
Arch Iran Med. 2017;
20 (1): 55–9.
doi: 0172001/AIM.0012.
PMID: 28112533

В условиях несоблюдения предписанного режима терапии анализ на множестве всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению (ИТТ) сохраняет рандомизацию, но не приводит к комплексному сравнению исходов между рабочими группами. В исследовании проводился повторный анализ программы профилактики диабета. **Цель** исследования заключалась в оценке причинно-следственного влияния лечения с введением интенсивного образа жизни или назначения метформина (сравнение данных проводилось с данными группы плацебо) на артериальное давление и липидограмму с использованием G-оценки и принятием во внимание несоблюдения предписанного режима терапии.

Методы. В рамках программы профилактики диабета 3052 пациента с предиабетом были рандомизированы в группы назначения метформина ($n=1015$), плацебо ($n=1014$) или интенсив-

ного образа жизни ($n=1023$). G-оценка вводилась для анализа причинно-следственного влияния интенсивного образа жизни или приема метформина (по сравнению с плацебо) на значения артериального давления и липидограмму 2973 пациентов, в отношении которых были собраны данные о соблюдении предписанного режима терапии. Для сравнения также был проведен стандартный ИТТ-анализ.

Результаты. Результаты G-оценки показали, что интенсивный образ жизни существенно улучшает показатели систолического и диастолического артериального давления и липидограмму. Значения G-оценки влияния метформина vs плацебо, а также влияния интенсивного образа жизни vs метформин на артериальное давление и липидограмму были более значимыми, чем в ходе проведения ИТТ-анализа.

Вывод. Показатели G-оценки указывают на то, что интенсивный образ жизни улучшает известные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая систолическое и диастолическое артериальное давление, а также уровни триглицеридов и липопротеинов высокой плотности, в большей степени, нежели согласно данным стандартного ИТТ-анализа. Уровень приверженности назначенному лечению следует измерять во всех рандомизированных исследованиях, а G-оценка должна стать стандартным анализом для рандомизированных исследований с существенным несоблюдением предписанного режима терапии.

СРАВНЕНИЕ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ГЛЮКОЗЫ И СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ У ВЗРОСЛЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1, ПОЛУЧАЮЩИХ МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЕЖЕДНЕВНЫЕ ИНЪЕКЦИИ ИНСУЛИНА: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ GOLD

Большинство больных сахарным диабетом типа 1 (СД1) не достигают рекомендованного уровня гликемии.

Задачи. Оценить влияние непрерывного мониторинга глюкозы у взрослых с СД1, получающих множественные ежедневные инъекции инсулина.

Дизайн, условия и участники. Открытое рандомизированное клиническое исследование, проведенное в 15 поликлиниках Швеции с 24 февраля 2014 г. по 1 июня 2016 г. В нем принял участие 161 пациент с СД1 и уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) не менее 7,5% (58 ммоль/моль), получающий множественные ежедневные инъекции инсулина.

Вмешательства. Все участники были рандомизированы для получения лечения с использованием непрерывной системы мониторинга глюкозы или стандартного лечения в течение 26 нед, разделенных 17-недельным периодом выведения препарата из организма.

Основные результаты и показатели. Изучали отличия в уровнях HbA_{1c} между 26 и 69 нед для двух видов лечения. Были также изучены побочные эффекты, включая тяжелую гипогликемию.

Результаты. Средний возраст 161 рандомизированного участника составил 43,7 года, женщин было 45,3%, средний уровень HbA_{1c} составил 8,6% (70 ммоль/моль). Суммарно данные наблюдения были получены для 142 участников в оба периода лечения. Среднее значение HbA_{1c} составило 7,92% (63 ммоль/моль) в группе непрерывного мониторинга глюкозы и 8,35% (68 ммоль/моль) в группе стандартного лечения [средняя разница -0,43% (95% доверительный интервал от -0,57 до -0,29) или -4,7 (-6,3–3,3 ммоль/моль), $p<0,001$]. Из 19 вторичных конечных точек, включающих социально-психологические и различные гликемические показатели, 6 соответствовали многоуровневым критериям исследования статистической значимости и показали преимущество непрерывного мониторинга глюкозы перед стандартным лечением. У 5 пациентов в группе стандартного лечения и у 1 пациента в группе постоянного мониторинга глюкозы наблюдалась тяжелая гипогликемия. Во время периода выведения препарата из организма, когда пациенты получали стандартную терапию, у 7 пациентов была зарегистрирована тяжелая гипогликемия.

Вывод. Среди пациентов с СД1, не достигших адекватного уровня контроля, получавших множественные ежедневные инъекции инсулина, использование непрерывного мониторинга глюкозы в течение 26 нед привело к снижению уровня HbA_{1c} по сравнению со стандартным лечением. Необходимо проведение дальнейших исследований для оценки клинических результатов и отсроченных неблагоприятных эффектов.

Источник:

Lind M., Polonsky W., Hirsch I.B., et al. JAMA. 2017; 317 (4): 379–87. doi: 10.1001/jama.2016.19976. PMID: 28118454

СРАВНЕНИЕ ПОЛЬЗЫ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ВЫСОКОИНТЕНСИВНОГО ИНТЕРВАЛЬНОГО ТРЕНИНГА СО СНИЖЕННОЙ СИЛОВОЙ НАГРУЗКОЙ И ХОДЬБЫ СРЕДНЕЙ ИНТЕНСИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Ключевые слова:

НПТ, VO_{2max} , артериальное давление, контроль гликемии, интервальная тренировка, спринт

Источник:

Ruffino J.S., Songsorn P., Haggett M., et al. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017; 42 (2): 202–8. doi: 10.1139/apnm-2016-0497.

PMID: 28121184

Высокоинтенсивный интервальный тренинг со сниженной силовой нагрузкой (REHIT) – это малозатратная по времени эффективная нагрузка, которая может улучшить аэробную выносливость и чувствительность к инсулину у людей с малоподвижным образом жизни. В настоящем исследовании сравнивались эффекты REHIT и ходьбы умеренной интенсивности по маркерам здоровья у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД2) в ходе проведения противовесного перекрестного исследования. 16 мужчин с СД2 (средний возраст \pm SD: 55 \pm 5 лет, индекс массы тела: 30,6 \pm 2,8 кг \times м², максимальная аэробная работоспособность: 27 \pm 4 мл \times кг⁻¹ \times мин⁻¹) завершили 8-недельный REHIT (три 10-минутных малоинтенсивных сеанса езды на велосипеде/неделя с двумя тотальными спринтами 10–20 с) и 8 нед ходьбы средней интенсивности (пять 30-минутных занятий/неделя при интенсивности, соответствующей 40–55% резерва сердечного ритма), с 2-месячным отмывочным периодом между вмешательствами. До и после каждого вмешательства участники проходили поэтапный тест на спортивную подготовку, пероральный тест толерантности к глюкозе (ПГТТ), двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию всего тела и непрерывный мониторинг уровня глюкозы. REHIT ассоциировался со значительно большим увеличением максимума аэробной выносливости по сравнению с ходьбой (7% против 1%, время вмешательства \times интервенционный эффект: $p < 0,05$). Как REHIT, так и ходьба уменьшали показатели среднего артериального давления в покое (-4%, основной эффект времени: $p < 0,05$) и уровень плазменного фруктозамина (-5%, основной эффект времени: $p < 0,05$). Ни одно вмешательство не привело к значительному улучшению показателей чувствительности к инсулину (по результатам ПГТТ), гликемического контроля (непрерывный мониторинг глюкозы), липидограммы или конституции. Авторы пришли к выводу, что REHIT улучшает аэробную выносливость в 5 раз сильнее, чем ходьба с умеренной интенсивностью. Но, как и ходьба, REHIT не эффективен в отношении повышения чувствительности к инсулину или гликемического контроля у пациентов с СД2 в краткосрочной перспективе.

ВЛИЯЮТ ЛИ ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ НА СКОРОСТЬ МЕТАБОЛИЗМА В ПОКОЕ У ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ?

Ключевые слова:

подростки, аэробные нагрузки, упражнения с отягощением, скорость метаболизма в покое, молодежь

Источник:

Alberga A.S., Prud'homme D., Sigal R.J., et al. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017; 42 (1): 15–22. doi: 10.1139/apnm-2016-0244.

PMID: 27923279

Авторы решили проверить гипотезу о том, что тренировка, включающая упражнения с отягощением, проведенная отдельно или в сочетании с аэробными физическими упражнениями, увеличит скорость метаболизма в покое (RMR), по сравнению с проведением отдельно аэробных нагрузок либо полным отсутствием физической нагрузки. Постпубертатные подростки ($n=304$) в возрасте 14–18 лет с ожирением [индекс массы тела (ИМТ) ≥ 95 -го перцентиля] или избыточной массой тела (ИМТ ≥ 85 -го перцентиля + дополнительный фактор риска развития диабета) были рандомизированы в 4 группы (исследование проводилось в течение 22 нед): аэробные нагрузки, тренировки с упражнениями с отягощением, комбинированные тренировки с аэробными нагрузками и упражнениями с отягощением, группа контроля. Все участники получили консультацию диетолога, направленную на соблюдение ежедневного энергетического дефицита в размере 250 ккал. RMR измеряли с привлечением метода непрямой калориметрии и используя данные о составе тела, полученные путем применения МРТ (магнитно-резонансная томография). Никаких существенных различий в RMR между группами не отмечено, несмотря на значительное внутригрупповое увеличение безжировой массы в аэробных, использующих упражнения с отягощением и комбинированных тренировочных группах. Значения RMR в начале исследования и через 6 мес после составили: в аэробной группе – 1972 \pm 38 и 1990 \pm 41; в группе упражнений с отягощением – 2024 \pm 37 и 1992 \pm 41; в комбинированной группе – 2023 \pm 38 и 1995 \pm 38; в группе контроля – 2075 \pm 38 и 2073 \pm 39 ккал/сут ($p > 0,05$). После корректировки данных на показатели общей массы тела и массы тела без жира временных отличий в значениях RMR между группами не выявлено. Анализ данных совокупности пациентов без отклонений от протокола (только участники с приверженностью программе $\geq 70\%$) и анализ данных, стратифицированных по половому признаку, также

не выявили различий в RMR между группами. В заключение, несмотря на увеличение безжировой массы во всех группах, где пациенты выполняли упражнения, 6-месячная аэробная, с отягощением или комбинированная тренировка с незначительным ограничением в питании не увеличивала RMR, по сравнению с показателями подростков с ожирением, соблюдавших только диету без выполнения упражнений.

ВЛИЯНИЕ ОЖИДАНИЯ ПОТЕРИ МАССЫ ТЕЛА НА ЕЕ СНИЖЕНИЕ, А ТАКЖЕ ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ОТ ПОТЕРИ МАССЫ ТЕЛА НА ЕЕ ПОДДЕРЖАНИЕ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ОЖИРЕНИИ

В настоящий момент данные о том, способствуют ли когнитивные механизмы потере массы тела и ее поддержанию, достаточно противоречивы.

Цель исследования – оценить влияние ожидания потери массы тела на ее снижение, а также влияние уровня удовлетворенности от потери массы тела на ее поддержание у пациентов с тяжелым ожирением.

Дизайн. В ходе проведения рандомизированного исследования сравнивались 2 вида низкокалорийных диет (с высоким содержанием белка и с высоким содержанием углеводов), назначаемых в сочетании с когнитивно-поведенческой терапией, направленной на потерю массы тела, проводимую в течение 51 нед и разделенную на 2 фазы: фазу снижения массы тела (3 нед стационарного лечения и 24 нед амбулаторного лечения) и фазу ее поддержания (24 нед амбулаторного лечения).

Участники и условия. В исследовании приняли участие 88 человек с тяжелым ожирением (средний возраст 46,7 года и средний индекс массы тела – 45,6). Все они были направлены на консультацию в медицинскую службу по проблемам с массой тела и питанием.

Массу тела оценивали в начале исследования, через 3, 27 (конец фазы снижения массы тела) и 51 нед (конец фазы поддержания массы тела). Ожидаемые потери массы тела были запроотолированы в ходе регистрации участников, а уровень удовлетворенности от снижения массы тела оценивали через 27 нед после начала исследования.

Статистический анализ. Взаимосвязь между ожидаемым снижением массы тела и истинным оценивали с использованием линейной модели смешанного типа. Связь между потерей массы тела и уровнем удовлетворенности конечными результатами анализировали с привлечением линейной регрессии.

Результаты. Показатели ожидаемой потери массы тела и уровня удовлетворенности от его потери в обеих группах были одинаковыми, а потому результаты объединили. В целом общая сумма ожидаемых потерь массы тела (в килограммах) (но не ожидаемый процент потери массы тела) является прогностическим фактором снижения массы тела. Уровень удовлетворенности от снижения массы тела и количество потерянной массы тела (в килограммах) были независимыми прогностическими факторами ее поддержания.

Выводы. Более высокие ожидаемые показатели снижения массы тела положительно влияют на ее снижение. Общий уровень потерянной массы тела и уровень удовлетворенности от ее потери коррелируют с поддержанием оптимальной массы тела в течение 1 года, согласно данным последующего врачебного наблюдения.

Ключевые слова:

ожирение, снижение массы тела, поддержание массы тела, ожидаемая потеря массы тела, удовлетворение от снижения массы тела

Источник:

Calugi S., Marchesini G., El Ghoch M., et al. J Acad Nutr Diet. 2017; 17 (1): 32–8. doi: 10.1016/j.jand.2016.09.001.

PMID: 27780692

ЛЕЧЕНИЕ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА И ГИПОТИРОКСИНЕМИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Субклинические формы патологии щитовидной железы во время беременности могут быть ассоциированы с неблагоприятными исходами, в том числе более низким IQ у потомства, чем в норме. Пока не ясно, улучшает ли когнитивные способности детей лечение левотироксином беременных с субклиническим гипотиреозом или гипотироксинемией.

Методы. В исследовании приняли участие женщины с одноплодной беременностью и сроком гестации до 20 нед. Все они были обследованы на предмет выявления субклинического гипотиреоза с уровнем тиреотропина 3 4,00 мЕД/л и нормальным уровнем свободного тироксина (T_4) [0,86–1,90 нг/дл (11–24 пмоль/л)] и гипотироксинемии с нормальным уровнем тиреотропина

Источник:

Casey B.M., Thom E.A., Peaceman A.M. N Engl J Med. 2017; 376 (9): 815–25. doi: 10.1056/NEJMoa1606205.

PMID: 28249134

(0,08–3,99 мЕД/л) и низким уровнем свободного T_4 (<0,86 нг/дл). Женщины были рандомизированы на получение плацебо или левотироксина. Ежемесячно оценивали функцию щитовидной железы и корректировали дозу левотироксина для достижения нормального уровня тиреотропина и свободного T_4 с фиктивной коррекцией в группе плацебо. Дети ежегодно в течение 5 лет проходили поведенческое тестирование и тест на развитие. Первичными результатами были показатель IQ в 5 лет (или в 3 года, если в 5 лет обследование было пропущено) либо смерть в возрасте до 3 лет.

Результаты. Всего 677 женщин с субклиническим гипотиреозом были рандомизированы в среднем на 16,7-й неделе гестации, и 526 женщин с гипотироксинемией – в среднем на 17,8-й неделе. В исследовании с субклиническим гипотиреозом средний балл IQ у детей в группе с левотироксином составил 97 [95% доверительный интервал (ДИ) от 94 до 99], а в группе плацебо – 94 (95% ДИ от 92 до 96) ($p=0,71$). В эксперименте с гипотироксинемией средний показатель IQ в группе с левотироксином был 94 (95% ДИ от 91 до 95), а в группе плацебо 91 (95% ДИ, от 89 до 93) ($p=0,30$). В каждом испытании у 4% детей балл IQ был ниже возрастной нормы. Статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было, как в отношении любых других нейрокогнитивных исходов или исходов беременности, так и в частоте неблагоприятных событий, низкой в обеих группах.

Выводы. Лечение субклинического гипотиреоза или гипотироксинемии, начатое в сроки между 8-й и 20-й неделями беременности, не приводит к значительному улучшению когнитивных исходов у детей в возрасте до 5 лет, по сравнению с отсутствием лечения в данных условиях.

ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕВОТИРОКСИНОМ НА ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С АУТОИММУННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Источник:

Nazarpour S.,
Ramezani Tehrani F.,
Simbar M., et al.
Eur J Endocrinol. 2017;
176 (2): 253–65.
doi: 10.1530/
EJE-16-0548.
PMID: 27879326

Несмотря на данные исследований, указывающие на то, что положительная реакция антител щитовидной железы во время беременности связана с ее неблагоприятными исходами, в отношении лечения беременных женщин с эутиреоидным/субклиническим гипотиреозом аутоиммунным поражением щитовидной железы нет достаточной доказательной базы о влиянии левотироксина (LT_4) на исход беременности.

Цели исследования: выяснить, повышается ли частота неблагоприятных исходов беременности у женщин с аутоиммунной болезнью щитовидной железы без ее явной дисфункции, а кроме того, улучшает ли лечение LT_4 исход беременности у женщин с данным заболеванием.

Методы. Проведено проспективное исследование, в котором приняли участие женщины на I триместре беременности. Исследование проводилось среди беременных, находящихся под дородовым наблюдением в центрах Университета медицинских наук им. Шахида Бехешти. Из 1746 женщин, прошедших скрининг на дисфункцию щитовидной железы, во вторую фазу исследования были включены 1028 эутиреоидных женщин с отрицательным тестом на антитела к тиреоидной пероксидазе (ТРОАб⁻) и 131 ТРОАб⁺-женщина без явной дисфункции щитовидной железы. ТРОАб⁺-женщины были случайным образом разделены на 2 группы: группа А ($n=65$), получавшая лечение LT_4 , и группа В ($n=66$), не получавшая никакого лечения. 1028 ТРОАб⁻-женщин (группа С) были включены в группу контроля с нормальным распределением совокупности данных. В число первичных исходов были включены преждевременные роды и выкидыш. В число вторичных исходов авторы включили отторжение плаценты, мертворождение, госпитализацию новорожденного и его уровень тиреотропного гормона (ТТГ).

Результаты. В группах В и С отмечалась более низкая частота преждевременных родов по сравнению с группой А [отношение рисков (ОР) =0,30, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,1–0,85, $p=0,0229$] и (ОР=0,23, процентное соотношение женщин с различными уровнями ТТГ, 95% ДИ: 0,14–0,40, $p<0,001$) соответственно. Статистически значимой разницы в частоте преждевременных родов между группами А и С не выявлено (ОР=0,79, 95% ДИ: от 0,30 до -2,09, $p=0,64$). Число пациенток, которым потребовалось медицинское вмешательство по поводу преждевременных родов, составило 1,7 (95% ДИ: 0,039–0,30).

Вывод. Лечение LT_4 снижает риск преждевременных родов у ТРОАб⁺-женщин.

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА ЭНДОКРИННЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Настоящее исследование было разработано для оценки влияния метформина на метаболические и эндокринные аспекты ведения пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). В исследовании приняли участие 40 пациенток с СПКЯ. Все они были разделены на 2 группы: группу метформина (500 мг 3 раза в сутки, $n=20$) или плацебо ($n=20$). Наблюдение велось в течение 3 последовательных месяцев. В начале и через 3 мес терапии были получены данные о сывороточной концентрации глюкозы крови натощак, уровнях инсулина, инсулиноподобного фактора 3 (INSL-3), вистафина, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), а также о гомеостатической модели оценки резистентности к инсулину (НОМА-IR). Основные показатели эндокринной и метаболической активности значительно изменились после лечения метформином. Систолическое и диастолическое артериальное давление было значительно снижено в группе метформина по сравнению с плацебо ($p<0,001$). Также после лечения метформином наблюдалось значительное сокращение размера правого яичника ($p=0,05$), но не выявлено изменений размера левого яичника ($p>0,12$). Кроме того, после лечения метформином наблюдалось значительное снижение сывороточных уровней ФСГ ($p>0,01$), ЛГ ($p>0,001$) и вистафина ($p>0,001$). Однако изменения НОМА-IR (используется для оценки уровня резистентности к инсулину) не достигли статистической значимости ($p=0,20$).

Авторы пришли к выводу о том, что лечение метформином у женщин с СПКЯ значительно улучшает показатели систолического и диастолического артериального давления. Кроме того, наблюдалось улучшение гормонального профиля в виде снижения уровней ЛГ, ФСГ и вистафина. Таким образом, терапевтическое вмешательство с метформином может иметь клиническое значение в группе высокого риска молодых женщин с СПКЯ.

Источник:

Zahra M., Shah M., Ali A., Rahim R. Horm Metab Res. 2017; 49 (2): 103–8. doi: 10.1055/s-0042-119041.

PMID: 27813052

Субклинический тиреотоксикоз и сердечно-сосудистая система



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

¹ ФГБОУ ВО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
² ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва

Взаимосвязь между функциональным состоянием щитовидной железы и деятельностью сердечно-сосудистой системы установлена более 200 лет назад. До последнего времени преимущественно изучались изменения миокарда при манифестных заболеваниях щитовидной железы. Однако сейчас большой интерес для практической медицины представляют субклинические состояния щитовидной железы и их влияние на работу сердца. Результаты большого количества проведенных исследований достаточно противоречивы, но тот факт, что уже на стадии субклинических нарушений работы щитовидной железы происходят изменения в сердечно-сосудистой системе, является неоспоримым. Так, уже при субклиническом тиреотоксикозе возникают нарушения ритма сердца и изменяется его геометрия.

Ключевые слова:

субклинический тиреотоксикоз, частота сердечных сокращений, фибрилляция предсердий, ремоделирование миокарда

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 2. С. 16–21.
Статья поступила в редакцию: 02.05.2017. Принята в печать: 13.06.2017.

Subclinical thyrotoxicosis and the cardiovascular system

Demidova T.Yu.¹, Drozdova I.N.¹,
Potekhin N.P.², Orlov F.A.²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow
² Chief Clinical Military Hospital named after N.N. Burdenko, Moscow

The relationship between the functional status of the thyroid gland and the activity of the cardiovascular system established over 200 years ago. Until recently, mainly studied the changes of myocardium in manifesting diseases of the thyroid gland. However, it is now of great interest for practical medicine represent a subclinical thyroid condition and their effect on the heart. The results of a large number of studies are rather contradictory, but the fact that at the stage of subclinical disorders of the thyroid gland changes occur in the cardiovascular system, is undeniable. Already in subclinical hyperthyroidism with disturbances of heart rhythm and changes its geometry.

Keywords:

subclinical hyperthyroidism, heart rate, atrial fibrillation, myocardial remodeling

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2017; (2): 16–21.
Received: 02.05.2017. Accepted: 13.06.2017.

Диагностика субклинических состояний функциональной активности щитовидной железы (ЩЖ) стала возможной благодаря развитию лабораторных мето-

дов исследования. Для определения функциональных нарушений ЩЖ важное значение имеет уровень тиреотропного гормона (ТТГ) [1]. Современные высокочувствительные

методы третьего поколения позволяют определить концентрацию ТТГ $<0,01$ мЕд/л, поэтому с их помощью удается выявить малейшие изменения данного показателя [2]. Созданная в 2002 г. рабочая группа, включающая представителей Американской тиреологической ассоциации, Американской ассоциации клинических эндокринологов, Эндокринологического общества, установила референсный интервал для ТТГ – 0,45–4,50 мЕд/л. Уровень ТТГ $<0,1$ мЕд/л предложено считать существенно сниженным, от 0,1 до 0,45 мЕд/л – незначительно сниженным [3].

Для субклинического тиреотоксикоза характерны сниженный уровень ТТГ и нормальные уровни свободного T_4 (св. T_4) и свободного T_3 (св. T_3). При этом, как правило, какие-либо симптомы отсутствуют или они неспецифичны [2, 4, 5].

Распространенность субклинического тиреотоксикоза варьируется от 0,6 до 3,9% населения – в зависимости от чувствительности метода исследования, используемого для определения ТТГ, и дефицита йода в регионе [4, 5]. В йоддефицитных регионах распространенность субклинического тиреотоксикоза может быть значительно выше. В среднем в популяции частота субклинического тиреотоксикоза составляет около 2% [6–8].

Этиология субклинического тиреотоксикоза

Субклинический тиреотоксикоз принято подразделять на экзогенный и эндогенный. Причинами первого являются передозировка левотироксином при заместительной терапии гипотиреоза или супрессивной терапии у пациентов, получающих лечение по поводу высокодифференцированного рака ЩЖ, а также прием йодсодержащих препаратов, в частности амиодарона, рентгеноконтрастных средств. Причинами второго – болезнь Грейвса, многоузловой зоб и функциональная автономия ЩЖ [3, 9–13]. Среди эндогенных причин первое место занимает болезнь Грейвса. По данным В. Brownlie и соавт., около 20% пациентов, получавших радиоiod-терапию или подвергнутых субтотальной тиреоидэктомии по поводу болезни Грейвса, имеют низкий уровень ТТГ при нормальных сывороточных концентрациях св. T_3 и св. T_4 . Низкий уровень ТТГ наблюдался у аналогичного количества пациентов, получавших медикаментозную тиреостатическую терапию [14, 15]. Однако болезнь Грейвса может быть причиной субклинического тиреотоксикоза и без предшествующего лечения манифестного тиреотоксикоза – так называемая ранняя болезнь Грейвса. Ее подтверждением служит диффузное усиление захвата изотопа при сцинтиграфии ЩЖ, а также положительные уровни антител к рецептору ТТГ [8, 16]. Субклинический тиреотоксикоз может быть следствием замедленного восстановления функции гипофиза после лечения манифестного тиреотоксикоза [8, 17]. Вторая по частоте причина эндогенного субклинического тиреотоксикоза – многоузловой зоб. Значительно реже субклинический тиреотоксикоз развивается на фоне автономно функционирующей аденомы ЩЖ [14].

Изменение сердечно-сосудистой системы при субклиническом тиреотоксикозе

Сердечно-сосудистые проявления манифестного тиреотоксикоза хорошо изучены, но в отношении влияния субклинического тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему однозначных данных пока не получено.

Тем не менее сердечно-сосудистая патология может развиваться уже при субклиническом тиреотоксикозе. Так, некоторые исследования доказали, что хронотропные, инотропные и лизинотропные (т.е. диастолическое расслабление) эффекты избытка тиреоидных гормонов на сердце при манифестном тиреотоксикозе отмечаются и при субклиническом, что обуславливает повышение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти. У пациентов с субклиническим тиреотоксикозом 24-часовое мониторирование электрокардиограммы показало увеличение числа сердечных сокращений в сутки (по сравнению с пациентами с эутиреоидным состоянием) и преждевременных сокращений предсердий и желудочков [18, 19].

G. Leese и соавт. сравнивали частоту обращений по поводу ишемической болезни сердца пациентов, получавших длительную терапию препаратами левотироксина. Установлено, что пациенты старше 65 лет, получавшие препараты левотироксина, обращались по поводу данного заболевания чаще, чем пациенты, не получавшие подобную терапию (женщины – 2,7 против 0,7%, мужчины – 6,4 против 1,7%, $p < 0,01$) [20].

Субклинический тиреотоксикоз может быть связан и с изменениями показателей свертываемости крови. Имеются данные о случаях развития тромбоза у пациентов с манифестным тиреотоксикозом, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований [21]. К дополнительным факторам развития риска атеросклероза относят более выраженное увеличение комплекса «интима–медиа» у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом, чем у пациентов с эутиреоидным состоянием или мягким гипотиреозом [22].

При субклиническом тиреотоксикозе повышается частота образования бляшек в каротидных артериях [23].

Нарушения ритма сердца при субклиническом тиреотоксикозе

Манифестный и субклинический тиреотоксикоз, как правило, сопровождаются мерцательной аритмией и предсердной экстрасистолией [5, 24, 25]. Тиреоидные гормоны изменяют частоту сердечных сокращений, увеличивая диастолическую деполяризацию синусового узла и облегчая проведение возбуждения через атриовентрикулярный узел. Кроме того, они влияют на предсердные миоциты, укорачивая их рефрактерный период. Это обуславливает электрическую гетерогенность и возможность повторной циркуляции возбуждения и предсердной фибрилляции. В условиях сокращения 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 пациентов с патологией сердца [26].

Несколько крупных исследований было посвящено оценке степени риска развития фибрилляции предсердий при субклиническом тиреотоксикозе. Так, J. Auer и соавт. обследовали 23 000 человек в возрасте 65–70 лет. Частота развития фибрилляции предсердий при субклиническом тиреотоксикозе составила 13%, при манифестном тиреотоксикозе – 14%, при эутиреозе – 2% [27, 28]. В последующих исследованиях ($n = 5860$, возраст – 65 лет и старше) мерцательная аритмия диагностирована у 5–9% пациентов с субклиническим тиреотоксикозом против 4–7% пациентов контрольной группы. Распространенность мерцательной аритмии была одинаковой как при уровне ТТГ 0,1–0,4 мЕд/л, так и при уровне ТТГ <0,1 мЕд/л [5, 29].

Таким образом, при субклиническом тиреотоксикозе наиболее часто развиваются такие нарушения ритма сердца, как предсердная экстрасистолия и фибрилляция предсердий.

Характер изменения геометрии миокарда при клиническом и субклиническом тиреотоксикозе

Под термином «ремоделирование сердца», как правило, подразумевают необратимые изменения в свойствах миокарда, которые связаны со структурными заболеваниями сердца, такими как инфаркт миокарда (ИМ), гипертрофия и сердечная недостаточность (СН). Однако причиной ремоделирования сердца могут быть и нарушения ритма сердца, например фибрилляция предсердий (ФП), то есть состояния, изначально не влекущие структурных изменений. В настоящее время в литературе приведено множество определений понятия «ремоделирование сердца», однако указание на наличие структурных и функциональных изменений присутствует во всех.

Самой распространенной в современной медицинской практике классификацией типов ремоделирования считается предложенная в 1992 г. A. Ganau [30], в основе которой лежит определение индекса массы желудочка и относительной толщины его стенок, исходя из чего получилось 4 основных вида:

- эксцентрическая гипертрофия (толщина стенки нормальная, индекс массы желудочка увеличен);
- концентрическая гипертрофия (оба показателя увеличены);
- концентрическое ремоделирование левого желудочка (толщина стенки увеличена, индекс массы желудочка нормальный);
- нормальный размер левого желудочка.

В современной литературе встречаются данные о выявлении у больных тиреотоксикозом как нормальной геометрии [31], так и гипертрофии миокарда – эксцентрической [31] и концентрической [32]. Причина имеющихся разногласий до конца не ясна. Вероятно, на характер геометрии левого желудочка (ЛЖ) влияют длительность тиреотоксикоза, а также возраст, пол больных и сопутствующая патология [31, 33, 34].

Однако до настоящего времени нет полной ясности в вопросе влияния субклинического тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему, вызывает ли субклинический тиреотоксикоз гипертрофию ЛЖ и какой тип ремоделирования миокарда характерен для него. Тем не менее имеющая клиническое значение кардиальная патология может развиваться уже при субклиническом тиреотоксикозе.

По данным исследования А. Бабенко и соавт., в которое были включены 219 больных с клиническим тиреотоксикозом и 56 больных с субклиническим тиреотоксикозом, установлено, что относительная толщина стенок (ОТС) при субклиническом тиреотоксикозе была достоверно больше ($0,38 \pm 0,009$), чем при клиническом ($0,36 \pm 0,004$) ($p < 0,01$). Частота развития гипертрофии была сопоставимой, но распределение различных типов ремоделирования существенно различалось между группами. У больных с клиническим тиреотоксикозом преимущественно встречалась эксцентрическая гипертрофия левого желудочка (ЭГЛЖ), а у больных с субклиническим тиреотоксикозом – концентрическая гипертрофия левого желудочка (КГЛЖ). При проведении корреляционного анализа установлено, что вероятность развития КГЛЖ увеличивается по мере нарастания длительности как клинического ($r = 0,33$; $p < 0,01$), так и субклинического тиреотоксикоза ($r = 0,34$; $p < 0,01$). С увеличением возраста больных вероятность развития концентрических форм геометрии ЛЖ также увеличивалась, особенно у больных с субклиническим тиреотоксикозом ($r = 0,46$; $p < 0,01$ и $r = 0,26$; $p < 0,1$ соответственно). Как при клиническом, так и при субклиническом тиреотоксикозе КГЛЖ развивалась у пациентов старше 45 лет. У молодых пациентов при субклиническом тиреотоксикозе чаще развивалась КГЛЖ, а при клиническом — ЭГЛЖ. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) чаще встречалась у мужчин (33% при субклиническом и 37% при клиническом тиреотоксикозе), чем у женщин (14 и 25,5% соответственно), но зависимости между полом пациентов и типом ГЛЖ выявлено не было [35].

В исследовании Ching и соавт. [36] более выраженная ГЛЖ обнаружена у больных тироксининдуцированной супрессией ТТГ по сравнению с больными клиническим тиреотоксикозом, у которых наблюдались в основном функциональные изменения. Напротив, Petretta и соавт. [37] не установили никаких изменений ЭхоКГ-параметров у больных с субклиническим тиреотоксикозом, кроме увеличения времени изоволюмического расслабления. Следует отметить, что в эти два исследования включались больные с различным генезом субклинического тиреотоксикоза: экзогенным [36] и эндогенным [37].

Заключение

За последние годы проведен ряд исследований, в ходе которых выявлено поражение сердечно-сосудистой системы при субклиническом тиреотоксикозе, что, в свою очередь, диктует необходимость назначения тиреостатической терапии на данном этапе. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом, узловым/многоузловым зобом [38], лечение субклинического тиреотоксикоза рекомендуется

при стойком снижении уровня ТТГ менее 0,1 мЕд/л у всех пациентов 65 лет и старше, у женщин в постменопаузе, которые не принимают эстрогены или бисфосфонаты, а также у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска, заболеваниями сердца, остеопорозом. Если уровень ТТГ стойко ниже границы референсного диапазона, но $\geq 0,1$ мЕд/л, лечение субклинического тиреотоксикоза должно быть рассмотрено у пациентов ≥ 65 лет и у пациентов с заболеваниями сердца или симптомами тиреотоксикоза. По данным АТА/ААСЕ и ЕТА от 2015 г., следует проводить лечение субклинического тиреотоксикоза при уровне ТТГ менее 0,1 мЕд/л

у пациентов старше 65 лет, возможно назначение терапии пациентам с симптомами тиреотоксикоза, а также сердечно-сосудистыми заболеваниями и остеопорозом. При уровне ТТГ $\geq 0,1$ мЕд/л возможно лечение субклинического тиреотоксикоза у пациентов старше 65 лет при наличии сопутствующей патологии (заболевания сердца, остеопороз), у пациентов моложе 65 лет лечение не рекомендуется [39]. Полученные знания могут быть использованы в практической медицине с целью предотвращения развития сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Демидова Татьяна Юльевна – доктор медицинских наук, профессор, кафедра эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

E-mail: t.y.demidova@gmail.com

Дроздова Ирина Николаевна – аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

E-mail: docdrozdova@yandex.ru

Потехин Николай Павлович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий терапевт ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва

Орлов Филипп Александрович – доктор медицинских наук, заведующий консультативным ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва

E-mail: esculap1@rambler.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия : практическое руководство для врачей. М., 2012. 12–13.
2. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH, T(4), 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, N 2. P. 489–499.
3. Cooper D.S. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92, N 1. P. 3–9.
4. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study // Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 160, N 4. P. 526–534.
5. 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, N 19. P. 1249–1252.
6. Gharib H., Tuttle R.M., Baskin H. et al. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society // Endocr. Pract. 2004. Vol. 10, N 6. P. 497–501.
7. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H. et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management // JAMA. 2004. Vol. 291, N 1. P. 228–238.
8. Wilson G.R., Curry R.W. Subclinical thyroid disease // Am. Fam. Physician. 2005. Vol. 72, N 8. P. 1517–1524.
9. Biondi B., Palmieri E.A., Klain M. et al. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options // Eur. J. Endocrinol. 2005. Vol. 152, N 1. P. 1–9.
10. Ross D.S. Subclinical thyrotoxicosis // Werner and Ingbar's the Thyroid: a Fundamental and Clinical Text. 8th ed. / eds L.E. Braverman, R.D. Utiger. Philadelphia : Lippincott, Williams and Wilkins, 2000.
11. Papi G., Pearce E.N., Braverman L.E. et al. A clinical and therapeutic approach to thyrotoxicosis with thyroid-stimulating hormone suppression only // Am. J. Med. 2005. Vol. 118, N 4. P. 349–361.
12. Cooper D.S. Hyperthyroidism // Lancet. 2003. Vol. 362, N 9382. P. 459–468.
13. Toft A.D. Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345, N 7. P. 512–516.
14. Boelaert K., Franklyn J.A. Thyroid hormone in health and disease // J. Endocrinol. 2005. Vol. 187, N 1. P. 1–15.
15. Brownlie B.E., Legge H.M. Thyrotropin results in euthyroid patients with a past history of hyperthyroidism // Acta Endocrinol. (Copenh.). 1990. Vol. 122, N 5. P. 623–627.
16. Charkes N.D. The many causes of subclinical hyperthyroidism // Thyroid. 1996. Vol. 6, N 5. P. 391–396.
17. Faber J., Galloe A.M. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis // Eur. J. Endocrinol. 1994. Vol. 130, N 4. P. 350–356.
18. Biondi B., Palmieri E.A., Fazio S. et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85, N 12. P. 4701–4705.
19. Sgarbi J.A., Villaca F.G., Garbeline B. et al. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88, N 4. P. 1672–1677.
20. Leese G.P., Jung R.T., Guthrie C. et al. Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1992. Vol. 37, N 6. P. 500–503.

21. 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, N 4. P. 387–392.
22. Volzke H., Robinson D.M., Schminke U. et al. Thyroid function and carotid wall thickness // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89, N 5. P. 2145–2149.
23. Dorr M., Empen K., Robinson D.M. 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, N 2. P. 145–152.
24. Tenerz A., Forberg R., Jansson R. Is a more active attitude warranted in patients with subclinical thyrotoxicosis? // *J. Intern. Med.* 1990. Vol. 228, N 3. P. 229–233.
25. 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.
26. 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, N 4. P. 999–1002.
27. Auer J.A., Scheibner P., Mische T. et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation // *Am. Heart J.* 2001. Vol. 142, N 5. P. 838–842.
28. 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, N 9. P. 928–934.
29. Surks M.I., Goswami G., Daniels G.H. The thyrotropin reference range should remain unchanged // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90, N 9. P. 5489–5496.
30. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992. Vol. 19. P. 1550–1558.
31. Левина Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях. Л., 1989. С. 62–112.
32. Donatelli M., Assennato P., Abbadi V. et al. Cardiac changes in subclinical and overt hyperthyroid women: retrospective study // *Int. J. Cardiol.* 2003. Vol. 90. P. 159–164.
33. Degens H., Gilde A., Lindhout M. et al. Functional and metabolic adaptation of the heart to prolonged thyroid hormone treatment // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002. Vol. 284. P. 108–115.
34. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study // *Circulation.* 1988. Vol. 98. P. 946–952.
35. Бабенко А.Ю. Характер геометрии сердца при клиническом и субклиническом тиреотоксикозе // *Вестн. с-петерб. ун-та.* 2008. № 4. С. 40–42.
36. Ching G.W., Franklyn J.A., Stallard T.J. et al. Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis // *Heart.* 1996. Vol. 75. P. 363–368.
37. Petretta M., Bonaduce D., Spinelli L. et al. Cardiovascular hemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism // *Eur. J. Endocrinol.* 2001. Vol. 145. P. 691–696.
38. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом, узловым/многоузловым зобом. Российская ассоциация эндокринологов. М.: ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ, 2014.
39. Biondi B., Bartalena L., Cooper D.S., Hegedus L. et al. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism // *Eur. Thyroid J.* 2015. Vol. 4, N 3. P. 149–163.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Melnichenko G.A. Graves' disease and endocrine ophthalmopathy. A practical guide for doctors. Moscow, 2012: 12–3. (in Russian)
2. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (2): 489–99.
3. Cooper D.S. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (1): 3–9.
4. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000; 160 (4): 526–34.
5. 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; 331 (19): 1249–52.
6. Gharib H., Tuttle R.M., Baskin H., et al. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *Endocr Pract.* 2004; 10 (6): 497–501.
7. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H., et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004; 291 (1): 228–38.
8. Wilson G.R., Curry R.W. Subclinical thyroid disease. *Am Fam Physician.* 2005; 72 (8): 1517–24.
9. Biondi B., Palmieri E.A., Klain M., et al. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol.* 2005; 152 (1): 1–9.
10. Ross D.S. Subclinical thyrotoxicosis. Edited by Braverman L.E., Utiger R.D. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text.* 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000.
11. Papi G., Pearce E.N., Braverman L.E., et al. A clinical and therapeutic approach to thyrotoxicosis with thyroid-stimulating hormone suppression only. *Am J Med.* 2005; 118 (4): 349–61.
12. Cooper D.S. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2003; 362 (9382): 459–68.
13. Toft A.D. Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 2001; 345 (7): 512–6.
14. Boelaert K., Franklyn J.A. Thyroid hormone in health and disease. *J Endocrinol.* 2005; 187 (1): 1–15.
15. Brownlie B.E., Legge H.M. Thyrotropin results in euthyroid patients with a past history of hyperthyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1990; 122 (5): 623–7.
16. Charkes N.D. The many causes of subclinical hyperthyroidism. *Thyroid.* 1996; 6 (5): 391–6.
17. Faber J., Galloe A.M. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 1994; 130 (4): 350–6.
18. Biondi B., Palmieri E.A., Fazio S., et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and func-

tion in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (12): 4701–5.

19. Sgarbi J.A., Villaca F.G., Garbeline B., et al. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (4): 1672–7.

20. Leese G.P., Jung R.T., Guthrie C., et al. Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992; 37 (6): 500–3.

21. Franchini M., Lippi G., Targher G. Hyperthyroidism and venous thrombosis: a casual or causal association? A systematic literature review. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011; 17 (4): 387–92.

22. Volzke H., Robinson D.M., Schminke U., et al. Thyroid function and carotid wall thickness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (5): 2145–9.

23. Dorr M., Empen K., Robinson D.M., 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; 159 (2): 145–52.

24. Tenerz A., Forberg R., Jansson R. Is a more active attitude warranted in patients with subclinical thyrotoxicosis? *J Intern Med.* 1990; 228 (3): 229–33.

25. Machill K., Scholz G.H. Dependence of haemodynamic changes in hypothyroidism on age of patients and etiology hyperthyroidism. In: E. Braverman, O. Eber, W. Langsteger (eds). *Heart and Thyroid.* Wien, 1994.

26. 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; 14 (4): 999–1002.

27. Auer J.A., Scheibner P., Mische T., et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2001; 142 (5): 838–42.

28. Gammage M.D., Parle J.V., Holder R.L., et al. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2007; 167 (9): 928–34.

29. Surks M.I., Goswami G., Daniels G.H. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (9): 5489–96.

30. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J., et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19: 1550–8.

31. Levina L.I. Cardiac complications in endocrine diseases. *Leninograd; 1989: 62–112.* (in Russian) 32. Donatelli M., Assennato P., Abbadi V., et al. Cardiac changes in subclinical and overt hyperthyroid women: retrospective study. *Int J Cardiol.* 2003; 90: 159–64.

33. Degens H., Gilde A., Lindhout M., et al. Functional and metabolic adaptation of the heart to prolonged thyroid hormone treatment. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002; 284: 108–15.

34. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B., et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1988; 98: 946–52.

35. Babenko A.Yu. Character of heart geometry under clinical and subclinical thyrotoxicosis. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta [Vestnik of Saint Petersburg University].* 2008; (4): 40–2. (in Russian)

36. Ching G.W., Franklyn J.A., Stallard T.J., et al. Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis. *Heart.* 1996; 75: 363–8.

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

38. Federal clinical practice guidelines for diagnosis and management of thyrotoxicosis with diffuse nodular/multinodular goiter. Russian Association of Endocrinologists. Moscow: Endocrinology Research Center; 2014. (in Russian)

39. Biondi B., Bartalena L., Cooper D.S., Hegedus L., et al. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2015; 4 (3): 149–63.



Метформин в терапии метаболических нарушений: гликемические и негликемические эффекты

Кондратьева Л.В.,
Иванова Л.П.

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

Представлен обзор современной научной литературы, посвященной различным клиническим эффектам и точкам приложения действия метформина. Приводятся доводы в пользу возможности включения препарата в комплексное лечение метаболического синдрома, неалкогольной жировой болезни печени и синдрома поликистозных яичников.

Ключевые слова:

сахарный диабет, метформин, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром поликистозных яичников

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 2. С. 22–27.
Статья поступила в редакцию: 29.05.2017. Принята в печать: 22.05.2017.

Metformin in the therapy of metabolic disorders: glycemic and non-glycemic effects

Kondratieva L.V., Ivanova L.P.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

The article gives an overview of modern scientific literature about various aspects use of metformin for the treatment of various metabolic disorders. It is argued the possibility of including the drug in the complex treatment of syndrome X, non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome.

Keywords:

diabetes, metformin, non-alcoholic fatty liver, polycystic ovary syndrome

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2017; (2): 22–7.

Received: 29.05.2017. Accepted: 22.05.2017.

В качестве сахароснижающего средства метформин используется в клинической практике около 60 лет, однако для клиницистов значительный интерес представляет применение данного препарата для коррекции других компонентов метаболического синдрома, а также в терапии ассоциированных с ним состояний.

Клеточные и молекулярные механизмы действия метформина

В настоящее время известно, что сахароснижающее действие метформина связано преимущественно с высокоспецифичным ингибированием комплекса-1 митохон-

дриальной дыхательной цепи [1], однако плейотропные эффекты препарата обусловлены другим механизмом: активацией АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК). Активация АМФК переключает клетки из анаболического состояния в катаболическое путем закрытия синтетических путей потребления АТФ и восстановления энергетического баланса.

Этот механизм регуляции включает фосфорилирование АМФК ключевых ферментов метаболизма и факторов транскрипции активаторов модуляции экспрессии генов. В результате подавляются синтез глюкозы, липидов и белков, а также клеточный рост и одновременно стимулируется окисление глюкозы и жирных кислот [1].

Наибольшую активность метформин проявляет в гепатоцитах, взаимодействуя с транспортером органического катиона-1, благодаря чему метформин накапливается в печени в больших количествах, чем в других тканях, – его уровень превышает 100 ммоль/кг в околопортальной зоне. По всей видимости, именно этим обусловлено позитивное влияние препарата на функциональное состояние печени у больных с неалкогольным стеатогепатитом [2].

Метформин в терапии неалкогольной жировой болезни печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время является глобальной проблемой для мировой системы здравоохранения. В развитых странах признаки неалкогольного стеатогепатита выявляются у 20–30% взрослого населения [3]. При этом следует подчеркнуть, что понятие НАЖБП включает широкий спектр гистологических аномалий от жировой дистрофии печени до гепатоцеллюлярной карциномы (рис. 1) [4].

Развитие НАЖБП тесно ассоциировано с целым рядом заболеваний обмена веществ. Ожирение и нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) у пациентов с жировым гепатозом встречаются соответственно в 5,3 и 3,6 раза чаще, чем в общей популяции [5]. Поскольку инсулинорезистентность играет ключевую роль в патогенезе НАЖБП, использование инсулинсенситайзеров, в частности метформина, в составе комплексной терапии данной патологии представляется весьма перспективным. В гепатоцитах метформин подавляет липогенез и стимулирует окисление жирных кислот, подавляя продукцию пальмитата. Это приводит к снижению выраженности жирового гепатоза и, как правило, уменьшает противовоспалительную активацию макрофагов, обусловленную избыточным отложением жира. И в гепатоцитах, и в макрофагах метформин ингибирует вялотекущее воспаление, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов (рис. 2).

Недавний метаанализ 9 исследований, включивший 417 пациентов с НАЖБП показал, что у пациентов, получавших метформин, отмечается улучшение показателей аланин- и аспартатаминотрансферазы: $-8,12$ Ед/л ($p=0,03$)

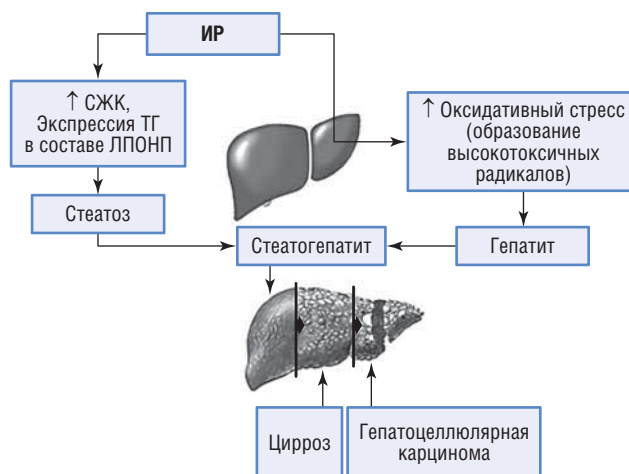


Рис. 1. Эволюция морфологических изменений неалкогольной жировой болезни печени

Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

и $-4,52$ Ед/л ($p=0,04$), что достоверно указывает на улучшение функционального состояния печени [6]. Таким образом, добавление метформина в комплексную терапию НАЖБП потенциально способно улучшить течение заболевания.

Метформин в терапии снижения массы тела

В настоящее время известно, что наиболее значимое снижение массы тела на фоне приема метформина отмечается у пациентов с выраженной инсулинорезистентностью. По всей видимости, в основе снижения массы тела на фоне терапии метформином, помимо улучшения чувствительности к инсулину, лежат уменьшение всасывания глюкозы в кишечнике и снижение сывороточных уровней лептина [7]. Кроме того, способность метформина снижать массу тела отчасти обусловлена анорексигенным эффектом препарата, который связан с влиянием на инкретиновую систему. Недавно опубликованные A. Maida и соавт. данные подтверждают, что метформин значительно увеличивает плазменные уровни

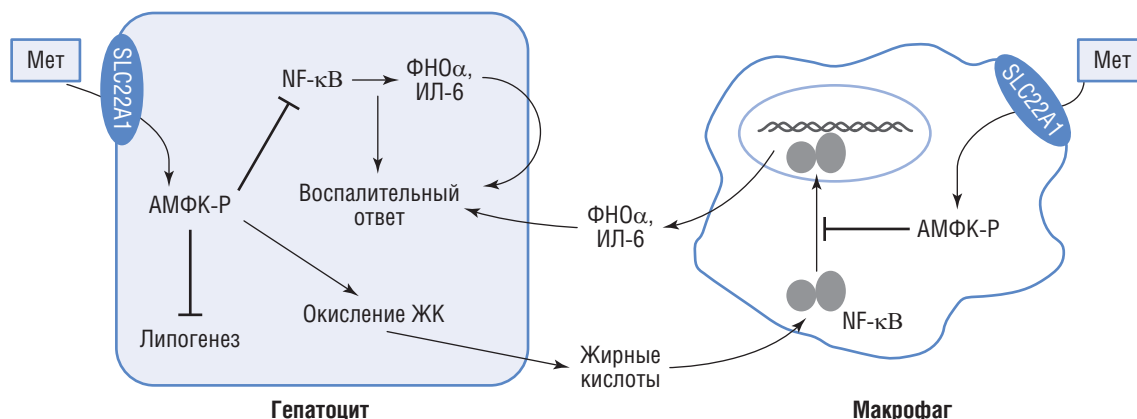


Рис. 2. Механизмы, лежащие в основе терапевтической эффективности метформина при неалкогольной жировой болезни печени [28]

Мет – метформин; ЖК – жирные кислоты.

глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и индуцирует экспрессию гена рецепторов островковых клеток поджелудочной железы к инкретинам посредством механизма с участием рецептора – активатора пролиферации пероксисом альфа (PPAR α) [8]. С. Карре и соавт. показали, что метформин улучшает секрецию ГПП-1 в ГПП-продуцирующих клетках *in vitro* [9], поэтому в плазме пациентов, длительно получающих метформин, отмечаются повышенные уровни ГПП-1.

Согласно результатам метаанализа 31 исследования, проведенных с 1966 по 2006 г., прием метформина сопровождается снижением массы тела в среднем на 5,3% при средней продолжительности исследования 1,8 года [10]. При этом метформин способствует здоровому распределению жировой клетчатки в организме. Так, в исследовании с использованием радионуклидного сканирования было показано, что спустя 6 мес лечения метформином масса тела уменьшилась на 4%, масса жировой ткани – на 9%, объем висцерального жира – на 15%, масса подкожной жировой клетчатки снизилась на 7%, при этом не зафиксировано снижения мышечной массы [11].

Метформин в профилактике сахарного диабета типа 2

Впервые предположение о том, что сахарный диабет типа 2 (СД2) можно предотвратить или замедлить его развитие у лиц, имеющих высокую степень риска, получило подтверждение в рамках программы профилактики СД2 Diabetes Prevention Study (DPP, 2002) [12].

В контексте данного исследования была убедительно показана значимость малоподвижного образа жизни и избыточной массы тела в развитии инсулинорезистентности и ранних нарушений углеводного обмена с последующей прогрессией в СД2. В исследовании DPP было показано, что лечение метформином в дозе 850 мг 2 раза в сутки может замедлить или предотвратить развитие СД2 на 31% у людей с НТГ, особенно при наличии избыточной массы тела [13]. Последующее 10-летнее наблюдение (DPPOS) после рандомизации в DPP показало, что у участников группы изменения образа жизни вначале наблюдалось снижение массы тела, затем ее увеличение, а у большинства пациентов группы метформина снижение массы тела удерживалось. Наиболее часто развитие СД2 в последующие годы наблюдалось в группе активного изменения образа жизни – 5,9

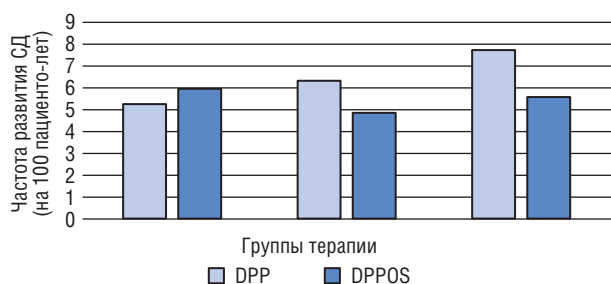


Рис. 3. Частота развития сахарного диабета типа 2 в исследованиях DPP и DPPOS

на 100 пациенто-лет. В группе метформина частота развития СД2 в среднем составила 4,9, в группе плацебо – 5,6 на 100 пациенто-лет (рис. 3) [14].

В другом исследовании у пациентов с метаболическим синдромом и высоким риском развития СД2 (средний 3-летний риск – 60%) метформин в дозе 850 мг 2 раза в день снижал абсолютный риск на 20% за 3 года наблюдения [15].

Метформин в терапии синдрома поликистозных яичников

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) также является распространенной эндокринной патологией и одной из частых причин ановуляторного бесплодия женщин. В большинстве случаев СПКЯ ассоциируется с выраженными метаболическими нарушениями. В настоящее время признано, что в основе его развития лежит нарушение чувствительности к инсулину. Хотя молекулярные механизмы инсулинорезистентности при СПКЯ до конца неясны, у части пациенток было обнаружено избыточное инсулиннезависимое фосфорилирование серина β -субъединицы рецептора к инсулину, в связи с чем для лечения таких вариантов СПКЯ были предложены инсулиносенситайзеры.

Позитивное влияние метформина преимущественно обусловлено снижением сывороточных уровней инсулина, который стимулирует ряд ферментов, участвующих в стероидогенезе: CYP17, 3 β -HSD и StAR-белок. Улучшая чувствительность к инсулину, метформин снижает активность CYP17. Кроме того, метформин подавляет продукцию андростендиона в тека-клетках яичников и снижает ФСГ-стимулированную активность ферментов 3 β -HSD, StAR, CYP11A1 [16].

В качестве терапевтической опции для лечения СПКЯ метформин используется с 1994 г. С тех пор было проведено более 100 рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности его применения. Метаанализ 31 клинического исследования показал, что лечение метформином пациенток с СПКЯ стимулирует овуляцию, улучшает менструальный цикл, снижает сывороточные уровни андрогенов, а также уменьшает выраженность гирсутизма [17]. В другом исследовании терапия метформином была ассоциирована с клинически значимыми изменениями уровней фолликулостимулирующего ($p>0,01$) и лютеинизирующего гормонов ($p>0,001$), а также вистафина ($p>0,001$) [18]. По результатам недавнего метаанализа, включившего данные 433 женщин с СПКЯ, метформин достоверно снижал уровни С-реактивного белка [19].

Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, прием метформина чаще всего существенно улучшает клинические исходы у больных с СПКЯ, но не всегда приводит к нормализации лабораторных метаболических и гормональных показателей [20].

В частности у женщин с ожирением и СПКЯ использование метформина в комплексе с изменением образа жизни и назначением кломифена достоверно приводит к уменьшению объема яичников, восстановлению менструальной функции, овуляции и фертильности. Интересно, что при приеме метформина достоверно снижается риск преждевремен-

ного прерывания беременности у женщин с высоким риском интра- и неонатальных осложнений. Кроме того, метформин влияет на факторы, увеличивающие риск аборта: экспрессию рецептора андрогенов в эндометрии, ИАП-1 и плазменного эндотелина-1 [21].

Согласно рекомендациям Androgen Excess Society, всем женщинам с СПКЯ, независимо от их массы тела, проводят глюкозотолерантный тест сразу после установления диагноза и каждые последующие 2 года для своевременного выявления ранних нарушений углеводного обмена. По рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists) метформин при лечении СПКЯ следует использовать в качестве препарата выбора [22].

Метформин: антиоксидантные свойства и сосудистые эффекты

Метаболическому синдрому неизменно сопутствует целый ряд различных системных нарушений и патофизиологических дефектов, в число которых традиционно входят окислительный стресс, хроническое неспецифическое воспаление, атерогенная дислипидемия и нарушения гемокоагуляции. Метформин обладает способностью нивелировать или существенно снижать выраженность указанных нарушений, в первую очередь уменьшая неблагоприятное влияние окислительного стресса на развитие сосудистых осложнений. Метформин может непосредственно перехватывать свободные радикалы либо опосредованно уменьшать их содержание за счет торможения внутриклеточного формирования суперок-

сидного радикала кислорода, основным источником которого являются окисление НАДФН, активация системы АМФК и ускорение метаболизма жирных кислот [23].

Существует предположение, что, ингибируя NF-κB, метформин потенциально способен подавлять воспалительный ответ. Отчасти этим может быть обусловлено улучшение сердечно-сосудистых исходов на фоне приема препарата [24]. Кроме того, метформин уменьшает апоптоз панкреатических β-клеток посредством устранения глюкозо- и липотоксичности [25]. Метформин снижает системную продукцию тканевого активатора плазминогена, фактора Виллебранда и ингибитора активатора плазминогена [26]. Более того, метформин достоверно улучшает состояние эндотелия даже у пациентов без сахарного диабета [27].

Еще одним давно известным свойством препарата, является его гиполипидемическое действие. Согласно данным метаанализа 2004 г., метформин снижает уровень общего холестерина в среднем на 0,26 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности – на 0,22 ммоль/л, триглицеридов – на 0,13 ммоль/л [28].

Сегодня, несмотря на значительное число новых противодиабетических препаратов, метформин занимает центральное место в терапии метаболических нарушений. Сфера его применения не ограничивается лечением СД2 на долгосрочной основе, но предполагает его использование для коррекции ранних нарушений углеводного обмена. Кроме того, метформин потенциально способен улучшить течение различных патологических состояний, ассоциированных с инсулинорезистентностью, в том числе НАЖБП и СПКЯ, что, возможно, в скором времени приведет к расширению показаний к его применению.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кондратьева Лариса Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
E-mail: kondratieva88@mail.ru

Иванова Людмила Павловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
E-mail: lp.ivanova.rmapo@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Benoit V., Bruno G., Nieves S.G. et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2012. Vol. 122, N 6. P. 253–270.
2. Shu Y., Sheardown S.A., Brown C. et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117. P. 1422–1431.
3. Cohen J.C., Horton J.D., Hobbs H.H. Human fatty liver disease: old questions and new insights // *Science*. 2011. Vol. 332. P. 1519–1523.
4. Mendez-Sanchez N., Arrese M., Zamora-Valdes D., Uribe M. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // *Liver Int.* 2007. Vol. 4, N 27. P. 424–433.
5. Del Ben M., Polimeni L., Baratta F., Pastor D. et al. Modern approach to the clinical management of non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, N 26. P. 8341–8350.
6. Li Y., Liu L., Wang B., Wang J., Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis // *Biomed. Rep.* 2013. Vol. 1, N 1. P. 57–64.
7. Lily M., Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis // *Can. Fam. Physician*. 2009. Vol. 55, N 4. P. 363–369.
8. Maida A., Lamont B.J., Cao X., Drucker D.J. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in ice // *Diabetologia*. 2011. Vol. 54. P. 339–349.
9. Kappe C., Patrone C., Holst J.J., Zhang Q. Metformin protects against lipoapoptosis and enhances GLP-1 secretion from GLP-1-producing cells // *J. Gastroenterol.* 2012 Aug 2.
10. Salpeter S.R., Buckley N.S., Kahn J.A., Salpeter E.E. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus // *Am. J. Med.* 2008. Vol. 121, N 2. P. 149–157.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.09.016.

11. Kurukulasuriya R., Banerji M.A., Chaiken R., Lebovitz H. Selective decrease in visceral fat is associated with weight loss during metformin treatment in African Americans with type 2 diabetes // *Diabetes*. 1999. Vol. 48. P. A315.
12. 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.
13. Eriksson J., Lindstrom J., Valle T. et al. Prevention of type 2 diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland // *Diabetologia*. 1999. Vol. 42. P. 793–801.
14. Perreault L., Pan Q., Mather K.J. et al. For the Diabetes Prevention Program Research Group. DPPPOS: Effect of regression from prediabetes to NGR on long-term diabetes risk reduction // *Lancet*. 2012. Vol. 379, N 9833. P. 2243–2251.
15. Stover L., Chi J., Kelsberg G., Safraneck S. Clinical Inquiry: Which patients with metabolic syndrome benefit from metformin? // *J. Fam. Pract.* 2016. Vol. 65, N 11. P. 832–834.
16. Palomba S., Falbo A., Zullo F., Orio F. Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review // *Endocr. Rev.* 2009. Vol. 30, N 1. P. 1–50.
17. Tang T., Lord J.M., Norman R.J. et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Vol. 1. CD003053.
18. Zahra M., Shah M., Ali A., Rahim R. Effects of metformin on endocrine and metabolic parameters in patients with polycystic ovary syndrome // *Horm. Metab. Res.* 2017. Vol. 49, N 2. P. 103–108.
19. Chen Y., Li M., Deng H., Wang S. et al. Impact of metformin on C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, N 21. P. 35 425–35 434.
20. Patel R., Shah G. Effect of metformin on clinical, metabolic and endocrine outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Curr. Med. Res. Opin.* 2017 Feb 3. P. 1–13.
21. Zhang J., Si Q., Li J. Therapeutic effects of metformin and clomiphene in combination with lifestyle intervention on infertility in women with obese polycystic ovary syndrome // *Pak. J. Med. Sci.* 2017. Vol. 33, N 1. P. 8–12.
22. Nestler J.E. Метформин в лечении синдрома поликистозных яичников // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2008. Т. 3, № 12.
23. Anedda A., Rial E., Gonzalez-Barroso M.M. Metformin induces oxidative stress in white adipocytes and raises uncoupling protein 2 levels // *J. Endocrinol.* 2008. Vol. 199, N 1. P. 33–40.
24. Isoda K., Young J.L., Zirik A., MacFarlane L.A. et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappa B in human vascular wall cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26, N 3. P. 611–617.
25. Moon J.S., Karunakaran U., Elumalai S., Lee I.K. et al. Metformin prevents glucotoxicity by alleviating oxidative and ER stress-induced CD36 expression in pancreatic beta cells // *J. Diabetes Complications*. 2017. Vol. 31, N 1. P. 21–30.
26. Grant P.J. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man // *Diabetes Metab.* 2003. Vol. 29, N 4. Pt 2. P. 6S44–6S52.
27. Charles M.A., Morange P., Eschwege E., Andre P. et al. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects: the BIGPRO1 Study. Biguanides and the Prevention of the Risk of Obesity // *Diabetes Care*. 1998. Vol. 21, N 11. P. 1967–1972.
28. Zheng J., Woo S.-L., Hu X. et al. Metformin and metabolic diseases: a focus on hepatic aspects // *Front. Med.* 2015. Vol. 9, N 2. P. 173–186.
29. Wulffele M.G., Kooy A., de Zeeuw D., Stehouwer C.D. et al. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review // *J. Intern. Med.* 2004. Vol. 256. P. 1–14.

REFERENCES

1. Benoit V., Bruno G., Nieves S.G., et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci. (Lond.)*. 2012; 122 (6): 253–70.
2. Shu Y., Sheardown S.A., Brown C., et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *J Clin Invest*. 2007; 117: 1422–31.
3. Cohen J.C., Horton J.D., Hobbs H.H. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science*. 2011; 332: 1519–23.
4. Mendez-Sanchez N., Arrese M., Zamora-Valdes D., Uribe M. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2007; 4 (27): 424–33.
5. Del Ben M., Polimeni L., Baratta F., Pastori D., et al. Modern approach to the clinical management of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (26): 8341–50.
6. Li Y., Liu L., Wang B., Wang J., Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep*. 2013; 1 (1): 57–64.
7. Lily M., Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can Fam Physician*. 2009; 55 (4): 363–9.
8. Maida A., Lamont B.J., Cao X., Drucker D.J. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in ice. *Diabetologia*. 2011; 54: 339–49.
9. Kappe C., Patrone C., Holst J.J., Zhang Q. Metformin protects against lipoapoptosis and enhances GLP-1 secretion from GLP-1-producing cells. *J Gastroenterol*. 2012 Aug 2.
10. Salpeter S.R., Buckley N.S., Kahn J.A., Salpeter E.E. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. *Am J Med*. 2008; 121 (2): 149–157.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.09.016.
11. Kurukulasuriya R., Banerji M.A., Chaiken R., Lebovitz H. Selective decrease in visceral fat is associated with weight loss during metformin treatment in African Americans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999; 48. A315.
12. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346: 393–403.
13. Eriksson J., Lindstrom J., Valle T., et al. Prevention of type 2 diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland. *Diabetologia*. 1999; 42: 793–801.
14. Perreault L., Pan Q., Mather K.J., et al. For the Diabetes Prevention Program Research Group. DPPPOS: Effect of regression from prediabetes

to NGR on long-term diabetes risk reduction. *Lancet*. 2012; 379 (9833): 2243–51.

15. Stover L., Chi J., Kelsberg G., Safranek S. Clinical Inquiry: Which patients with metabolic syndrome benefit from metformin? *J Fam Pract*. 2016; 65 (11): 832–34.

16. Palomba S., Falbo A., Zullo F., Orio F. Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev*. 2009; 30 (1): 1–50.

17. Tang T., Lord J.M., Norman R.J., et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 1: CD003053.

18. Zahra M., Shah M., Ali A., Rahim R. Effects of metformin on endocrine and metabolic parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Metab Res*. 2017; 49 (2): 103–8.

19. Chen Y., Li M., Deng H., Wang S., et al. Impact of metformin on C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8 (21): 35 425–34.

20. Patel R., Shah G. Effect of metformin on clinical, metabolic and endocrine outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2017; Feb 3: 1–13.

21. Zhang J., Si Q., Li J. Therapeutic effects of metformin and clomiphene in combination with lifestyle intervention on infertility in women with obese polycystic ovary syndrome. *Pak J Med Sci*. 2017; 33 (1): 8–12.

22. Nestler J.E. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *Meditinskie aspekty zdorov'ya zhenshchiny [Medical Aspects of Women's Health]*. 2008; 3 (12). (in Russian)

23. Anedda A., Rial E., Gonzalez-Barroso M.M. Metformin induces oxidative stress in white adipocytes and raises uncoupling protein 2 levels. *J Endocrinol*. 2008; 199 (1): 33–40.

24. Isoda K., Young J.L., Zirluk A., MacFarlane L.A., et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappa B in human vascular wall cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26 (3): 611–7.

25. Moon J.S., Karunakaran U., Elumalai S., Lee I.K., et al. Metformin prevents glucotoxicity by alleviating oxidative and ER stress-induced CD36 expression in pancreatic beta cells. *J Diabetes Complications*. 2017; 31 (1): 21–30.

26. Grant P.J. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man. *Diabetes Metab*. 2003; 29 (4 Pt 2): 6S44–52.

27. Charles M.A., Morange P., Eschwege E., Andre P., et al. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects: the BIGPRO1 Study. *Biguanides and the Prevention of the Risk of Obesity*. *Diabetes Care*. 1998; 21 (11): 1967–72.

28. Zheng J., Woo S.-L., Hu X., et al. Metformin and metabolic diseases: a focus on hepatic aspects. *Front Med*. 2015; 9 (2): 173–86.

29. Wulffele M.G., Kooy A., de Zeeuw D., Stehouwer C.D., et al. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Intern Med*. 2004; 256: 1–14.



Сердечно-сосудистые эффекты ингибиторов SGLT2 у пациентов с сахарным диабетом типа 2 в реальной клинической практике: исследование CVD-REAL

**Аметов А.С.,
Камынина Л.Л.,
Литвиненко В.М.**

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

В статье представлена информация о международном ретроспективном наблюдательном когортном исследовании CVD-REAL, в котором получены данные об использовании ингибиторов SGLT2 пациентами с сахарным диабетом типа 2 в реальной клинической практике. Выявлено, что популяционная когорта пациентов, принимающих ингибиторы SGLT2, имеет низкий сердечно-сосудистый риск в сравнении с пациентами, включенными в исследование EMPA-REG OUTCOME18. В исследовании CVD-REAL подтверждено снижение частоты госпитализаций и общей смертности среди пациентов с сахарным диабетом типа 2 на фоне приема ингибиторов SGLT2 в реальной эндокринологической практике.

Ключевые слова:

сахарный диабет типа 2, ингибиторы SGLT2, дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, CVD-REAL, EMPA-REG, сердечно-сосудистый риск, сердечная недостаточность

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 2. С. 28–36.
Статья поступила в редакцию: 15.05.2017. Принята в печать: 29.05.2017.

The cardiovascular effectes of the SGLT2 inhibitors at the patients with type 2 diabetes mellitus in the real-life clinical practice: CVD-REAL trial

*Ametov A.S., Kamynina L.L.,
Litvinenko V.M.*

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

The paper presents the information about of the multinational retrospective observational cohort CVD-REAL Trial, gave us the analysis of the use SGLT2 inhibitors in the real-life clinical practice. It was demonstrated that the popular cohort of the users of the SGLT2 inhibitors was characterized with low cardiovascular risk in the comparison with the participants of EMPA-REG OUTCOME18 with high cardiovascular risk. The CVD-REAL The trial confirmed the reduction of the hospitalization for the heart failure and the death from any case at the patients with type 2 diabetes mellitus, users of the SGLT2 inhibitors at the real-life endocrinological practice.

Keywords:

type 2 diabetes mellitus, inhibitors SGLT2, EMPA-REG, dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, CVD-REAL, cardiovascular risk, heart failure

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2017; (2): 28–36.
Received: 15.05.2017. Accepted: 29.05.2017.

Современным подходом в управлении сахарным диабетом типа 2 (СД2) является внедрение инновационных сахароснижающих препаратов, использование которых связано с минимальным риском развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Это особенно актуально для коморбидных пациентов, страдающих СД2, так как именно сердечно-сосудистые риски ассоциированы с развитием его фатальных и нефатальных макро- и микрососудистых осложнений. Согласно статистическим данным, риск развития ССЗ, прежде всего острого инфаркта миокарда и инфаркта головного мозга у пациентов с СД2 повышен в 2–5 раз по сравнению с людьми без нарушения углеводного обмена [1]. Согласно популяционным данным, у пациентов с СД2 в возрасте 40–65 лет отношение рисков (HR) общей смертности (скорректированное по статусу курильщика) повышено в 2 раза [HR=2,07 (1,95–2,20)], а сердечно-сосудистой – в 3 раза [HR=3,25 (2,87–2,68)]. Между тем в настоящее время СД2 продолжает рассматриваться как эквивалент ССЗ [2]. Так, у пациентов с СД2 отмечаются высокий риск развития сердечной недостаточности и высокая частота сердечно-сосудистой смертности, при этом повышение уровня гликированного гемоглобина на каждый 1% в диапазоне >7,5% сопровождается повышением риска развития сердечной недостаточности на 15% [3].

Сердечно-сосудистый риск оценивается в рамках крупномасштабных клинических исследований, как рандомизиро-

ванных плацебо-контролируемых, так и наблюдательных. При этом объединенный анализ баз национальных регистров с позиции использования сахароснижающего препарата по сравнению с применением препаратов других классов предоставляет объективные данные об эффективности и безопасности в реальной клинической практике. Ведь именно реальное клиническое использование сахароснижающих препаратов является конечной целью трансляционной медицины, переводящей достижения науки в рутинную эндокринологическую практику, а также залогом реализации персонализированного подхода к коморбидному пациенту с СД2.

В настоящее время назначение фармакологической терапии СД2 рассматривается не как неудача диетотерапии и усилий по изменению образа жизни, а является залогом успешного многофакторного управления заболеванием. Так, в обновленных клинических рекомендациях по лечению СД2, опубликованных Американской ассоциацией клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) и Американским колледжем эндокринологии (American College of Endocrinology, ACE) в 2016 г. [4], в сравнении с предшествующей редакцией AACE 2013 г. [5, 6] все имеющиеся в распоряжении эндокринолога и врача общей практики сахароснижающие препараты оцениваются в отношении их влияния на сердечно-сосудистые исходы.

При этом профиль сахароснижающего препарата характеризуется с позиции устранения висцерального ожирения,

Показатель	Метформин	АР ГПП-1	Натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа	иДПП-4	AGI	TZD, средняя доза	SU GLN	COLSVL	BCR-QR	Инсулин	PRAML
Гипогликемия	Нейтральная	Нейтральная	Нейтральная	Нейтральная	Нейтральная	Нейтральная	Умеренно тяжелая Легкая	Нейтральная	Нейтральная	От умеренной до тяжелой	Нейтральная
Масса тела	Малое снижение	Снижение	Снижение	Нейтральная	Нейтральная	Набор	Набор	Нейтральная	Нейтральная	Набор	Снижение
Ренальные явления/Глюкозурия	Противопоказан при хронической болезни почек 3b-5	Эксенатид противопоказан при СКФ <30 мл/мин	Неэффективно при СКФ <45 мл/мин Генитальные грибковые инфекции	Может потребоваться коррекция (кроме линаглиптина)	Нейтральная	Нейтральная	Большой риск глипогликемий	Нейтральная	Нейтральная	Большой риск глипогликемий	Нейтральная
Гастроинтестинальные явления	Умеренные	Умеренные	Нейтральные	Нейтральные	Умеренные	Нейтральные	Нейтральные	Легкие	Умеренные	Нейтральные	Умеренные
ЗСН	Нейтральная	Нейтральная	Возможная польза	Нейтральная	Нейтральная	Умеренная	Нейтральная	Нейтральная	Нейтральная	Нейтральная	Нейтральная
ССЗ	Польза					Нейтральная	?				
Костная ткань	Нейтральная	Нейтральная	Нейтральная	Нейтральная	Нейтральная	Умеренная потеря	Нейтральная	Нейтральная	Нейтральная	Нейтральная	Нейтральная

■ Нет побочных явлений или возможны преимущества □ Следует назначать с осторожностью ■ Вероятны побочные явления [?] Эффект неясен

Рис. 1. Профиль сахароснижающих препаратов (ACE/AACE-2016)

ЗСН – застойная сердечная недостаточность; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; MET – метформин; АР ГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; иДПП-4 – ингибитор дипептидилпептидазы 4-го типа; AGI – ингибиторы альфа-глюкозидазы; TZD – тиазолидиндионы; SU – производное сульфонилмочевины; GLN – меглитинид; COLSVL – колесевелам; BCR-QR – бромокриптин-QR; PRAML – прамлитид; СКФ – скорость клубочковой фильтрации. Адаптировано по A.J. Garber и соавт. [4].

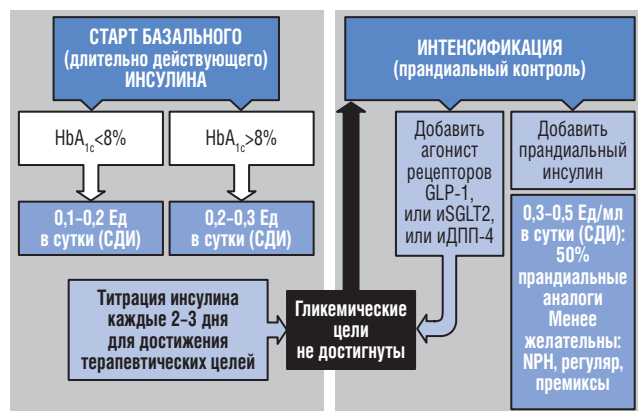


Рис. 2. Интенсификация прандиального контроля – инкретино-глифлозиновая петля (ACE/AACE-2016)

СДИ – суточная доза инсулина. Адаптировано по A.J. Garber и соавт. [4].

риска развития гипогликемий и оценки сердечно-сосудистой безопасности в отношении минимизации риска развития и прогрессирования атеросклеротических ССЗ и сердечной недостаточности (рис. 1).

Ингибиторы SGLT2, согласно данному Алгоритму, могут быть использованы на всех этапах интенсификации сахароснижающей терапии – как в виде моно-, двойной или тройной пероральной сахароснижающей терапии, так и в комбинации с инсулинотерапией и инкретиномиметиками. При этом назначение ингибиторов SGLT2 в сравнении с предыдущей редакцией становится более приоритетным. Данный спектр использования ингибиторов SGLT2 очерчен и в последней редакции российских Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [7]. Необходимо отметить, что дальнейшая интенсификация прандиального контроля при назначении неинсулиновых препаратов в качестве альтернативы прандиальному инсулину рассматривается с позиции уже не только инкретиновой, но и инкретино-глифлозиновой петли (рис. 2).

Подтверждение сердечно-сосудистой безопасности инновационных препаратов предписано FDA с 2008 г. [8]. В рамках этого решения проводятся крупномасштабные клинические исследования по изучению сердечно-сосудистой безопасности ингибиторов SGLT2 с участием пациентов, страдающих СД2 и тяжелыми ССЗ. В сентябре 2015 г. было завершено плацебо-контролируемое рандомизированное исследование (РКИ) EMPA-REG OUTCOME16, оценившее использование ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина у 7062 пациентов с СД2 и ССЗ. В исследовании EMPA-REG продемонстрировано отношение рисков HR для первичной конечной точки MACE – 0,86 (0,74–0,99), госпитализаций по поводу сердечной недостаточности – 0,65 (0,50–0,85), общей смертности – на 0,68 (0,57–0,82). Было оценено отношение рисков и для некоторых других сердечно-сосудистых конечных точек: безболевого инфаркт миокарда – 1,28 (0,70–2,33), госпитализация по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) – 0,99 (0,73–1,34), фатальный и нефатальный инсульт головного мозга – 1,18 (0,89–1,56), нефаталь-

ный инсульт – 1,24 (0,92–1,67), транзиторная ишемическая атака – 0,85 (0,51–1,4), сердечно-сосудистая смертность – 0,72 (0,55–0,79) [9, 10].

В апреле 2019 г. ожидается завершение плацебо-контролируемого РКИ DECLARE-TIMI58, оценивающего использование ингибитора SGLT2 дапаглифлозина у 17 276 пациентов с СД2, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск, и позволяющего окончательно ответить на вопрос о правомерности рассмотрения сердечно-сосудистой безопасности как класс-специфического эффекта глифлозинов [11]. В 2017 г. также ожидается раскрытие результатов еще одного плацебо-контролируемого РКИ CANVAS с участием 4327 пациентов с предсуществующими ССЗ или высоким сердечно-сосудистым риском у принимающих канаглифлозин.

Между тем рассматривается вопрос о возможности экстраполяции результатов перечисленных выше плацебо-контролируемых РКИ с участием пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, принимающих глифлозины, на реальную клиническую популяцию пациентов с СД2, имеющих более низкий риск развития ССЗ. Возникает вопрос: различается ли эффект глифлозинов у пациентов с СД2 и сердечной недостаточностью и у пациентов с СД2, не имеющих сердечно-сосудистых осложнений? Клинические портреты пациентов, получающих глифлозины в наблюдательных и плацебо-контролируемых РКИ, проводимых для подтверждения их сердечно-сосудистой безопасности, в значительной степени различны. Следует отметить, что анализ данных национальных Регистров сахарного диабета и электронных баз данных свидетельствует о том, что стартовая терапия ингибиторами SGLT2 проводится пациентам с СД, не имеющим ССЗ.

Восполнить пробел в оценке использовании ингибиторов SGLT2 и их сердечно-сосудистой пользы в реальной клинической практике позволяют выводы исследования CVD-REAL (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT-2 Inhibitors, NCT02993614), результаты которого впервые были доложены на 66-й научной сессии Американской коллегии кардиологов. Официальное название исследования – Characteristics and Cardiovascular and Mortality Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Initiating Treatment With Sodium-glucose Co-transporter-2 Inhibitors (SGLT-2i) and Other Glucose Lowering Drugs.

CVD-REAL является крупномасштабным международным ретроспективным наблюдательным сравнительным когортным исследованием открытого типа, в котором использованы данные национальных регистров и электронных баз, созданных в 6 странах: США (Humedica, MarketScan), Великобритании [Clinical Practice Research Datalink (CPRD) и The Health Improvement Network (THIN)], Германии [Diabetes Patientenverlaufsdokumentation (DPV)], Швеции (DAISY database), Дании (DAFFODIL database) и Норвегии (DAPHNE database). В исследование CVD-REAL было включено свыше 1,4 млн пациентов с СД2, 1 489 855 из которых в период наблюдения начали сахароснижающую терапию: 154 523 – ингибиторами SGLT2 и 154 523 – препаратами других классов.

Цель исследования – оценка ингибиторов SGLT2 в сравнении с сахароснижающими препаратами других клас-

сов при назначении их в реальной клинической практике пациентам с СД2 на основании изучения следующих показателей:

- 1) частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (первичная конечная точка);
- 2) общей смертности (вторичная конечная точка; по данным Национальных регистров Великобритании и северо-европейских стран);
- 3) частоты развития острого инфаркта миокарда и фибрилляции предсердий (дополнительные эксплораторные конечные точки, дескриптивное описание).

Первичные и вторичные конечные точки представлены как HR (hazard ratio, отношение рисков) в виде среднего значения с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Гомогенность пациентов обеих групп: основной (назначение ингибиторов SGLT2) и группы сравнения (других классов сахароснижающих препаратов), – была достигнута при использовании рандомизационной модели 1:1 с помощью непараметрического метода отбора, подобного по коэффициенту склонности, устраняющего систематические различия между группами сравнения, что позволило достичь максимального соответствия характеристик у пациентов сравниваемых групп на момент включения в исследование.

Период наблюдения в исследовании составил временной интервал от разрешения на клиническое использование первого ингибитора SGLT2 в каждой стране до последних представленных данных об использовании глифлозинов. Соответственно включение пациентов в исследование определялось временной границей «ноябрь 2012 г.» для Норвегии, Германии и Великобритании и «март 2013 г.» для США. При этом наиболее часто используемым ингибитором в европейских странах был дапаглифлозин (92% назначений в сравнении с 2 и 6% канаглифлозина и эмпаглифлозина соответственно). В США первым был зарегистрирован канаглифлозин (76% назначений в сравнении с 19 и 5% дапаглифлозина и эмпаглифлозина соответственно). Длительность периода наблюдения за каждым пациентом составила 1 год. Отмечено ежегодное увеличение кумулятивной частоты назначения ингибиторов SGLT2 (рис. 3).

Критериями включения пациентов в исследование CVD-REAL явилось подтверждение диагноза СД2 у пациента старше 18 лет и нахождение электронной карты пациентов в базе данных в продолжение не менее 1 года перед стартовым назначением глифлозинов или других сахароснижающих препаратов. К *критериям исключения* отнесены диагноз СД1, а также развитие гестационного СД в течение предшествовавшего включению в исследование года.

ССЗ на момент включения в исследования были диагностированы у 13% пациентов, в том числе инфаркт миокарда – у 3%, нестабильная стенокардия – у 2, сердечная недостаточность – у 3, фибрилляция предсердий – у 4, инсульт головного мозга – у 4, хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей – у 3%. Кроме того, у 3% участников исследования CVD-REAL на момент включения была диагностирована хроническая болезнь почек.

В первом представлении данных CVD-REAL на основе метаанализа 4 баз данных об оказании первичной и госпи-

тальной помощи (Великобритания, Германия), медицинских страховых требований и электронных карт (США), Национального регистра (Швеция) было показано, что назначение ингибиторов SGLT2 в сравнении с препаратами других классов достоверно значимо снижало частоту госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью. При обработке данных о 364 828 пациентах (более 175 000 пациенто-лет) было установлено, что исходные характеристики пациентов обеих групп сопоставимы. В период наблюдения зарегистрировано 734 новых случаев госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (скорость развития 0,41 на 100 пациентов в год). Объединенное отношение рисков при рассмотрении частоты подобных госпитализаций составило HR=0,52 (0,47–0,58) в пользу назначения ингибиторов SGLT2. При этом снижение частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности при стартовом назначении глифлозинов отмечено во всех странах (рис. 4).

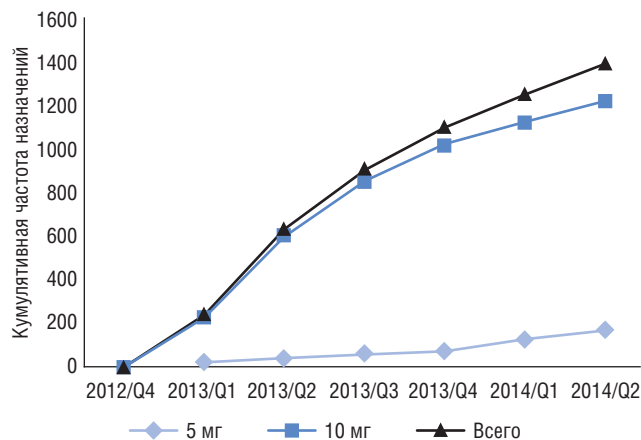


Рис. 3. Назначение дапаглифлозина в Германии по квартальным данным базы IMS German Disease Analyzer Database. Адаптировано по М. Hankins и соавт. [12].

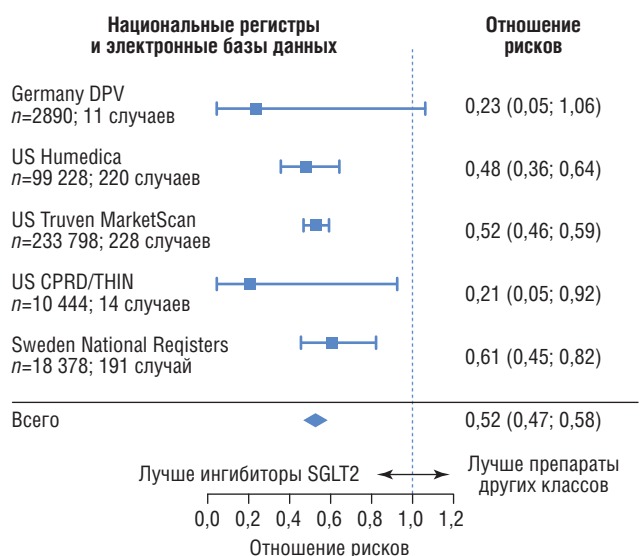


Рис. 4. Снижение частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на фоне приема глифлозинов в сравнении с другими классами препаратов. Адаптировано по М. Kosiborod и соавт. [13].

Общая смертность и сердечно-сосудистая заболеваемость у пациентов с сахарным диабетом типа 2 в когортах, принимавших дапаглифлозин или сахароснижающие препараты других классов*

Показатель	Когорта дапаглифлозина (+)	Когорта дапаглифлозина (-)	IRR (95%ДИ)	p	aIRR (95%ДИ)	p
Общая популяция						
Общая смертность						
+Пациенто-лет	3456	13 129				
Общая смертность, случаи	29	226				
Общая смертность, случаи на 1000 пациенто-лет	8,39	17,2	0,49 (0,33–0,72)	0,001	0,50 (0,33–0,75)	0,001
Популяция с низким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний						
Общая смертность						
Пациенто-лет	2842	10 514				
Случаи	15	128				
Случаи на 1000 пациенто-лет	5,27	12,17	0,43 (0,25–0,74)	0,002	0,44 (0,25–0,78)	0,005
Впервые выявленные сердечно-сосудистые заболевания						
Пациенто-лет	2839	10 488				
Случаи	38	141				
Случаи на 1000 пациенто-лет	13,38	13,43	1,00 (0,70–1,42)	0,981	0,89 (0,61–1,30)	0,546

Примечание. ДИ – доверительный интервал; IRR – коэффициент заболеваемости; aIRR – коэффициент заболеваемости, скорректированный по возрасту, полу, длительности сахарного диабета типа 2 и статусу курильщика.

* Адаптировано по А. Konstantinos и соавт. [15].

Представляет интерес анализ баз данных отдельных стран.

Подтверждено несоответствие клинических портретов пациентов с СД2 великобританской популяции, курируемых в реальной клинической практике, и пациентов, принявших участие EMPA-REG OUTCOME18. Так, согласно анализу баз данных Royal College of General Practitioners Research и Surveillance Centre (1 238 909 пациентов, 60 327 с СД2), стартовое назначение глифлозинов чаще всего проводится пациентам, не имеющим предшествующих сердечно-сосудистых осложнений, в сравнении с пациентами с высоким сердечно-сосудистым риском и включенными в сердечно-сосудистые исследования сахароснижающих препаратов. Так, только 15,7 (15,5–16,0)% пациентов с СД2 имели высокий сердечно-сосудистый риск, сопоставимый с имеющимся у пациентов, включенных в исследование EMPA-REG OUTCOME18. При этом в структуре стартового назначения ингибиторов SGLT2 количество пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском составило 11,1 (9,8–12,4)%. Кроме того, в реальной клинической практике высокий сердечно-сосудистый риск ассоциируется с возрастом старше 70 лет, однако в исследовании EMPA-REG OUTCOME18 доля пожилых пациентов не превышала 25% [14].

Выполнено популяционное когортное исследование открытого типа на основе анализа великобританской базы The Health Improvement Network Database (THIN), содержащей данные о 22 124 пациентах с СД2, курируемых в звене общей практики. Дапаглифлозин был назначен 4444 из них, остальные пациенты не получали терапию глифлозинами. При этом данные о пациентах были сопоставимы в отношении возраста, гендерных различий, индекса массы тела (ИМТ), длительности установления диагноза СД2 и статуса курильщика. Период наблюдения за когортами длился с января 2013 г. по сентябрь 2015 г.

В качестве первичной конечной точки исследования CVD-REAL оценивался показатель общей смертности в объединенных (по сердечно-сосудистому риску – низкому и высокому) когортах пациентов, получавших и не получавших ингибиторы SGLT2. Вторичные конечные точки отражали показатели общей смертности в популяции пациентов с СД2 и низким сердечно-сосудистым риском, а также частоту развития у них ССЗ.

Установлено, что назначение ингибиторов SGLT2 ассоциировалось с более благоприятными показателями общей смертности в объединенной по сердечно-сосудистому риску когорте пациентов [скорректированный коэффициент заболеваемости aIRR=0,50 (0,33–0,75), p=0,001]. При этом в когорте пациентов с низким сердечно-сосудистым риском скорректированный показатель общей смертности был еще ниже [aIRR=0,44 (0,25–0,78), p=0,002]. Показано, что риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском был сопоставим в обеих когортах [aIRR=0,89 (0,61–1,33), p=0,546]. К впервые развившимся ССЗ были отнесены случаи развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта головного мозга, транзиторной ишемической атаки, сердечной недостаточности, дисфункции левого желудочка сердца, зарегистрированные в период наблюдения у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском (см. таблицу).

Таким образом, пациенты, получавшие дапаглифлозин, независимо от индивидуального уровня риска ССЗ, имели более низкий уровень общей смертности (рис. 5).

В рамках актуальности инкретино-глифлозиновой петли ACE/ACE-2016 в качестве альтернативы назначению инсулинотерапии несомненный интерес представляют результаты анализа еще одной европейской базы данных, включенной в исследование CVD-REAL – DAISY database, содержащей данные о вновь назначенных лекарственных препаратов в Швеции. Традиционно в Швеции инсулин рассматривается

ФОРСИГА®

ПРОСТОЕ ДОСТИЖЕНИЕ УСПЕХА

3 млн пациентов в мире¹ 30 тыс. пациентов в России¹



Значимое снижение HbA_{1c} ²

Снижение массы тела²

Снижение артериального давления²

В России

для России!³

1 таблетка в сутки, без титрации дозы, независимо от приема пищи²

Сводная информация по медицинскому применению препарата ФОРСИГА® Регистрационный номер: ПП-402596. Торговое название: Форсига® (Forxiga™). Международное непатентованное название: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **СОСТАВ.** Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг содержит: Активное вещество: дапаглифлозин пропанолат моногидрат 6,150 мг, в пересчете на дапаглифлозин 5 мг. Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кросповидон, кремния диоксид, магния стеарат; оболочка таблетки: Опалдрай® II желтый (повышенный спирт частично гидролизованый, титана диоксид, макрогол 3350, тальк, краситель индиго кармин желтый). **Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг содержит:** Активное вещество: дапаглифлозин пропанолат моногидрат 12,30 мг, в пересчете на дапаглифлозин 10 мг. Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кросповидон, кремния диоксид, магния стеарат; оболочка таблеток: Опалдрай® II желтый (повышенный спирт частично гидролизованый, титана диоксид, макрогол 3350, тальк, краситель индиго кармин желтый). **ОПИСАНИЕ.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг. Крупные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «5» на одной стороне и «1423» на другой стороне. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг. Рабочие выпуклые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «10» на одной стороне и «1426» на другой стороне. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемические средства для перорального применения – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. **Код АТС А10BA09.** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Механизм действия.** Дапаглифлозин – мощный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). Работая в почечных канальцах у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) препятствует всасыванию глюкозы почечными канальцами, что приводит к выведению глюкозы почками. Результатом действия дапаглифлозина является снижение концентрации глюкозы в крови и снижение концентрации гликолизированного гемоглобина у пациентов с СД2. Выведение глюкозы (глюкозурический эффект) наблюдается уже после приема первой дозы препарата, сохраняется в течение последующих 24 часов и продолжается на протяжении всей терапии. Количество глюкозы, выводимой почками за счет этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Дапаглифлозин не нарушает нормальную продукцию эндогенной глюкозы в печени. Действие дапаглифлозина не зависит от скорости инсулина и чувствительности к инсулину. Выведение глюкозы почками, вызванное дапаглифлозином, сопровождается потерей калорий и снижением массы тела. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическому упражнению для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, добавления к терапии метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформин, при целесообразности данной терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата. Сахарный диабет 1-го типа. Диабетический кетоацидоз. Почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) или терминальная стадия почечной недостаточности. Наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы и глюкозо-галактозная непереносимость. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). Пациенты, принимающие «теплые» диуретики (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственных взаимодействий»), или со сниженным объемом циркулирующей крови, например, вследствие острой задержки мочи (также как желудочно-почечные заболевания). Повышенное давление в возрасте 75 лет и старше (для начала терапии). **ОСТОРОЖНОСТЬЮ** леченная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящей системы, риск снижения объема циркулирующей крови, потеря пациента, хроническая сердечная недостаточность, повышенное значение гемоглобина. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Независимо, применяет ли дапаглифлозин или нет его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденного/младенца. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Таблетки, независимо от приема пищи. **Монотерапия:** рекомендуемая доза препарата Форсига® составляет 10 мг один раз в сутки. **Комбинированная терапия:** рекомендуемая доза препарата Форсига® составляет 10 мг один раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига® с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевины) может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препарата, повышающего секрецию инсулина. **Стартовая комбинированная терапия с метформин:** рекомендуемая доза препарата Форсига® составляет 10 мг один раз в сутки, доза метформина – 500 мг один раз в сутки. В случае недостаточного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** **Клинические исследования безопасности.** Общая частота развития нежелательных явлений (кроваочечная терапия) у пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, была схожей с таковой в группе плацебо. Количество нежелательных явлений, связанных с отеком конечностей, было выше в комбинации с производными сульфонилмочевины. Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводившими к отмене терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг, были повышение концентрации креатинина в крови (0,4%), инфекции мочевыводящих путей (0,3%), тошнота (0,2%), головкружение (0,2%) и сыпь (0,2%). Частота развития гипогликемии зависела от типа базовой терапии, используемой в каждом исследовании. В исследовании дапаглифлозина в комбинации с метформин, комбинированной терапии с метформин продолжительностью до 102 недель частота развития эпизодов легкой гипогликемии была схожей с таковой в группе плацебо, включая плацебо. Во всех исследованиях эпизоды легкой гипогликемии отмечались нечасто, и их частота была сопоставима между группой дапаглифлозина и плацебо. В исследовании дапаглифлозина в качестве добавки к препарату сульфонилмочевины или препарату инсулина отмечены более высокие частоты гипогликемии. Ниже представлены нежелательные реакции, отмечавшиеся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Ни один из них не зависел от дозы препарата. Частота развития нежелательных явлений, включая обострение или артериальную гипотензию, была схожей с частотой в группе плацебо, при этом не выявлено клинически значимых, дозозависимых изменений лабораторных показателей, включая сокращенную продолжительность жизни. **Нежелательные явления в плацебо-контролируемых исследованиях.** **Инфекции мочевыводящих путей.** Частота развития гипогликемии была схожей с частотой при приеме плацебо. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с СД2, принимавших препарат однократно в дозе до 100 мг (в 10 раз выше максимальной рекомендуемой дозы) в течение 2 недель, частота развития гипогликемии была незначительно выше, чем при приеме плацебо, и не зависела от дозы. Частота развития нежелательных явлений, включая обострение или артериальную гипотензию, была схожей с частотой в группе плацебо, при этом не выявлено клинически значимых, дозозависимых изменений лабораторных показателей, включая сокращенную продолжительность жизни. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ.** Исследования по изучению влияния дапаглифлозина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводились. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг. По 14 таблеток в блистере из алюминиевой фольги по 2 или 4 блистера в картонной упаковке с инструкцией по применению или по 10 таблеток в перфорированном блистере из алюминиевой фольги по 3 или 9 перфорированных блистера в картонной упаковке с инструкцией по применению. Место вскрытия картонной упаковки заменено двумя защитными программными бесцветными стикерами на среднюю часть каждого стикера, ограничивая линейный обзор, нанесен рисунок в виде желтой сетки. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** При температуре не выше 30°C, в местах, недоступных для детей. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ПРОДАЖИ ИЗ АПТЕК.** По рецепту. **Препарат Форсига не следует применять одновременно с другими лекарственными средствами.** Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением препарата ознакомьтесь с инструкцией, опубликованной в медицинском применении. **Ссылки:** 1. Форсига: открывая новые горизонты в лечении сахарного диабета 2 типа. Презентация // Информационный интернет-портал компании «АстраЗенек» для российских специалистов в сфере здравоохранения. www.astrazeneca.com [Электронный ресурс]. 16 ноября 2016. URL: <https://www.astrazeneca.com/ru/forxiga-ru/forxiga-ru.html>; 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг) (с изменениями на 1.2. Регистрационное удостоверение ПП-402596 от 21.08.2016 г.). 3. АстраЗенек Россия. Польное производство. Презентация // Интернет-портал компании «АстраЗенек» России. www.astrazeneca.ru [Электронный ресурс]. 16 ноября 2016. URL: <http://www.astrazeneca.ru/about-us/ru-us/usa-local-production> 000 АстраЗенек Фармакология: Россия 125264 Москва, ул. Беговая, 3, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 99; факс: +7 (495) 799 56 98. www.astrazeneca.ru На правах рекламы. FOR 1021_165_011-171/2016



AstraZeneca

в качестве препарата второй линии для двойной комбинации с метформином. Широко используются инсулины длительного, средней продолжительности и короткого действия, а также премиксы инсулина. Период наблюдения – июль 2013 г. – декабрь 2014 г., когда единственным применяемым в Швеции ингибитором SGLT2 был дапаглифлозин. 21 758 пациентов с СД2 из 37 603 были рандомизированы в соотношении 1:1 в когорты приема инновационных сахароснижа-

ющих препаратов (дапаглифлозина и ингибиторов ДПП-4) и стартовой инсулинотерапии (1,51, 1,53 и 1,40 пациенто-лет соответственно). При проведении субанализов «дапаглифлозин/инсулин» (рандомизация 2:1), «ингибиторы ДПП-4/инсулин» было установлено, что назначение дапаглифлозина ассоциировалось со снижением общей смертности на 56% [отношение рисков (HR) = 0,44 (0,28–0,70)] и частоты развития ССЗ на 49% [HR=0,51 (0,30–0,86)]. При этом тера-

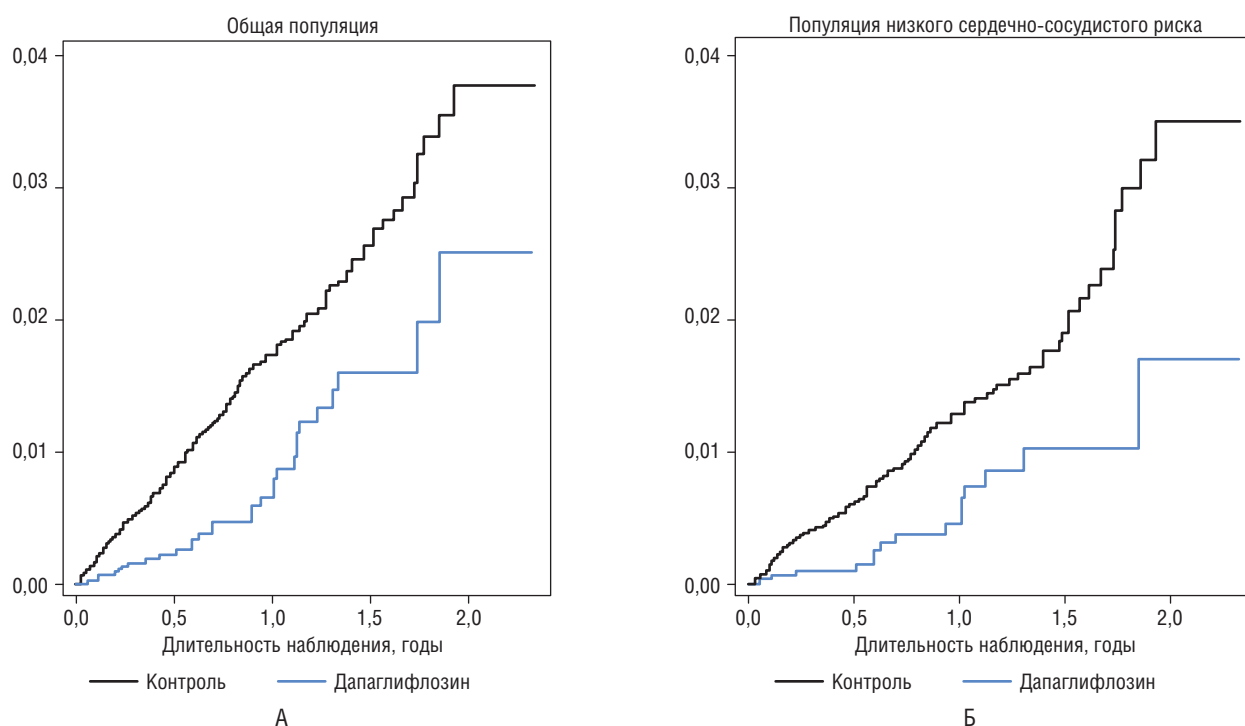


Рис. 5. Кривые общей смертности в общей популяции пациентов с сахарным диабетом типа 2 (А) и в когорте пациентов с низким сердечно-сосудистым риском (Б) в зависимости от приема дапаглифлозина или сахароснижающих препаратов других классов
Адаптировано по A. Konstantinos и соавт. [15].

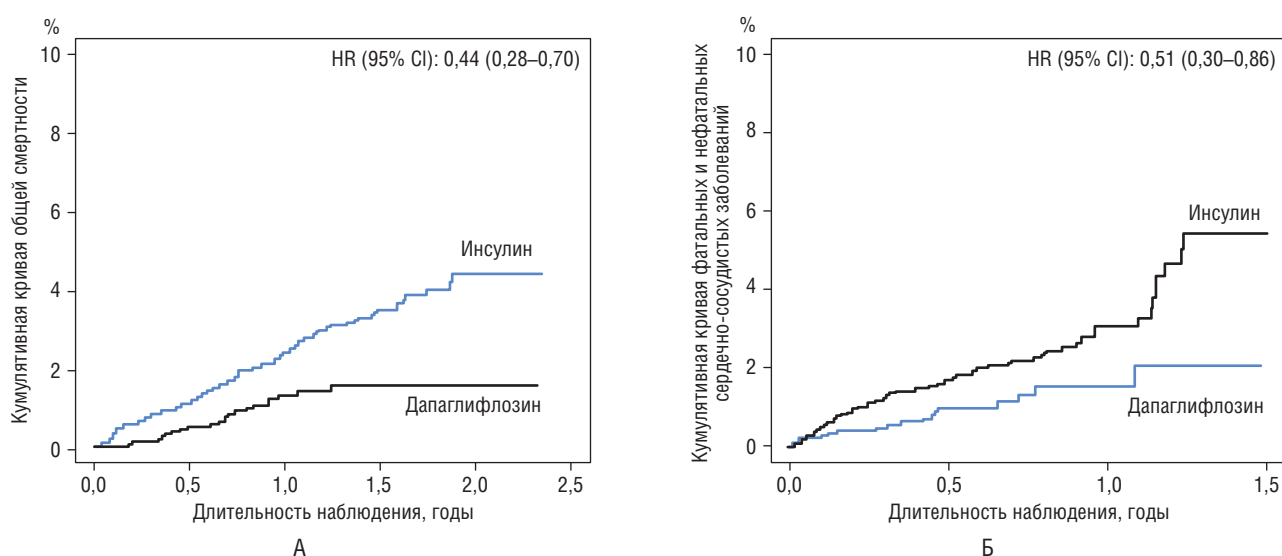


Рис. 6. Кривые кумулятивного риска общей смертности (А) и частоты развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых заболеваний (Б) в реальной клинической практике у пациентов с сахарным диабетом типа 2 на фоне приема дапаглифлозина в сравнении с назначением инсулинотерапии
Адаптировано по T. Nystrom и соавт. [16].

пия ингибиторами ДПП-4 также ассоциировалась со снижением общей смертности [HR=0,59 (0,51–0,67)], однако частота развития новых ССЗ оказалась сопоставима на фоне приема инкретинов и в контрольной группе инсулинотерапии [HR=0,87 (0,75–1,01)]. Кривые Каплана–Мейера для оценки общей смертности и кумулятивной частоты развития ССЗ представлены на рис. 6.

Следует отметить, что прием дапаглифлозина характеризовался снижением частоты развития тяжелых гипогликемий, потребовавших госпитализации, в сравнении с пациентами, которым была назначена стартовая инсулинотерапия [HR=0,45 (0,05–3,76)], однако межгрупповое различие не достигло статистически достоверной значимости вследствие очень малого числа эпизодов тяжелых гипогликемий, зарегистрированного на фоне приема дапаглифлозина.

Снижение сердечно-сосудистого риска, в частности госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, при использовании ингибиторов SGLT2 обусловлено инсулин-независимым механизмом действия, индуцирующим осмотический диурез, снижение массы тела и систолического артериального давления. При этом, как свидетельствуют результаты уже раскрытых к настоящему времени популяционных и рандомизированных клинических исследований, положительный сердечно-сосудистый эффект отмечается в популяции пациентов с СД2 не только с высоким, но и с низким кардиальным риском. Объединенный анализ результатов завершенных (EMPA-REG OUTCOME18, CVD-REAL), продолжающихся исследований (CANVAS, DECLARE) и постоянно расширяющихся международных электронных баз данных о долгосрочном использовании ингибиторов SGLT2 в реальной клинической практике позволит получить окон-

чательный ответ о положительном класс-эффекте глифлозинов. При этом исследование CVD-REAL имеет непреходящее значение, так как позволило оценить использование ингибиторов SGLT2 с точки зрения снижения показателей общей смертности и частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике на примере популяционного среза пациентов, страдающих СД2 и имеющих различный (чаще – низкий) уровень кардиального риска.

Выводы

1. Согласно международному наблюдательному когортному сравнительному исследованию открытого типа CVD-REAL терапия ингибиторами SGLT2 у пациентов с СД2 в реальной клинической практике ассоциируется со снижением частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, а также со снижением показателей общей смертности в сравнении с назначением сахароснижающих препаратов других классов.

2. Ранее полученные данные о снижении сердечно-сосудистого риска на фоне применения ингибиторов SGLT2 в плацебо-контролируемых РКИ, проводимых для подтверждения сердечно-сосудистой безопасности инновационных сахароснижающих препаратов, могут быть подтверждены и в когорте пациентов с СД2, имеющих низкий сердечно-сосудистый риск.

3. Назначение пациентам с СД2 и низким сердечно-сосудистым риском ингибиторов SGLT2 в реальной клинической практике позволяет снизить частоту развития ССЗ, а также обуславливает снижение общей смертности у пациентов как с высоким, так и с низким сердечно-сосудистым риском.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
E-mail: endocrine@mtu-net.ru

Камынина Людмила Леонидовна – кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
E-mail: petrology@yandex.ru

Литвиненко Владислав Михайлович – врач-эндокринолог многопрофильного медицинского центра «Клиника 123», Сочи
E-mail: vml2010@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Jia S., Mi S., Zhou Y. et al. Characteristics of coronary artery lesion in patients with and without diabetes mellitus // *Ir. J. Med. Sci.* 2016. Vol. 185, N 2. P. 529–536.
2. Newman J.D., Rockman C.B., Kosiborod M. et al. Diabetes mellitus is a coronary heart disease risk equivalent for peripheral vascular disease // *Am. Heart J.* 2017. Vol. 184. P. 114–120.
3. Taylor K.S., Heneghan C.J., Farmer A.J. et al. All-cause and cardiovascular mortality in middle-aged people with type 2 diabetes compared with people without diabetes in a large U.K. primary care database // *Diabetes.* 2013. Vol. 36, N 8. P. 2366–2371.

4. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive Type 2 Diabetes management algorithm – 2016 executive summary // *Endocr. Pract.* 2016. Vol. 22, N 1. P. 84–113.
5. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013 // *Endocr. Pract.* 2013. Vol. 19, N 2. P. 327–336.
6. Аметов А.С., Камынина Л.Л. Обновленные клинические рекомендации ААЕС по диагностике и лечению сахарного диабета типа 2 (персо-

нализированная профилактическая диабетология) // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2013. № 2. С. 42–54.

7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М., 2017. Вып. 8. 182 с.

8. Hirshberg B., Raz I. Impact of the U.S. Food and Drug Administration cardiovascular assessment requirements on the development of novel antidiabetes drugs // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34, suppl. 2. P. S101–S106.

9. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373, N 22. P. 2117–2128.

10. Butler J. Hot topics in primary care: cardiovascular safety of medications for type 2 diabetes mellitus // *J. Fam. Pract.* 2017. Vol. 66, N 4. Suppl. P. S16–S21.

11. Ampudia-Blasco F.J., Romera I., Ariuo B., Gomis R. Following the results of the EMPA-REG OUTCOME trial with empagliflozin, is it possible to speak of a class effect? // *Int. J. Gen. Med.* 2017. Vol. 10. P. 23–26.

12. Hankins M., Tsai K., Kim J., Hammar N. Early drug use of dapagliflozin prescribed by general practitioners and diabetologists in Germany // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017. Vol. 125. P. 29–38.

13. Kosiborod M., Cavender M., Norhammar A. et al. Lower rates of hospitalization for heart failure and all-cause death in new users of SGLT-2 Inhibitors: The CVD-REAL Study. American College of Cardiology (ACC) 2017 Scientific Sessions; March 18, 2017. Washington, DC. Abstract 415-14.

14. McGovern A., Feher M., Munro N., de Lusignan S. Sodium-Glucose Co-transporter 2 (SGLT2) Inhibitor: Comparing Trial Data and Real-World Use // *Diabetes Ther.* 2017. Vol. 8, N 2. P. 365–376.

15. Toulis K.A., Willis B.H., Marshall T. et al. All-cause mortality in patients with diabetes under treatment with dapagliflozin: a population-based, open-cohort study in THIN database // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017 Feb 20. doi: 10.1210/jc.2016-3446.

16. Nystrom T., Bodegard J., Nathanson D. et al. Novel oral glucose-lowering drugs are associated with lower risk of all-cause mortality, cardiovascular events and severe hypoglycaemia compared with insulin in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2017. doi: 10.1111/dom.12889.

REFERENCES

1. Jia S., Mi S., Zhou Y., et al. Characteristics of coronary artery lesion in patients with and without diabetes mellitus. *Ir J Med Sci.* 2016; 185 (2): 529–36.

2. Newman J.D., Rockman C.B., Kosiborod M., et al. Diabetes mellitus is a coronary heart disease risk equivalent for peripheral vascular disease. *Am Heart J.* 2017; 184: 114–20.

3. Taylor K.S., Heneghan C.J., Farmer A.J., et al. All-cause and cardiovascular mortality in middle-aged people with type 2 diabetes compared with people without diabetes in a large U.K. primary care database. *Diabetes.* 2013; 36 (8): 2366–71.

4. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I., et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive Type 2 Diabetes management algorithm – 2016 executive summary. *Endocr Pract.* 2016; 22 (1): 84–113.

5. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I., et al. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013. *Endocr Pract.* 2013; 19 (2): 327–36.

6. Ametov A.S., Kamynina L.L. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013 (personalized prophylactic diabetology). *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2013; (2): 42–54. (in Russian)

7. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. (eds). Standards of specialized diabetes. 8th ed. [Obnovlennye klinicheskie rekomendacii AACE po diagnostike i lecheniju saharnogo diabeta tipa 2 (personalizirovannaja profilakticheskaja diabetologija)]. Moscow, 2017: 112 p. (in Russian)

8. Hirshberg B., Raz I. Impact of the U.S. Food and Drug Administration cardiovascular assessment requirements on the development of novel antidiabetes drugs. *Diabetes Care.* 2011; 34 (2): S101–6.

9. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373 (22): 2117–28.

10. Butler J. Hot topics in primary care: cardiovascular safety of medications for type 2 diabetes mellitus. *J Fam Pract.* 2017; 66 (4): S16–21.

11. Ampudia-Blasco F.J., Romera I., Ariuo B., Gomis R. Following the results of the EMPA-REG OUTCOME trial with empagliflozin, is it possible to speak of a class effect? *Int J Gen Med.* 2017; 10: 23–6.

12. Hankins M., Tsai K., Kim J., Hammar N. Early drug use of dapagliflozin prescribed by general practitioners and diabetologists in Germany. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017; 125: 29–38.

13. Kosiborod M., Cavender M., Norhammar A., et al. Lower rates of hospitalization for heart failure and all-cause death in new users of SGLT-2 Inhibitors: The CVD-REAL Study. American College of Cardiology (ACC) 2017 Scientific Sessions; March 18, 2017. Washington, DC. Abstract 415–14.

14. McGovern A., Feher M., Munro N., de Lusignan S. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor: comparing trial data and real-world use. *Diabetes Ther.* 2017; 8(2): 365–76.

15. Toulis K.A., Willis B.H., Marshall T., et al. All-cause mortality in patients with diabetes under treatment with dapagliflozin: a population-based, open-cohort study in THIN database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Feb 20. doi: 10.1210/jc.2016-3446.

16. Nystrom T., Bodegard J., Nathanson D., et al. Novel oral glucose-lowering drugs are associated with lower risk of all-cause mortality, cardiovascular events and severe hypoglycaemia compared with insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017. doi: 10.1111/dom.12889.



Метаболическая терапия в комплексном лечении сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета типа 2

**Аметов А.С.,
Прудникова М.А.**

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

В статье рассматриваются эпидемиологические и патогенетические аспекты метаболической терапии сахарного диабета типа 2 и его осложнений. Приводятся доводы в пользу возможности включения препаратов, содержащих аминокислоту таурин, в комплексное лечение сахарного диабета типа 2.

Ключевые слова:

сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, таурин

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 2. С. 37–46.
Статья поступила в редакцию: 16.05.2017. Принята в печать: 29.05.2017.

Metabolic therapy in the complex treatment of cardiovascular complications of type 2 diabetes mellitus

Ametov A.S., Prudnikova M.A.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Authors of the article present the epidemiological and pathogenic aspects of the metabolic therapy of type 2 diabetes mellitus and its complications; argue for the possibility of including drugs with taurine in the complex treatment of type 2 diabetes.

Keywords:

diabetes mellitus, cardiovascular diseases, taurine

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2017; (2): 37–46.

Received: 16.05.2017. Accepted: 29.05.2017.

Проgressирующий рост распространенности сахарного диабета типа 2 (СД2) продолжился и во втором десятилетии XXI в. К 2015 г. численность заболевших превысила 415 млн человек.

Согласно данным государственного регистра, основной причиной смерти больных СД2 являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), от них умирают 72,6% больных [1]. В целом риск смерти среди пациентов с СД в 1,5–3 раза выше, чем в общей популяции [2].

Причин, по которым больные с СД2 в большей степени подвержены развитию ССЗ, несколько. Так, одной из них,

несомненно, является нарушение соотношения в поставках энергетического субстрата (глюкозы) и его утилизации в кардиомиоцитах. Снижение гликолитической активности в сердечной мышце приводит к накоплению промежуточных продуктов катаболизма глюкозы [3], которые запускают ряд патологических процессов, нарушая нормальный энергетический обмен, способствуя активации окислительного стресса и накоплению конечных продуктов гликирования [4, 5]. В экспериментальных условиях было показано, что одной из причин кардиопатии при СД является митохондриальная дисфункция [6].

Развитие сердечной недостаточности у пациентов с СД опосредовано нарушениями регуляции сердечных сократительных белков в условиях хронической гипергликемии, снижением чувствительности к Ca^{2+} [7] и активацией окислительного стресса.

Накопление активных форм кислорода (АФК), в свою очередь, способствует фиброзу и гипертрофии сердечной мышцы, что приводит к кардиальной дисфункции и развитию фатальных сердечно-сосудистых событий. Также окислительный стресс способствует развитию остро поврежденного сердца в период ишемии-реперфузии и ремоделированию желудочков, приводя к развитию застойной сердечной недостаточности – основной причины смерти пациентов с СД2.

Помимо прочего, окислительный стресс также нарушает нормальную чувствительность миокарда к Ca^{2+} , увеличивает апоптоз кардиомиоцитов и инициирует порочный цикл производства активных форм кислорода.

Еще одним фактором, способствующим развитию ССЗ у пациентов с СД, является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), распространенность которой у данной категории пациентов достигает 75% [8]. В исследованиях было показано, что НАЖБП тесно и независимо от других факторов риска связана с различными маркерами субклинического атеросклероза, тяжестью коронарного склероза [9–12], что, по всей видимости, обусловлено как сопутствующими инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом, так и активацией окислительного стресса и системного хронического воспаления у таких больных [13].

Очевидно, что столь сложный многофакторный патогенез сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной с СД2, предполагает назначение комплексной терапии, влияющей на различные звенья ее развития. Перспективным в свете вышеописанного выглядит использование препаратов, содержащих аминокислоту таурин, обладающую целым рядом свойств, благотворно влияющих на течение СД2 и его осложнений.

Внутриклеточный таурин играет значительную роль в поддержании нормальной сократительной функции и жизнеспособности кардиомиоцитов. Другими словами, таурин является аминокислотой, практически незаменимой для нормальной функции человеческого сердца. Его физиологические функции включают осморегуляцию, противовоспалительное действие, стабилизацию клеточных мембран, регуляцию окислительного стресса, влияние на ионный транспорт и регуляцию синтеза митохондриальных белков, физиологическое ингибирование ангиотензина II, эндотелиотропные свойства с положительным влиянием на реактивность сосудов.

Впервые благотворное влияние таурина на состояние сердечно-сосудистой системы было показано на животной модели артериальной гипертензии еще в 1963 г. [14, 15]. В настоящее время эти данные подтверждены обширными эпидемиологическими исследованиями [в частности Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison (CARDIAC) Study] [16, 17], в которых препарат в суточной дозе 1,5–6 г демонстрировал позитивное влияние на кардиоваскулярные исходы при хорошей переносимости [18].

В эксперименте было показано, что таурин эффективен в плане профилактики артериальной гипертензии, инсульта и атеросклеротического эндартериита [19, 20]. Кроме того, есть данные, подтверждающие, что таурин эффективен для предупреждения развития НАЖБП [21]. Ниже будут рассмотрены частные аспекты влияния таурина на патогенетические аспекты развития макроангиопатий и сердечно-сосудистые исходы при СД2.

Антиоксидантные свойства таурина

Механизм антиоксидантной активности таурина до сих пор остается предметом активного изучения. Таурин является естественным поглотителем хлорноватистого аниона (OCl^-), в результате чего образуется хлорамин таурина. Как таурин, так и хлорамин таурина обладают целым рядом физиологических защитных эффектов [22], включающих подавление генерации активных форм кислорода в митохондриальной цепи транспорта электронов и снижение интенсивности хронического неспецифического воспаления.

Хлорамин таурина модифицирует холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) таким образом, что они становятся в большей степени подвержены фагоцитозу собственными макрофагами. Кроме того, в животной модели введение таурина в течение 4 нед было ассоциировано с повышением концентрации гомоцистеина [23, 24].

В нескольких исследованиях показано, что таурин предотвращает образование малонового диальдегида, продукта перекисного окисления липидов [25]. Также таурин предотвращает аутоокисление адреналина в адренохром, вещество, способствующее прогрессии сердечной недостаточности [26].

Хлорамин таурина также является мощным противовоспалительным средством [27], ингибирующим образование простагландина E₂, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6 и синтазы оксида азота в макрофагах [28].

Сосудистые эффекты таурина

В настоящее время известно, что таурин функционирует как регулятор внутриклеточного гомеостаза кальция, выступая в качестве естественного антагониста кальция в кардиомиоците [29], тем самым оказывая протективное действие на сердечную мышцу у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Это приобретает особое значение, если принять во внимание, что кальцийзависимые сигнальные белки (такие как кальциневрин и кальмодулин-зависимая киназа) играют важную роль в развитии гипертрофии миокарда и прогрессии сердечной недостаточности [30].

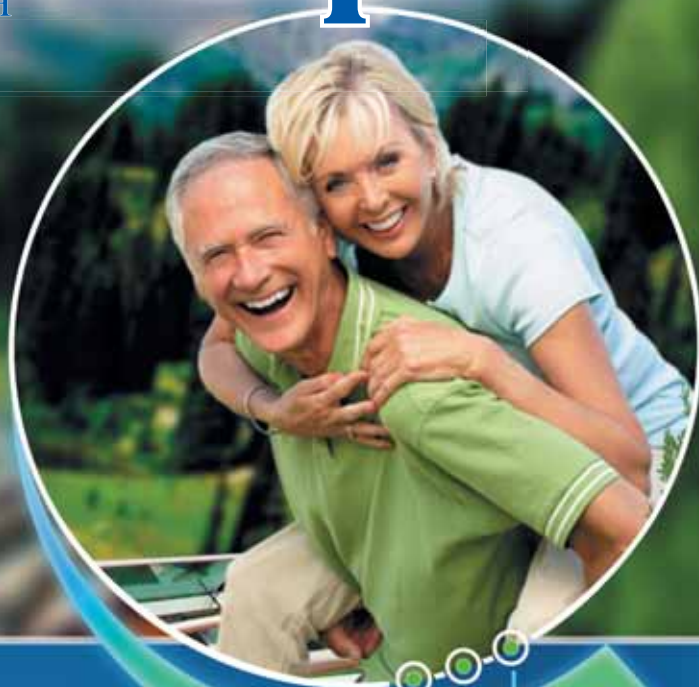
В настоящее время также подтверждено, что таурин предотвращает норадреналин-индуцированную активацию НАДФ-оксидазы [31]. Также было показано, что введение таурина предотвращает некроз клеток и накопление кальция, индуцированные изопrenalином [32].

В эксперименте с использованием животной модели артериальной гипертензии таурин продемонстрировал анти-

Дибикор®

таурин

регулятор
здоровья

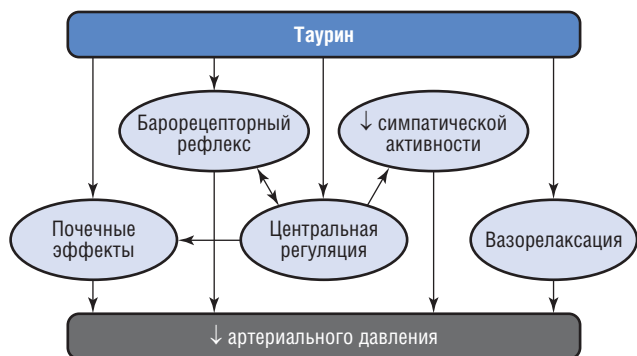


н о р м а

- улучшает функцию миокарда
- улучшает липидный и углеводный обмены
- оптимизирует артериальное давление

**Таурин включен в Национальные рекомендации ВНОК
«Кардиоваскулярная профилактика»**

12.3. Гиполипидемическая терапия у пациентов с СД



Механизмы, лежащие в основе антигипертензивной активности таурина [33]

гипертензивное действие, которое, по всей видимости, опосредуется целым рядом механизмов, включающих влияние на центральную нервную систему (в том числе активность гипоталамуса и секрецию вазопрессина), модуляцию барорецепторного рефлекса и снижение симпатической активности (см. рисунок).

Влияние таурина на липотоксичность

В экспериментальных исследованиях на животных моделях также было показано, что добавление в пищу таурина подавляет развитие гиперхолестеринемии и способствует уменьшению жировых отложений в брыжеечных артериях [34].

По всей видимости, данное свойство препарата обусловлено повышением образования желчных кислот и активацией 7 α -гидроксилазы [35]. Кроме того, таурин влияет на экспрессию рецепторов липооксигеназы-1 [36]. Таурин включен в Национальные рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов «Кардиоваскулярная профилактика», раздел «Гиполипидемическая терапия у пациентов с сахарным диабетом» [37].

В исследованиях с участием здоровых добровольцев гиполипидемический эффект таурина проявлялся уже через 3 нед приема препарата в дозе 6 мг/сут [38].

Таурин и метаболизм глюкозы

Существует несколько возможных механизмов, благодаря которым таурин может оказывать благотворное влияние на показатели гликемии: протекция по отношению к β -клеткам поджелудочной железы, повышение чувствительности к инсулину, инсулиноподобное действие, уменьшение всасывания глюкозы в желудочно-кишечном тракте и улучшение ее утилизации в периферических тканях [39, 40].

В животной модели таурин улучшал передачу сигналов инсулина, способствуя лучшему захвату глюкозы сердечной мышцей [41].

В клинических исследованиях у пациентов на фоне компенсации углеводного обмена при добавлении таурина также отмечалось снижение потребности в инсулине

на 2–17 ЕД/сут [42]. Улучшение показателей гликемии на фоне приема таурина сочеталось с уменьшением инсулинорезистентности по индексу HOMA (Homeostasis Mode Assessment of Insulin Resistance) на 20–35%, причем чем выше были исходные нарушения, тем отчетливее прослеживалась положительная динамика [42].

Влияние таурина на церебральные сосуды

Одним из вероятных механизмов развития инсульта является хроническое неспецифическое воспаление, протекающее в сосудистой стенке [43]. Таурина хлорамин оказывает нейтрализующее действие на радикалы, продуцируемые воспалительными клетками [44], способствует выживанию сосудистых клеток и регенерации сосудистой стенки [36].

Также прием таурина способствует уменьшению концентрации высокочувствительного С-реактивного белка, надежного маркера ишемического инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС) [45]. Уменьшение интенсивности локального воспаления под влиянием приема таурина способствует нормализации функции церебральных сосудов и также может быть значимым для профилактики инсульта [46].

У животной модели употребление в пищу таурина было ассоциировано со снижением риска инсульта с 80 до 10% [19]. Употребление таурина в сочетании с бессолевой диетой в тех же условиях снижало риск развития инсульта до 0% [47].

Таурин и патология коронарных сосудов

Мультицентровое эпидемиологическое исследование CARDIAC включило около 100 мужчин и 100 женщин в возрасте от 48 до 56 лет, выбранных случайным образом из каждой группы населения и приглашенных к участию в диспансеризации. Целью данного исследования являлась оценка влияния содержания микронутриентов на артериальное давление и сердечно-сосудистую смертность.

Согласно полученным данным, была показана значимая отрицательная корреляция между смертностью от инсульта с поправкой на возраст и содержанием таурина в пище [49]. Поскольку японцы ежедневно употребляют в пищу рыбу и морепродукты, уровни суточной экскреции таурина у представителей данной популяции оказались крайне высокими и впоследствии эти данные были исключены из последующего анализа.

Однако даже после этого высокие уровни таурина в моче были тесно ассоциированы со значительным снижением сердечно-сосудистых рисков независимо от этнической принадлежности и наследственности. Результаты, полученные в исследовании CARDIAC, показывают, что потребление таурина приводит к снижению риска развития ССЗ [48].

В отечественном исследовании у больных с постинфарктным кардиосклерозом прием таурина в дозе 750 мг/сут в течение 3 мес приводил к снижению частоты нарушений

сердечного ритма (уменьшению количества желудочковых экстрасистол на 45%, снижению частоты наджелудочковых нарушений ритма сердца на 56,9%). Более того, указанные изменения сохранялись в течение 3 мес после окончания приема препарата [49].

Роль таурина в механизмах ишемии-реперфузии

Стоит упомянуть, что таурин обладает антиапоптозной активностью [50], однако этот эффект имеет ограниченное значение в контексте ишемии-реперфузии в сердце, так как апоптозом в данных условиях обусловлено лишь около 4% общей гибели кардиомиоцитов. По всей видимости, основной точкой приложения таурина в данном случае также является окислительный стресс.

В этом плане представляет интерес исследование Наппа и соавт. [51], в котором было показано, что добавление таурина в питьевую воду в течение 6 мес защищало сердце от образования АФК в период ишемии-реперфузии [52].

Сравнительно недавно Jong и соавт. [53] показали, что истощение запасов внутриклеточного таурина приводит к увеличению митохондриального производства АФК. Таким образом, логично предположить, что поддержание нормального уровня таурина в митохондриях обеспечивает более эффективный ток электронов в митохондриальной дыхательной цепи, блокируя образование АФК, основного повреждающего фактора в условиях ишемии-реперфузии [54]. Кроме того, терапия таурином активирует протеинкиназу В посредством модуляции процесса фосфорилирования [55].

В числе прочего в 2007 г. Уено и соавт. показали, что лечение таурином во время реперфузии защищает ишемическое сердце от реперфузионного повреждения, улучшая сократительную функцию, снижая высвобождение креатинкиназы и перекисное окисление липидов [56].

Применение таурина при хронической сердечной недостаточности

Первые данные о том, что таурин способствует улучшению сократительной функции миокарда, были опубликованы более 20 лет назад. В 1985 г. Azuma и соавт. [57] показали, что лечение таурином способствует значительному уменьшению симптомов застойной сердечной недостаточности.

Более того, в другом исследовании тех же авторов, датированном 1992 г. [29], ежедневный прием таурина в дозе 3 г на протяжении 6 нед способствовал значительному улучшению сердечного выброса у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, вторичной по отношению к ишемической или дилатационной идиопатической кардиопатии.

Ito и соавт. продемонстрировали значение таурина в физиологической функции кардиомиоцитов: у мышей с нарушенным транспортом таурина отмечалось уменьшение толщины стенки желудочков, снижался сердечный выброс и возрастало число генетических маркеров сердечной недостаточности [30]. В эксперименте таурин показал свою спо-

собность уменьшать апоптоз кардиомиоцитов и повышать выживаемость миоцитов при взаимодействии с норэпинефрином [31].

Применение таурина приводило к умеренному снижению АД и ЧСС, улучшению процессов реполяризации миокарда и диастолической функции левого желудочка с достоверным позитивным влиянием на показатели качества жизни пациентов при хорошей переносимости препарата [58].

Применение таурина в составе комплексной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) стало предметом целого ряда отечественных исследований. Так, в одном из них на фоне приема таурина в дозе 250 мг 2 раза в день в течение 3 мес у пациентов, перенесших протезирование клапанов сердца и коронарное шунтирование, достоверно увеличивалась фракция выброса левого желудочка (ЛЖ), уменьшились индекс массы миокарда ЛЖ и сывороточные уровни триглицеридов. Во всех группах пациентов, принимавших таурин, достоверно улучшалось качество жизни [59].

В другом исследовании, включившем пациентов, перенесших инфаркт миокарда с фракцией выброса ЛЖ <45% и ХСН II–III функционального класса (ФК) по классификации NYHA, на фоне 3-месячной терапии таурином в дозе 750 мг/сут отмечалось снижение ФК ХСН на 45%, а также достоверное улучшение глобальной сократимости миокарда ЛЖ, уменьшение показателя *dQT* на 20,5%, зафиксирована тенденция к уменьшению количества наджелудочковых нарушений ритма сердца, в отличие от увеличения данного показателя в группе базисной терапии [60].

Кроме того, были получены сведения, что таурин увеличивает толерантность к физической нагрузке у больных с ХСН по данным велоэргометрии: по объему выполненной работы – на 25–29,4% ($p < 0,05$), по пороговой мощности – на 22,8–24,1% ($p < 0,05$) [42].

В недавнем исследовании М.Е. Стаценко и соавт. показали, что включение таурина в базисную терапию ХСН и СД2 в течение 16 нед не доказывает позитивного влияния на выраженность диастолической дисфункции. Частота выявления диастолической дисфункции II степени у больных с ХСН и СД2 в группе принимающих таурин снижалась на 32,2% vs 27% в группе контроля ($p > 0,05$). Кроме того, у пациентов, принимавших таурин в составе комбинированной терапии, отмечалось уменьшение содержания маркера синтеза коллагена 1-го типа, специфичного для фиброза сердца, что может свидетельствовать об уменьшении прогрессирования образования фиброза в сердце под влиянием таурина [61].

В другом исследовании, проведенном той же группой ученых, было показано, что таурин в дозе 500 мг 2 раза в сутки обладает эндотелиопротекторными свойствами при его использовании в составе комбинированной терапии ХСН у больных СД2. Положительные изменения при этом отмечались как на уровне микроциркуляторного русла (достоверно при спастическом типе нарушений), так и в артериальных сосудах эластического типа. На фоне приема таурина отмечалось статистически значимое увеличение уровня NO в крови и одновременное снижение секреции эндотелина-1 [62].

В исследовании, включившем 117 больных ИБС, осложненной ХСН II–III ФК по классификации NYHA, у 64%

пациентов, получавших таурин, отмечалось улучшение клинического состояния, проявляющееся в уменьшении одышки, утомляемости и сердцебиения при физической нагрузке [63]. Кроме того, прием препарата в течение 12 мес сопровождался достоверным снижением уровня галектина-3 (биомаркера, который, по мнению большинства исследователей, позволяет оценивать прогноз у больных ХСН), в среднем по группе на 18%. Авторы отмечают, что подобная положительная динамика концентрации галектина-3 в крови не привела к уменьшению летальности пациентов в течение года наблюдения, но сопровождалась снижением частоты госпитализаций по сравнению с контрольной группой [64].

Следует подчеркнуть, что таурин отличается хорошей переносимостью и отсутствием побочных явлений. В клинических исследованиях был показан высокий профиль безопасности таурина при введении в дозах 3–6 г/сут, при этом так и не было обнаружено уровня оказывающего токсическое действие [64].

Таким образом, применение таурина в составе комплексной терапии нарушений углеводного обмена и диабетических макроангиопатий, согласно данным многочисленных исследований, способствует нормализации углеводного, жирового обмена, состояния сердечной мышцы и сосудистой стенки, что в совокупности значительно улучшает течение сосудистой патологии, сопутствующей СД2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Прудникова Марина Александровна – врач-эндокринолог, младший научный сотрудник кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
E-mail: diabetes-mellitus@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудрякова С.В., Сунцов Ю.И. Некоторые данные регистра сахарного диабета // Пробл. эндокринологии. 1994. Т. 40. № 1. С. 4–6.
2. Асфандиярова Н.С. Смертность при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. 2015. Т. 18. № 4. С. 12–21.
3. Brahma M.K., Pepin M.E., Wende A.R. My sweetheart is broken: role of glucose in diabetic cardiomyopathy // Diabetes Metab. J. 2017. Vol. 41, N 1. P. 1–9.
4. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications // Circ. Res. 2010. Vol. 107. P. 1058–1070.
5. Ma H., Li S.Y., Xu P., Babcock S.A. et al. Advanced glycation end-product (AGE) accumulation and AGE receptor (RAGE) up-regulation contribute to the onset of diabetic cardiomyopathy // J. Cell. Mol. Med. 2009. Vol. 13. P. 1751–1764.
6. Tocchetti C.G., Caceres V., Stanley B.A., Xie C. et al. GSH or palmitate preserves mitochondrial energetic/redox balance, preventing mechanical dysfunction in metabolically challenged myocytes/hearts from type 2 diabetic mice // Diabetes. 2012. Vol. 61. P. 3094–3105.
7. Ramirez-Correa G.A., Ma J., Slawson C., Zeidan Q. et al. Removal of abnormal myofilament O-GlcNAcylation restores Ca²⁺ sensitivity in diabetic cardiac muscle // Diabetes. 2015. Vol. 64. P. 3573–3587.
8. Lonardo A., Bellentani S., Argo C.K., Ballestri S. et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: focus on high-risk groups // Dig. Liver Dis. 2015. Vol. 47. P. 997–1006.
9. Lonardo A., Ballestri S., Targher G., Loria P. Diagnosis and management of cardiovascular risk in nonalcoholic fatty liver disease // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 9. P. 629–650.
10. Ballestri S., Lonardo A., Bonapace S., Byrne C.D. et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. P. 1724–1745.
11. Oni E.T., Agatston A.S., Blaha M.J., Fialkow J. et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? // Atherosclerosis. 2013. Vol. 230. P. 258–267.
12. Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. P. 1341–1350.
13. Lonardo A., Sookoian S., Pirola C.J., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease // Metabolism. 2016. Vol. 65. P. 1136–1150.
14. Okamoto K., Aoki K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats // Jpn. Circ. J. 1963. Vol. 27. P. 282–293
15. Okamoto T., Yamori Y., Nagaoka A. Establishment of the stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHR) // Circ. Res. 1974. Vol. 34/35. P. 143–153.
16. Yamori Y., Strasser T. Hypertension and biological dietary markers in urine and blood: a progress report from the CARDIAC study group. In: New horizons in preventing cardiovascular diseases. Amsterdam: Elsevier, 1989. P. 111–126.
17. Yamori Y., Nara Y., Mizushima S., Murakami S. et al. Gene-environment interaction in hypertension, stroke and atherosclerosis in experimental models and supportive findings from a worldwide cross-sectional epidemiological survey: a WHO-CARDIAC study // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl. 1992. Vol. 20. P. 43–52.
18. Yamori Y., Taguchi T., Hamada A., Kunimasa K. et al. Taurine in health and diseases: consistent evidence from experimental and epidemiological studies // J. Biomed. Sci. 2010. Vol. 17, Suppl. 1. P. S6.
19. Nara Y., Yamori Y., Lovenberg W. Effect of dietary taurine on blood pressure in spontaneously hypertensive rats // Biochem. Pharmacol. 1978. Vol. 27. P. 2689–2692.
20. Yamori Y., Nara Y., Ikeda K., Mizushima S. Is taurine a preventive nutritional factor of cardiovascular diseases or just a biological marker of nutrition? // Adv. Exp. Med. Biol. 1996. Vol. 403. P. 623–629.

21. Chen S.W., Chen Y.X., Shi J., Lin Y., Xie W.F. The restorative effect of taurine on experimental nonalcoholic steatohepatitis // *Dig. Dis. Sci.* 2006. Vol. 51. P. 2225–2234.
22. Zulli A. Taurine in cardiovascular disease // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2011. Vol. 14, N 1. P. 57–60.
23. Zulli A., Lau E., Wijaya B.P. et al. High dietary taurine reduces apoptosis and atherosclerosis in the left main coronary artery: association with reduced CCAAT/enhancer binding protein, homologous protein and total plasmahomocysteine but not lipidemia // *Hypertension.* 2009. Vol. 53. P. 1017–1022.
24. Panzenboeck U., Raitmayer S., Reicher H. et al. Effects of reagent and enzymatically generated hypochlorite on physicochemical and metabolic properties of high density lipoproteins // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. P. 29711–29720.
25. Oudit G.Y., Trivieri M.G., Khaper N., Husain T. et al. Taurine supplementation reduces oxidative stress and improves cardiovascular function in an iron overload murine model // *Circulation.* 2004. Vol. 109. P. 1877–1885.
26. Dhalla N.S., Adameova A., Kaur M. Role of catecholamine oxidation in sudden cardiac death // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2010. Vol. 24. P. 539–546.
27. Schuller-Levis G.B., Park E. Taurine and its chloramine: modulators of immunity // *Neurochem. Res.* 2004. Vol. 29. P. 117–126.
28. Marcinkiewicz J., Grabowska A., Bereta J., Stelmaszynska T. Taurine chloramine, a product of activated neutrophils, inhibits in vitro the generation of nitric oxide and other macrophage inflammatory mediators // *J. Leukoc. Biol.* 1995. Vol. 58. P. 667–674.
29. Azuma J., Sawamura A., Awata N. Usefulness of taurine in chronic congestive heart failure and its prospective application // *Jpn. Circ. J.* 1992. Vol. 56. P. 95–99.
30. Ito T., Kimura Y., Uozumi Y. et al. Taurine depletion caused by knocking out the taurine transporter gene leads to cardiomyopathy with cardiac atrophy // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2008. Vol. 44. P. 927–937.
31. Li Y., Arnold J.M., Pampillo M. et al. Taurine prevents cardiomyocyte death by inhibiting NADPH oxidase-mediated calpain activation // *Free Radic. Biol. Med.* 2009. Vol. 46. P. 51–61.
32. Shiny K.S., Kumar S.H., Farvin K.H., Anandan R., Devadasan K. Protective effect of taurine on myocardial antioxidant status in isoprenaline-induced myocardial infarction in rats // *J. Pharm. Pharmacol.* 2005. Vol. 57. P. 1313–1317.
33. Abebe W., Mozaffari M.S. Role of taurine in the vasculature: an overview of experimental and human studies // *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2011. Vol. 1, N 3. P. 293–311.
34. Murakami S., Yamagishi I., Asami Y., Ohta Y. et al. Hypolipidemic effect of taurine in stroke-prone spontaneously hypertensive rats // *Pharmacology.* 1996. Vol. 52. P. 303–313.
35. Yokogoshi H., Mochizuki H., Nanami K., Hida Y. et al. Dietary taurine enhances cholesterol degradation and reduces serum and liver cholesterol concentrations in rats fed a high-cholesterol diet // *J. Nutr.* 1999. Vol. 129. P. 1705–1712.
36. Sun Jang J., Piao S., Cha Y.N., Kim C. Taurine chloramine activates Nrf2, increases HO-1 expression and protects cells from death caused by hydrogen peroxide // *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2009. Vol. 45. P. 37–43.
37. Кардиоваскулярная профилактика: Национальные рекомендации ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Прил. 2. 2011. Т. 10, № 6. http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_kardiovaskulyarnoy_profilaktike.
38. Mizushima S., Nara Y., Sawamura M., Yamori Y. Effects of oral taurine supplementation on lipids and sympathetic nerve tone // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1996. Vol. 403. P. 615–622.
39. Das J., Roy A., Sil P.C. Mechanism of the protective action of taurine in toxin and drug induced organ pathophysiology and diabetic complications: a review // *Food Funct.* 2012. Vol. 3, N 12. P. 1251–1264.
40. El Mesallamy H.O., El-Demerdash E., Hammad L.N., El Magdoub H.M. Effect of taurine supplementation on hyperhomocysteinemia and markers of oxidative stress in high fructose diet induced insulin resistance // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2010. Vol. 2. P. 46.
41. Das J., Vasan V., Sil P.C. Toxicol. Taurine exerts hypoglycemic effect in alloxan-induced diabetic rats, improves insulin-mediated glucose transport signaling pathway in heart and ameliorates cardiac oxidative stress and apoptosis // *Appl. Pharmacol.* 2012. Vol. 258. P. 296–308.
42. Аметов А.С., Солюянова Т.Н. Таурин в лечении сахарного диабета // *Мед. совет.* 2011. № 1–2. С. 54–58.
43. Tagami M., Tsukada T., Kubota A., Nara A., Yamori Y. Immunocytochemical study of cerebral perforating arteries in patients with cerebral infarctions // *Acta Histochem Cytochem.* 1993. Vol. 26. P. 109–115.
44. Schuller Levis G.B., Park E. Taurine and its chloramine: modulators of immunity. *Neurochem Res.* 2004. Vol. 29. P. 117–126.
45. Ouellet V., Weisnagel S.J., Marois J., Bergeron J. et al. Dietary cod protein reduces plasma C-reactive protein in insulin-resistant men and women // *J. Nutr.* 2008. Vol. 138. P. 2386–2391.
46. Yamori Y., Liu L., Mori M., Sagara M. et al. Taurine as the nutritional factor for the longevity of the Japanese revealed by a world-wide epidemiological survey // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2009. Vol. 643. P. 13–25.
47. Yamori Y. Predictive and preventive pathology of cardiovascular diseases // *Acta Pathol. Jpn.* 1989. Vol. 39. P. 683–705.
48. Yamori Y., Liu L., Mizushima S., Ikeda K., Nara Y. Male cardiovascular mortality and dietary markers in 25 population samples of 16 countries // *J. Hypertens.* 2006. Vol. 24. P. 1499–1505.
49. Васильева И.С., Резван В.В. Психосоматический статус больных с постинфарктным кардиосклерозом при включении таурина в комплексное лечение // *Архивъ внутренней медицины.* 2016. Спецвып. С. 111–116.
50. Takatani T., Takahashi K., Uozumi Y., Shikata E. et al. Taurine inhibits apoptosis by preventing formation of the Apaf-1/caspase-9 apoptosome // *Am. J. Physiol.* 2004. Vol. 287. P. 949–953.
51. Hanna J., Chahine R., Aftimos G., Nader M. et al. Protective effect of taurine against free radical damage in the rat myocardium // *Exp. Toxicol. Pathol.* 2004. Vol. 56. P. 189–194.
52. Schaffer S.W., Jong C.J., Ito T., Azuma J. Effect of taurine on ischemia-reperfusion injury // *Amino Acids.* 2014. Vol. 46. N 1. P. 21–30. doi: 10.1007/s00726-012-1378-8.
53. Jong C.J., Azuma J., Schaffer S. Mechanism underlying the antioxidant activity of taurine: prevention of mitochondrial oxidant production // *Amino Acids.* 2012. Vol. 42. P. 2223–2232.
54. Milei J., Ferreira R., Llesuy S., Forcada P. et al. Reduction of reperfusion injury with preoperative rapid intravenous infusion of taurine during myocardial revascularization // *Am. Heart. J.* 1992. Vol. 123. P. 339–345.
55. Takatani T., Takahashi K., Uozumi Y., Matsuda T. et al. Taurine prevents the ischemia-induced apoptosis in cultured neonatal rat cardiomyocytes through Akt/caspase-9 pathway // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. Vol. 316. P. 484–489.
56. Ueno T., Iguro Y., Yotsumoto G., Fukumoto Y. et al. Taurine at early reperfusion significantly reduces myocardial damage and preserves

cardiac function in the isolated rat heart // *Resuscitation*. 2007. Vol. 73. P. 287–295.

57. Azuma J., Sawamura A., Awata N., et al. Therapeutic effect of taurine in congestive heart failure: a double-blind crossover trial // *Clin. Cardiol.* 1985. Vol. 8. P. 276–282.

58. Нечаева Г.И., Друк И.В., Ряполова Е.А. Эффективность и переносимость таурина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диастолической дисфункцией левого желудочка // *Поликлиника*. 2015. № 1–2. С. 58–62.

59. Аверин Е.Е. Опыт применения таурина на этапе реабилитации больных после кардиохирургических вмешательств // *Сердечная недостаточность*. 2014. Т. 15, № 4. С. 224–231.

60. Покровская Е.М., Волов Н.А., Васильева И.С., Гордеев И.Г., Павликова Е.П. Новые возможности лечения пациентов с сердечной недостаточностью вследствие постинфарктного кардиосклероза // *Мед. совет*. 2012. № 12. С. 18–23.

61. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. Поражение печени у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и сахарным диабетом типа 2 – коварный тандем: возможности дополнительной органопротективной терапии // *Consilium Medicum*. 2016. № 18 (5). С. 103–109.

62. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н., Винникова А.А. Эндотелиопротекторные свойства таурина у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016. Т. 15. № 2. С. 38–44.

63. Абдурагимов С.А., Теплова Н.В., Волов Н.А., Софрина С.Л., Беневская М.А. Таурин в комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса // *Фарма-тека*. 2016. № 13 (326). С. 49–54.

64. Shao A., Hathcock J.N. Risk assessment for the amino acids taurine, L-glutamine and L-arginine // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2008. Vol. 50. P. 376–399.

REFERENCES

1. Kudryakova S.V., Suntsov Yu.I. Some data from the diabetes register. *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]*. 1994; 40 (1): 4–6. (in Russian)

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

3. Brahma M.K., Pepin M.E., Wende A.R. My sweetheart is broken: role of glucose in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Metab J.* 2017; 41 (1): 1–9.

4. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 2010; 107: 1058–70.

5. Ma H., Li S.Y., Xu P., Babcock S.A., et al. Advanced glycation endproduct (AGE) accumulation and AGE receptor (RAGE) up-regulation contribute to the onset of diabetic cardiomyopathy. *J Cell Mol Med.* 2009; 13: 1751–64.

6. Tocchetti C.G., Caceres V., Stanley B.A., Xie C., et al. GSH or palmitate preserves mitochondrial energetic/redox balance, preventing mechanical dysfunction in metabolically challenged myocytes/hearts from type 2 diabetic mice. *Diabetes*. 2012; 61: 3094–105.

7. Ramirez-Correa G.A., Ma J., Slawson C., Zeidan Q., et al. Removal of abnormal myofilament O-GlcNAcylation restores Ca²⁺ sensitivity in diabetic cardiac muscle. *Diabetes*. 2015; 64: 3573–87.

8. Lonardo A., Bellentani S., Argo C.K., Ballestri S., et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis.* 2015; 47: 997–1006.

9. Lonardo A., Ballestri S., Targher G., Loria P. Diagnosis and management of cardiovascular risk in nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 9: 629–50.

10. Ballestri S., Lonardo A., Bonapace S., Byrne C.D., et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 1724–45.

11. Oni E.T., Agatston A.S., Blaha M.J., Fialkow J., et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis*. 2013; 230: 258–67.

12. Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1341–50.

13. Lonardo A., Sookoian S., Pirola C.J., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism*. 2016; 65: 1136–50.

14. Okamoto K., Aoki K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J.* 1963; 27: 282–93.

15. Okamoto T., Yamori Y., Nagaoka A. Establishment of the stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHR). *Circ Res.* 1974; 34/35: 143–53.

16. Yamori Y., Strasser T. Hypertension and biological dietary markers in urine and blood: a progress report from the CARDIAC study group. In: *New horizons in preventing cardiovascular diseases*. Amsterdam: Elsevier, 1989: 111–26.

17. Yamori Y., Nara Y., Mizushima S., Murakami S., et al. Gene-environment interaction in hypertension, stroke and atherosclerosis in experimental models and supportive findings from a worldwide cross-sectional epidemiological survey: a WHO-CARDIAC study. *Clin Exp Pharmacol Physiol. Suppl.* 1992; 20: 43–52.

18. Yamori Y., Taguchi T., Hamada A., Kunimasa K., et al. Taurine in health and diseases: consistent evidence from experimental and epidemiological studies. *J Biomed.Sci.* 2010; 17, Suppl. 1: 56.

19. Nara Y., Yamori Y., Lovenberg W. Effect of dietary taurine on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Biochem Pharmacol.* 1978; 27: 2689–92.

20. Yamori Y., Nara Y., Ikeda K., Mizushima S. Is taurine a preventive nutritional factor of cardiovascular diseases or just a biological marker of nutrition? *Adv Exp Med Biol.* 1996; 403: 623–629.

21. Chen S.W., Chen Y.X., Shi J., Lin Y., Xie W.F. The restorative effect of taurine on experimental nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2006; 51: 2225–34.

22. Zulli A. Taurine in cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011; 14 (1): 57–60.

23. Zulli A., Lau E., Wijaya B.P., et al. High dietary taurine reduces apoptosis and atherosclerosis in the left main coronary artery: association with reduced CCAAT/enhancer binding protein, homologous protein and total plasmahomocysteine but not lipidemia. *Hypertension*. 2009; 53: 1017–22.

24. Panzenboeck U., Raitmayer S., Reicher H., et al. Effects of reagent and enzymatically generated hypochlorite on physicochemical and

metabolic properties of high density lipoproteins. *J Biol Chem.* 1997; 272: 29711–20.

25. Oudit G.Y., Trivieri M.G., Khaper N., Husain T., et al. Taurine supplementation reduces oxidative stress and improves cardiovascular function in an ironoverload murine model. *Circulation.* 2004; 109: 1877–85.

26. Dhalla N.S., Adameova A., Kaur M. Role of catecholamine oxidation in sudden cardiac death. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010; 24: 539–46.

27. Schuller-Levis G.B., Park E. Taurine and its chloramine: modulators of immunity. *Neurochem Res.* 2004; 29: 117–26.

28. Marcinkiewicz J., Grabowska A., Bereta J., Stelmaszynska T. Taurine chloramine, a product of activated neutrophils, inhibits in vitro the generation of nitric oxide and other macrophage inflammatory mediators. *J Leukoc Biol.* 1995; 58: 667–74.

29. Azuma J., Sawamura A., Awata N. Usefulness of taurine in chronic congestive heart failure and its prospective application. *Jpn Circ J.* 1992; 56: 95–9.

30. Ito T., Kimura Y., Uozumi Y., et al. Taurine depletion caused by knocking out the taurine transporter gene leads to cardiomyopathy with cardiac atrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2008; 44: 927–37.

31. Li Y., Arnold J.M., Pampillo M., et al. Taurine prevents cardiomyocyte death by inhibiting NADPH oxidase-mediated calpain activation. *Free Radic Biol Med.* 2009; 46: 51–61.

32. Shiny K.S., Kumar S.H., Farvin K.H., Anandan R., Devadasan K. Protective effect of taurine on myocardial antioxidant status in isoprenaline-induced myocardial infarction in rats. *J Pharm Pharmacol.* 2005; 57: 1313–7.

33. Abebe W., Mozaffari M.S. Role of taurine in the vasculature: an overview of experimental and human studies. *Am J Cardiovasc Dis.* 2011; 1 (3): 293–311.

34. Murakami S., Yamagishi I., Asami Y., Ohta Y., et al. Hypolipidemic effect of taurine in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Pharmacology.* 1996; 52: 303–13.

35. Yokogoshi H., Mochizuki H., Nanami K., Hida Y., et al. Dietary taurine enhances cholesterol degradation and reduces serum and liver cholesterol concentrations in rats fed a high-cholesterol diet. *J Nutr.* 1999; 129: 1705–12.

36. Sun Jang J., Piao S., Cha Y.N., Kim C. Taurine chloramine activates Nrf2, increases HO-1 expression and protects cells from death caused by hydrogen peroxide. *J Clin Biochem Nutr.* 2009; 45: 37–43.

37. Cardiovascular Prevention: National Recommendations. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]. Suppl. 2.* 2011; 10 (6). http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_kardiovaskulyarnoy_profilaktike. (in Russian)

38. Mizushima S., Nara Y., Sawamura M., Yamori Y. Effects of oral taurine supplementation on lipids and sympathetic nerve tone. *Adv Exp Med Biol.* 1996; 403: 615–22.

39. Das J., Roy A., Sil P.C. Mechanism of the protective action of taurine in toxin and drug induced organ pathophysiology and diabetic complications: a review. *Food Funct.* 2012; 3 (12): 1251–64.

40. El Mesallamy H.O., El-Demerdash E., Hammad L.N., El Magdoub H.M. Effect of taurine supplementation on hyperhomocysteinemia and markers of oxidative stress in high fructose diet induced insulin resistance. *Diabetol Metab Syndr.* 2010; 2: 46.

41. Das J., Vasan V., Sil P.C. Toxicol. Taurine exerts hypoglycemic effect in alloxan-induced diabetic rats, improves insulin-mediated glucose transport signaling pathway in heart and ameliorates cardiac oxidative stress and apoptosis. *Appl Pharmacol.* 2012; 258: 296–308.

42. Ametov A.S., Soluyanova T.N. Taurine in the treatment of diabetes mellitus. *Meditsinskiy sovet [Medical Advice].* 2011; (1–2): 54–8. (in Russian)

43. Tagami M., Tsukada T., Kubota A., Nara A., Yamori Y. Immunocytochemical study of cerebral perforating arteries in patients with cerebral infarctions. *Acta Histochem Cytochem.* 1993; 26: 109–15.

44. Schuller Levis G.B., Park E. Taurine and its chloramine: modulators of immunity. *Neurochem Res.* 2004; 29: 117–26.

45. Ouellet V., Weisnagel S.J., Marois J., Bergeron J., et al. Dietary cod protein reduces plasma C-reactive protein in insulin-resistant men and women. *J Nutr.* 2008; 138: 2386–91.

46. Yamori Y., Liu L., Mori M., Sagara M., et al. Taurine as the nutritional factor for the longevity of the Japanese revealed by a world-wide epidemiological survey. *Adv Exp Med Biol.* 2009; 643: 13–25.

47. Yamori Y. Predictive and preventive pathology of cardiovascular diseases. *Acta Pathol Jpn.* 1989; 39: 683–705.

48. Yamori Y., Liu L., Mizushima S., Ikeda K., Nara Y. Male cardiovascular mortality and dietary markers in 25 population samples of 16 countries. *J Hypertens.* 2006; 24: 1499–505.

49. Vasilieva I.S., Rezvan V.V. Psihosomaticheskoy status of patients with postinfarction atherosclerosis when included in complex treatment taurine. *Arkhiv vnutrenney meditsiny [Archive of Internal Medicine].* 2016; Special is: 111–6. (in Russian)

50. Takatani T., Takahashi K., Uozumi Y., Shikata E., et al. Taurine inhibits apoptosis by preventing formation of the Apaf-1/caspase-9 apoptosome. *Am J Physiol.* 2004; 287: 949–53.

51. Hanna J., Chahine R., Aftimos G., Nader M., et al. Protective effect of taurine against free radical damage in the rat myocardium. *Exp Toxicol Pathol.* 2004; 56: 189–94.

52. Schaffer S.W., Jong C.J., Ito T., Azuma J. Effect of taurine on ischemia-reperfusion injury. *Amino Acids.* 2014; 46 (1): 21–30. doi: 10.1007/s00726-012-1378-8.

53. Jong C.J., Azuma J., Schaffer S. Mechanism underlying the antioxidant activity of taurine: prevention of mitochondrial oxidant production. *Amino Acids.* 2012; 42: 2223–32.

54. Milei J., Ferreira R., Llesuy S., Forcada P., et al. Reduction of reperfusion injury with preoperative rapid intravenous infusion of taurine during myocardial revascularization. *Am Heart J.* 1992; 123: 339–45.

55. Takatani T., Takahashi K., Uozumi Y., Matsuda T., et al. Taurine prevents the ischemia-induced apoptosis in cultured neonatal rat cardiomyocytes through Akt/caspase-9 pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 316: 484–9.

56. Ueno T., Iguro Y., Yotsumoto G., Fukumoto Y., et al. Taurine at early reperfusion significantly reduces myocardial damage and preserves cardiac function in the isolated rat heart. *Resuscitation.* 2007; 73: 287–95.

57. Azuma J., Sawamura A., Awata N., et al. Therapeutic effect of taurine in congestive heart failure: a double-blind crossover trial. *Clin Cardiol.* 1985; 8: 276–82.

58. Nechaeva G.I., Druk I.V., Ryapolova E.A. Efficacy and tolerability of taurine in patients with type 2 diabetes mellitus and left ventricular diastolic dysfunction. *Poliklinika [Polyclinic].* 2015; (1–2): 58–62. (in Russian)

59. Averin E.E. Experience of using taurine during rehabilitation of patients after cardiac surgery. *Serdechnaya nedostatochnost' [Russian Heart Failure Journal].* 2014; 15 (4): 224–31. (in Russian)

60. Pokrovskaya E.M., Volov N.A., Vasil'eva I.S., Gordeev I.G., Pavlikova E.P. New possibilities of treatment of patients with heart failure due

to postinfarction cardiosclerosis. Meditsinskiy sovet [Medical Advice]. 2012; (12): 18–23. (in Russian)

61. Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N. Liver involvement in patients with chronic heart failure of ischemic origin and type 2 diabetes mellitus is a cunning tandem: the possibilities of additional organoprotective therapy. Consilium Medicum. 2016; (5): 103–9. (in Russian)

62. Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N., Vinnikova A.A. Endothelium protecting properties of taurine in chronic heart failure with type 2 dia-

betes. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2016. Т. 15. № 2. С. 38–44. (in Russian)

63. Abduragimov S.A., Teplova N.V., Volov N.A., Sofrina S.L., Benevskaya M.A. Taurine in the complex treatment of patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction // Farmateka [Pharmateca]. 2016; (13): 49–54. (in Russian)

64. Shao A., Hathcock J.N. Risk assessment for the amino acids taurine, L-glutamine and L-arginine. Regul Toxicol Pharmacol. 2008; 50. P. 376–99.



Возможности улучшения результатов персонализированной инсулинотерапии сахарного диабета типа 1 исходя из оценки анализа данных отдельных пациентов из рандомизированного контролируемого перекрестного исследования инсулина

Педерсен-Бьергаард У.^{1, 9},
Кристенсен П.Л.¹,
Беск Ниелсен Н.^{3, 10},
Норгаард К.⁴,
Перрилд Н.⁵,
Христиансен Дж.С.^{6, 11},
Дженсен Т.⁷,
Парвинг Н.-Н.^{7, 11},
Торстайнссон Б.^{1, 9},
Тарноу Л.^{2, 8, 11}

- ¹ Отделение кардиологии, нефрологии и эндокринологии клинической больницы при университете в Нордшелланде, Хиллеред, Дания
² Отделение клинических исследований клинической больницы при университете в Нордшелланде, Хиллеред, Дания
³ Отделение эндокринологии М клинической больницы при университете в Оденсе, Дания
⁴ Отделение эндокринологии клинической больницы университета в Хвидовре, Дания
⁵ Терапевтическое отделение клинической больницы при университете в Биспебьерге, Копенгаген, Дания
⁶ Отделение эндокринологии М клинической больницы Орхусского университета, Дания
⁷ Отделение медицинской эндокринологии, клиническая больница Копенгагенского университета (Ригшоспиталет), Дания
⁸ Диабетологический центр Стено, Гентофте, Дания
⁹ Факультет медицинских наук Копенгагенского университета, Дания
¹⁰ Факультет медицинских наук университета в Южной Дании
¹¹ Факультет медицинских наук Орхусского университета, Дания

Цели исследования. Доказательства в пользу того, что инсулинотерапия при сахарном диабете типа 1 (СД1) является оптимальной, основываются преимущественно на данных рандомизированных контролируемых исследований с параллельными группами. В подобных исследованиях в целом могут быть получены надежные результаты, однако невозможно выделить ключевые персонализированные эффекты лечения. Задача авторов заключалась в том, чтобы оценить возможность дальнейшего улучшения результатов персонализированной инсулинотерапии путем анализа данных перекрестного исследования на индивидуальном уровне.

Методы. Был проведен вторичный анализ данных двухлетнего многоцентрового проспективного рандомизированного открытого исследования с маскировкой конечных показателей (исследование НураАпа). В ходе проведения исследования с перекрестным дизайном 114 пациентов с СД1 и рецидивирующей тяжелой гипогликемией получали лечение с использованием базис-болюсной терапии на основе аналогов

(детемир/аспарт) или человеческого [НПХ (нейтральный протамин Хагедорна)/простого] инсулина. Целью лечения было поддержание исходного уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). У каждого пациента определялся наилучший результат, подразумевавший наименьшее количество явлений тяжелой гипогликемии, определявшееся по критерию необходимости вмешательства третьей стороны или снижению HbA_{1c} более чем на 0,4% (4,4 ммоль/моль).

Результаты. Сравнимые исходы двух видов вмешательства по показателям частоты тяжелой гипогликемии или уровня HbA_{1c} наблюдались всего у четверти участников. Оптимальный результат наблюдался в 2 раза чаще при введении аналоговой терапии (по сравнению с терапией человеческим инсулином). Частота развития тяжелой гипогликемии при использовании оптимальной схемы лечения была ниже, чем при использовании аналогов инсулина и человеческого инсулина (0,67; 1,09 и 1,57 эпизода на пациенто-год соответственно) ($p < 0,0001$).

Выводы. Исходя из оценки анализа данных отдельных пациентов персонализированная инсулинотерапия СД1 может способствовать статистически значимому улучшению результатов лечения по сравнению с обобщенным подходом к терапии.

Ключевые слова:

сахарный диабет типа 1, тяжелая гипогликемия, гликированный гемоглобин, человеческий инсулин, аналоги инсулина, персонализированная терапия

The potential for improvement of outcomes by personalized insulin treatment of type 1 diabetes as assessed by analysis of single-patient data from a randomized controlled cross-over insulin trial

*Pedersen-Bjergaard U.^{1,9},
Kristensen P.L.¹,
Beck-Nielsen H.^{3,10}, Norgaard K.⁴,
Perrild H.⁵, Christiansen J.S.^{6,11},
Jensen T.⁷, Parving H.-H.^{7,11},
Thorsteinsson B.^{1,9}, Tarnow L.^{2,8,11}*

¹ Department of Cardiology, Nephrology and Endocrinology Nordsjaellands University Hospital, Hillerod, Denmark

² Department of Clinical Research, Nordsjaellands University Hospital, Hillerod, Denmark

³ Department of Endocrinology M, Odense University Hospital, Odense, Denmark

⁴ Department of Endocrinology, Hvidovre University Hospital, Hvidovre, Denmark

⁵ Department of Internal Medicine, Bispebjerg University Hospital, Copenhagen, Denmark

⁶ Department of Endocrinology M, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

⁷ Department of Medical Endocrinology, Copenhagen University Hospital (Rigshospitalet), Copenhagen, Denmark

⁸ Steno Diabetes Center, Gentofte; Faculties of Health Sciences, Universities, Denmark

⁹ Faculties of Health Sciences Copenhagen, Denmark

¹⁰ Faculties of Health Sciences Southern, Denmark

¹¹ Faculties of Health Sciences Aarhus, Denmark

Aims. The evidence for optimal insulin treatment in type 1 diabetes is mainly based on randomised controlled trials applying a parallel-group design. Such trials yield robust general results but crucial individual treatment effects cannot be extracted. We aimed to assess the potential for further improvement of outcomes by personalized insulin therapy by analysing data from a cross-over trial at individual level.

Methods. Post-hoc analysis of data from a two-year multicentre, prospective, randomised, open, blinded endpoint (PROBE) trial (the HypoAna trial). In a cross-over design 114 patients with type 1 diabetes and recurrent severe hypoglycemia were treated with basalbolus therapy based on analog (detemir/aspart) or human (NPH/regular) insulin aiming at maintenance of baseline HbA_{1c} levels. For each patient a superior outcome was defined as fewer events of severe hypoglycemia defined by need for third party treatment assistance or a more than 0.4% (4.4 mmol/mol) lower HbA_{1c}.

Results. Only one quarter had comparable outcome of the two treatments in terms of rate of severe hypoglycemia or HbA_{1c}. Twice as many patients had superior outcome of analog-based as compared to human insulin-based insulin treatment. The rate of severe hypoglycemia with the superior treatment was lower compared to the rates obtained with analog insulin and with human insulin (0.67, 1.09, and 1.57 episode per patient-year, respectively; $p < 0.0001$).

Conclusions. Personalized insulin treatment of type 1 diabetes based on single-patient evidence may improve outcomes significantly compared to a general treatment approach.

Keywords:

type 1 diabetes, severe hypoglycemia, HbA_{1c}, human insulin, insulin analogs, personalized therapy

Diabetes Res Clin Pract. 2017; 123: 143–8.

doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2016.11.003>.

Аналоги инсулина были разработаны как средство улучшения гликемического контроля и снижения риска эпизодов гипогликемии у пациентов с СД1. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) [1] и Европейское агентство по оценке лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) [2] требуют проведения тестирования новых препаратов инсулина в исследованиях «коррекции до целевой величины» с демонстрацией не меньшей эффективности в плане глюкозоснижающего эффекта по результатам оценки уровня HbA_{1c}. Для того чтобы упростить достижение не меньшей эффективности, из этих исследований исключают пациентов с проблемами, связанными с проведением инсулинотерапии, в том числе обуславливающими повышенный риск тяжелой гипогликемии. В большинстве исследований и последующих метаанализах действительно удается доказать не меньшую эффективность и даже, возможно, преимущество применения аналогов инсулина по показателю снижения риска гипогликемии [3–6]. Однако наблюдаемые относительные различия между терапевтическими вмешательствами по величине риска гипогликемии, как правило, соответствуют небольшой абсолютной разности и весьма скромному клиническому преимуществу.

Не меньшая эффективность может быть либо результатом сравнимой эффективности терапевтических вмешательств у всех пациентов, либо обуславливается сбалансированным соотношением пациентов с наилучшим исходом лечения одним или другим препаратом. Если верно последнее, то важно выделить пациентов, которые получают преимущество от лечения каждым из препаратов, для того чтобы персонализировать лечение и улучшить его результаты в целом. В большинстве исследований инсулина, однако, невозможно получить доказательства преимущества лечения на персонализированном уровне для каждого пациента, поскольку это исследования с параллельными группами, в которых пациенты получают лишь один из вариантов терапии. Также в нескольких крупных исследованиях инсулина с перекрестным дизайном не проводили оценку исходов лечения у отдельных пациентов.

Исследование НураАна – первое крупное исследование инсулина у пациентов с СД1 с высоким риском развития тяжелой гипогликемии (эпизоды, требующие участия третьих лиц в оказании помощи), целью которого было сравнение эффективности короткодействующих, длительно действующих аналогов инсулина (инсулин аспарт и инсулин детемир) и человеческого инсулина в отношении риска

развития тяжелой гипогликемии [7]. В целом в настоящем исследовании при применении аналогов инсулина было продемонстрировано несомненное устойчивое снижение числа эпизодов тяжелой гипогликемии на 0,5 за пациенто-год и несколько более низкое снижение уровня HbA_{1c}, не выходящее за пределы диапазона не меньшей эффективности.

В ходе апостериорного анализа данных исследований НураАна было использовано преимущество перекрестного дизайна исследования, который позволил оценить исходы лечения на уровне каждого отдельного пациента. Таким образом, удалось оценить потенциал дальнейшего улучшения результатов лечения в клинической практике путем применения персонализированной терапии. Кроме того, можно изучить различия по уровню HbA_{1c} на уровне каждого отдельного пациента, не очевидные при анализе общего результата, свидетельствующего в пользу не меньшей эффективности.

Материал и методы

Протокол клинического исследования и этические аспекты

Дизайн и методы исследования были детально описаны ранее [7, 8]. Исследование одобрено Национальным комитетом по этике биомедицинских исследований (# N-КА-20070008) и Датским агентством по лекарственным средствам (# 2612-3397); зарегистрировано на сайте www.clinicaltrials.gov (# NCT00346996). Оно представляло собой двухлетнее многоцентровое проспективное рандомизированное открытое исследование с маскировкой конечных показателей (PROBE) и перекрестным дизайном [8].

Участники

В исследовании могли принять участие взрослые пациенты, страдающие СД1 свыше 5 лет, перенесшие (по их словам) не менее двух эпизодов тяжелой гипогликемии за предыдущий год (эпизод тяжелой гипогликемии определяется исходя из необходимости постороннего вмешательства для восстановления уровня глюкозы в крови), получающие базис-болюсную терапию инсулином из шприц-ручки. Основными критериями исключения были: дефицит гормонов коры надпочечников или соматотропного гормона (СТГ), непролеченный гипотиреоз, нестабильные макроангиопатии, злокачественно-новообразование в анамнезе (если только длительность ремиссии не превышала 5 лет), злоупотребления алкоголем или наркотиками, беременность или лактация, отказ от использования эффективной контрацепции у женщин детородного возраста [8].

Скрининг соответствия критериям включения был проведен у 6112 пациентов с СД1, посещавших клиники, принявших участие в исследовании [9]. Было выявлено 720 пациентов, сообщивших о двух и более эпизодах тяжелой гипогликемии за предыдущий год, данные которых соответствовали критериям включения и не соответствовали критериям исключения. Пациенты, прошедшие отбор, были приглашены к участию в исследовании письменно или лично при посещении поликлиники. Критериями прекращения участия в исследовании были добровольный отзыв согласия, беременность, смерть, решение исследователя, развитие тяжелого сопутствующего заболевания или несоблюдение протокола исследования. Исследование проводилось с мая 2007 г. по ноябрь 2011 г.

Всего в исследовании приняли участие 159 пациентов с длительным анамнезом сахарного диабета и недостаточным уровнем восприятия тревожных в отношении гипогликемии симптомов (нарушенным ощущением пациентом вегетативных симптомов, указывающих на развитие гипогликемии) (см. таблицу). Из них 18 пациентов (11,3%) отозвали согласие на участие или выбыли в течение вводного периода. Таким образом, в анализ данных лиц, включенных в исследование и принявших в экспериментальных группах хотя бы одну дозу исследуемого препарата (ИТТ), вошли данные 141 пациента. Еще 27 (17,0%) пациентов

выбыли из исследования до предварительно определенной точки завершения сбора данных для включения в анализ в соответствии с протоколом через 18 мес. Таким образом, в настоящий анализ были включены данные 114 пациентов.

Дизайн исследования и исследуемая терапия

Пациенты в случайном порядке были рандомизированы в группы с базис-болюсной терапией с применением инсулина детемир (левемир) и инсулина аспарт (новорапид) или человеческого НПХ-инсулина (инсулатард) и простого человеческого инсулина (актрапид). Исследуемые препараты были предоставлены компанией «Ново Нордиск» (Багсверд, Дания). В протоколе не уточнены время и суточное количество инъекций инсулина, вводимого согласно инструкции. Обычно использовались базис-болюсные схемы с четырьмя или пятью введениями инсулина. Для пациентов, склонных к рецидивирующей тяжелой гипогликемии, старались достичь индивидуального уровня HbA_{1c} с учетом риска развития тяжелой гипогликемии. В связи с этим титрование было признано неприемлемым, и в качестве гликемической цели было избрано состояние исходного гликемического контроля. Снижение дозы инсулина в случае тяжелой гипогликемии могло осуществляться по усмотрению местного медицинского персонала, принимавшего участие в исследовании.

Исходные характеристики когорты в целом и групп лечения в зависимости от инсулинотерапии с наилучшим результатом*

Показатель	Лечение с наилучшим результатом				значение р**	
	все	аналог инсулина	одинаковый результат	яловеческий инсулин		
Количество пациентов, абс.	114	56	30	28		
Возраст, годы	54,7±12,9	54,3±14,6	52,9±11,6	54,8±11,9	0,64	
Женский пол, абс. (%)	44 (39)	16 (29)	16 (53)	12 (43)	0,07	
Индекс массы тела, кг/м ²	25,0±3,8	25,3±4,0	24,1±3,2	24,7±4,5	0,47	
Длительность диабета, годы	30,1±13,2	31,0±12,9	29,1±13,0	29,1±14,7	0,75	
Гликированный гемоглобин:						
%	8,0±1,0	8,0±1,0	7,9±0,7	8,4±1,5		
ммоль/моль	64±11	64±11	63±8	68±17	0,15	
Отрицательный С-пептид [†] , абс. (%)	96 (84)	47 (84)	26 (87)	23 (82)	0,82	
Нарушение уровня восприятия гипогликемии, абс. (%)	43 (38)	22 (39)	13 (43)	8 (29)		
Отсутствие понимания наступления эпизода гипогликемии, абс. (%)	64 (56)	31 (55)	14 (47)	19 (68)	0,53	
Частота эпизодов тяжелой гипогликемии (эпизоды/пациент), медиана (диапазон)	3 (2–30)	3,5 (2–30)	3 (2–20)	4 (2–15)	0,89	
<i>Вариант инсулинотерапии на исходном уровне, абс. (%)</i>						
Базисный человеческий	Болюсный человеческий	45 (39)	21 (38)	12 (40)	12 (43)	
Базисный человеческий	Болюсный аналоговый	13 (11)	5 (9)	6 (20)	2 (7)	
Базисный аналоговый	Болюсный человеческий	9 (8)	3 (5)	3 (10)	3 (11)	0,61
Базисный аналоговый	Болюсный аналоговый	28 (25)	15 (27)	4 (13)	9 (32)	
Другие схемы инсулинотерапии, абс. (%)		19 (17)	12 (21)	5 (17)	2 (7)	
Доза инсулина, МЕ/24 ч		46,8±18,7	47,1±17,0	44,3±18,3	50,1±22,5	0,75
Суточное употребление алкоголя:						
1–2 единицы [‡] , абс. (%)		83 (73)	39 (70)	23 (77)	21 (75)	
≥3 единиц		16 (14)	9 (16)	3 (10)	4 (14)	0,95
Курильщики, абс. (%)		29 (26)	17 (30)	6 (20)	6 (21)	0,49

Примечание. Значения представлены как средние ± стандартное отклонение или абс. (%); * – определяется по меньшей частоте эпизодов тяжелой гипогликемии или (при одинаковой частоте) по снижению уровня HbA_{1c} более чем на 0,4% (4,4 ммоль/моль); ** – различие между группами; † – предел обнаружения 0,01 нмоль/л; ‡ – 1 единица = 15 г алкоголя.

Авторы регистрировали исходную базовую информацию, проводили физикальное обследование и записывали массу тела, рост и показатели жизненно важных функций. Уровень восприятия гипогликемии классифицировался при помощи утвержденной методики [10, 11]. Образцы крови, взятой натошак, подвергали обработке и сохраняли [8].

На протяжении периода последующего наблюдения каждые 3 мес пациентов наблюдали в местных поликлиниках. Через 3, 6, 9, 15, 18 и 21 мес пациенты должны были сообщать об эпизодах гипогликемии (см. ниже), измеряли уровень HbA_{1c} и при необходимости корректировали дозу инсулина. Через 12 и 24 мес собирали те же данные и проводили забор дополнительных биохимических образцов. Через 12 мес пациенты переходили на другую схему инсулинотерапии, а через 24 мес исследование было завершено.

Регистрация эпизодов гипогликемии

В соответствии с клиническими рекомендациями рабочей группы по изучению гипогликемии Американской диабетологической ассоциации [12] под тяжелой гипогликемией подразумевается предполагаемая гипогликемия, требующая участия в лечении посторонних лиц. Подтверждающее измерение уровня глюкозы приветствовалось, но не было обязательным. Об эпизодах гипогликемии требовалось сообщать по телефону в контактный центр (больницу Норшелланд в Хиллереде) в течение 24 ч. Специально обученная медицинская сестра, специализирующаяся в области диабета и не имеющая сведений о типе лечения пациента, проводила стандартизованный опрос с целью установления степени тяжести состояния и уровня доказанности (причинности) эпизода. Причинность оценивали в баллах в соответствии с триадой Уиппла [типичные гипогликемические симптомы; биохимическое подтверждение (уровень глюкозы в плазме ≤ 70 мг/дл (3,9 ммоль/л); адекватный ответ на лечение углеводами, глюкагоном или внутривенно глюкозой]. Эпизоды, соответствовавшие всем критериям, классифицировались как несомненные, двум критериям – как вероятные [8]. Эпизоды, в которых выполнялся 1 критерий, рассматривались как возможные и не учитывались в анализе. В конце исследования проводили анализ всех форм интервью и сверку степени тяжести и причинности в соответствии с вышеуказанными критериями. У аналитического комитета не было сведений о режиме лечения.

Данные по легкой симптомной и бессимптомной гипогликемии, а также об эпизодах гипогликемии, полученные при непрерывном мониторинге уровня глюкозы, регистрировали на протяжении всего исследования в соответствии с ранее указанными деталями [8].

Лабораторные исследования

Уровень HbA_{1c} [диапазон нормальных значений: 4,1–6,4% (21–46 ммоль/моль)] измеряли централизованно с использованием метода жидкостной хроматографии высокого разрешения на автоматическом анализаторе гликированного гемоглобина Tosoh. Концентрацию С-пептида измеряли с использованием набора медицинских инструментов AutoDELFIA (порог выявления 10 пмоль/л). Плановую биохимию, образцы для биобанка и образцы мочи собирали в соответствии с ранее приведенным детальным описанием [8].

Статистический анализ

При оценке главного результата – тяжелой гипогликемии – наилучшим вариантом лечения для каждого пациента считался тот, который сопровождался меньшим количеством эпизодов гипогликемии. В соответствии с руководствами FDA и EMA различия по уровню HbA_{1c} , превышавшие 0,4% (4,4 ммоль/моль), рассматривались как признак превосходства варианта лечения, характеризовавшегося наименьшим значением эпизодов гипогликемии [1, 2]. Для обеих конечных точек рассчитывали распределение пациентов по наилучшему варианту лечения. После этого рассчитывалось распределение пациентов в соответствии с результатами превосходящего варианта лечения; для этого пациентов с аналогичным результатом (по показателю тяжелой гипогликемии) группировали с учетом режима лечения, обеспечивавшего статистически значимо сниженный уровень HbA_{1c} . Количество тяжелых эпизодов гипогликемии, наблюдавшихся в группе превосходящего лечения, для каждого пациента сравнивали с количеством эпизодов, зарегистрированных при лечении человеческим или аналоговым инсулином, с использованием t -критерия для парных выборок с применением метода бутстрепа. Аналогичный критерий применяли при анализе различий между группами лечения по уровню HbA_{1c} . Наконец, изучали исходные характеристики (см. таблицу) в качестве прогностического фактора превосходящего варианта лечения. Для этого использовали стандартные методы сравнительной статистики.

Результаты

Тяжелая гипогликемия

Несколько эпизодов тяжелой гипогликемии на фоне лечения аналоговым инсулином наблюдалось у 42 пациентов [37% (95% ДИ: 28–46%)], у 23 пациентов – во время лечения человеческим инсулином [20% (13–29%)]. У 49 пациентов [43% (34–53%)] количество эпизодов тяжелой гипогликемии в обеих группах лечения было схоже (рис. 1).

HbA_{1c}

Несмотря на то что различие между двумя лечебными группами по уровню HbA_{1c} [0,13% (1,4 ммоль/моль)], бесспорно, находилось в пределах диапазона значений наименьшей эффективности [0,4% (4,4 ммоль/моль)] [1, 2], у 43 пациентов [38% (29–47%)] один из вариантов лечения сопровождался лучшим гликемическим исходом [у 28 (25% (17–34%)] при лечении аналогами инсулина и у 15 пациентов (13% (7–21%)] при лечении человеческим инсулином] (см. рис. 1).

Тяжелая гипогликемия и уровень HbA_{1c}

Среди пациентов с одинаковым числом тяжелых эпизодов гипогликемии в двух группах лечения снижение HbA_{1c} более чем на 0,4% (4,4 ммоль/моль) наблюдалось у 14 пациентов при лечении аналоговым инсулином и у 5 пациентов при лечении человеческим инсулином. При комбинировании наилучших результатов по показателю меньшей частоты тяжелой гипогликемии или снижения уровня HbA_{1c} более чем на 0,4% (4,4 ммоль/моль) в двух группах лечения клинически

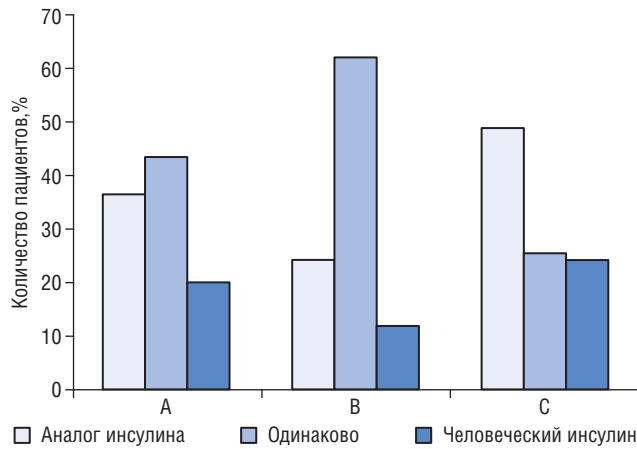


Рис. 1. Распределение пациентов ($n=114$) в соответствии с оптимальным видом лечения по следующим параметрам: А – меньше эпизодов тяжелой гипогликемии; В – более низкий уровень HbA_{1c} (различие между группами лечения $>0,4\%$); С – меньше эпизодов тяжелой гипогликемии или (при одинаковой частоте эпизодов тяжелой гипогликемии) ниже уровень HbA_{1c} (различие между группами лечения $>0,4\%$)

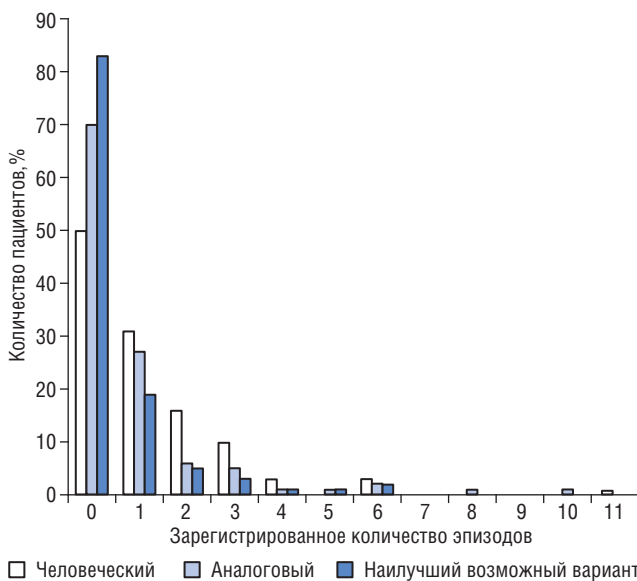


Рис. 2. Распределение подтвержденного числа эпизодов тяжелой гипогликемии в каждой группе лечения и в группе лечения с наименьшим числом эпизодов (наилучший возможный вариант) для каждого пациента

значимое превосходство аналогового инсулина наблюдалось у большего числа пациентов [56 пациентов; 49% (40–59%)] в сравнении с превосходством человеческого инсулина [28 пациентов; 25% (17–34%)]. У 30 пациентов [26% (19–35%)] результаты были одинаковыми (см. рис. 1) ($p=0,0016$).

Прогностические факторы наилучшего исхода

Клинические характеристики пациентов в соответствии с оптимальным вариантом лечения показаны в таблице. Статистически значимых прогностических факторов клинического исхода выявить не удалось. Следует отметить, что связь

между схемой лечения инсулином до начала исследования и схемой лечения, характеризующейся наилучшим (превосходящим) клиническим исходом, отсутствовала ($p=0,63$). Так, у 21 пациента [47% (32–62%)], получавшего человеческого инсулин до начала исследования, наилучший результат наблюдался при лечении аналоговым инсулином, а у 9 пациентов [32% (16–52%)], получавших аналоговый инсулин, наилучший результат сопровождал лечение человеческим инсулином.

Клинические исходы в зависимости от оптимального варианта лечения при индивидуальном подходе

Тяжелые эпизоды гипогликемии (59 эпизодов) наблюдались всего у 31 пациента на фоне оптимального вида терапии; у 44 пациентов было отмечено 93 эпизода на фоне лечения аналоговым инсулином, у 64 наблюдалось 134 эпизода на фоне лечения человеческим инсулином (рис. 2). Полученный показатель (0,67 эпизода на пациенто-год при наилучшем результате лечения) был ниже, чем при использовании аналогового инсулина (1,09 эпизода на пациенто-год) и человеческого инсулина (1,57 эпизодов на пациенто-год) (в обоих случаях $p<0,0001$). Доля пациентов с рецидивирующими эпизодами на фоне оптимального вида лечения [$n=12$ (11 (6–18)%)] была не ниже, чем при использовании аналогового инсулина [$n=17$ (15 (9–23)%; $p=0,43$), но ниже, чем при использовании человеческого инсулина [$n=33$ (29 (21–38)%; $p=0,0007$).

Среднее значение HbA_{1c} при оптимальном варианте лечения [$8,0\pm 1,0\%$ (64 ± 11 ммоль/моль)] было схоже со значением, полученным при применении аналогового инсулина [$8,0\pm 1,0\%$ (64 ± 11 ммоль/моль); $p=0,96$], но несколько ниже, чем при использовании человеческого инсулина [$8,1\pm 1,0\%$ (65 ± 11 ммоль/моль); $p=0,031$].

Обсуждение

В представленном персонализированном анализе данных пациентов из исследования НуроАпа показано, что всего у четверти пациентов наблюдались сравнимые результаты исходя из параметров снижения риска развития тяжелой гипогликемии или уровня HbA_{1c} при использовании двух различных вариантов лечения. Клинически более эффективный результат аналоговой терапии наблюдался в 2 раза чаще, чем при терапии человеческим инсулином. Главным результатом исследования НуроАпа являлось абсолютное снижение частоты тяжелой гипогликемии на 0,5 эпизода на пациенто-год при назначении аналоговой терапии [7]. При выборе оптимального варианта исследуемой терапии для каждого конкретного пациента частота тяжелой гипогликемии снижалась еще на 0,4 эпизода за пациенто-год при схожем уровне HbA_{1c} . Это убедительно говорит в пользу необходимости индивидуализации инсулинотерапии с учетом данных конкретного пациента, что позволит добиться дальнейшего снижения риска тяжелой гипогликемии, в отличие от группового подхода, основывающегося либо на аналоговом, либо на человеческом инсулине.

Несмотря на то что средний результат по уровню HbA_{1c} в данном исследовании (с небольшим отличием на 0,13%

в пользу аналогового инсулина) находился в пределах диапазона наименьшей эффективности, у трети пациентов были выявлены различия между вариантами лечения, превосходившие установленный FDA/EMA порог наименьшей эффективности [0,4% (4,4 ммоль/моль)]. Таким образом, предполагаемый обобщенный результат наименьшей эффективности по показателю HbA_{1c} не был обусловлен схожестью показателей всех принявших участие в исследовании пациентов, но был связан с достижением почти равновесного значения между значимыми частями пациентов, у которых превалировал тот или иной вариант лечения. На сегодняшний день опубликовано всего несколько перекрестных исследований инсулина, в которых оценивали уровень HbA_{1c} и частоту тяжелой гипогликемии, но ни в одном из них результаты лечения не рассматривались с учетом индивидуальных показателей пациентов [13–20].

Уровень распределения оптимальных вариантов лечения в других когортах пациентов, характеризующихся другими особенностями, может отличаться. Так, когорта в данном исследовании характеризовалась длительным анамнезом сахарного диабета, составлявшим в среднем более 30 лет. Таким образом, участники, предположительно, прошли базисное обучение и получили навыки оказания себе первой помощи в период назначения менее совершенных схем инсулинотерапии фиксированными дозами. Возможно, эти пациенты привыкли корректировать свой образ жизни и пищевые привычки в соответствии с таким лечением, что может объяснять тот факт, что в подобных случаях аналоговый инсулин не всегда был в приоритете, а у некоторых пациентов его назначение даже ухудшало клинический исход.

Неожиданный факт отсутствия прогностической ценности схемы лечения до начала участия в исследовании приводит к вопросу о том, оптимально ли аналоговый инсулин применяется в клинической практике. Важность этого вопроса подчеркивается данными о повышенной частоте эпизодов тяжелой гипогликемии у пациентов, получающих аналоговый инсулин, в сравнении с человеческим инсулином, которые были получены при скрининге свыше 3800 пациентов в процессе выявления кандидатов для данного исследования [9]. Ранее авторы показали, что это, вероятнее всего, было связано с различием в показателях к назначению лечения, поскольку на ранней пострегистрационной стадии расходы на аналоги инсулина возмещались в рамках страхового покрытия только пациентам с документально подтвержденными гипогликемическими эпизодами [9]. Гипотетически это могло бы быть статистически значимым фактором, если бы выбор схемы инсулинотерапии в повседневной клинической практике зависел от предпочтений или опыта врачей, а не от действительных потребностей конкретных пациентов. Полученные результаты указывают на то, что пациентов с неприемлемо высокой частотой эпизодов тяжелой гипогликемии в рамках необходимого в таких случаях комплекса мероприятий следует на некоторое время переводить на другую схему инсулинотерапии с целью улучшения их состояния, и в рамках этого перехода потенциальными альтернативными вариантами можно считать все доступные типы инсулина.

К сильным сторонам настоящего исследования относятся перекрестный дизайн, позволивший собрать доказательства в пользу наиболее благоприятного типа лечения у каждого отдельного пациента, длительный вводный период и переходная фаза, позволившие стабилизировать терапию до начала сбора конечных точек, длительный период поддерживающей терапии, позволивший уменьшить (или даже полностью устранить) эффекты колебаний риска конечных точек, и жесткая «ослепленная» валидация конечных точек. Ограничения заключались во вторичном характере анализа и открытом дизайне, что, как ранее отмечалось, по-видимому, не влияет на опубликованные данные о тяжелой гипогликемии [7].

Таким образом, в представленном исследовании в отношении пациентов с СД1 и рецидивирующей тяжелой гипогликемией было показано, что: у четверти пациентов наблюдались сравнимые результаты применения различных методов лечения; у половины пациентов наилучшие клинические исходы наблюдались при приеме аналогов инсулина; у четверти пациентов аналоги инсулина ухудшали результат лечения. Персонализированная инсулинотерапия сахарного диабета с использованием всего спектра доступных препаратов инсулина, основывающаяся на систематическом сборе данных от каждого отдельного пациента, может способствовать статистически значимому улучшению результатов лечения по сравнению с обобщенным подходом к терапии. Кроме того, в исследованиях с перекрестным дизайном иногда видно, что меньшая эффективность, оценивавшаяся в исследованиях инсулина с параллельными группами, не столько отражает сходство, сколько скрывает сбалансированные статистически значимые различия исходов лечения между крупными подгруппами пациентов.

Выводы

- Данные рандомизированного перекрестного исследования по сравнению эффектов аналогового и человеческого инсулина при СД1 были проанализированы на уровне каждого отдельного пациента.
- Вариант лечения, характеризующийся клинически значимым превосходством, удалось определить у $\frac{3}{4}$ пациентов: у половины результат был лучше после применения аналогов инсулина, у $\frac{1}{4}$ – при использовании человеческого инсулина.
- Результат лечения, полученный при использовании наилучшего варианта лечения в случае каждого отдельного пациента, был существенно лучше, чем общий результат лечения аналогами инсулина.
- Полученные данные подтверждают важность персонализированной инсулинотерапии при СД1.

Благодарности

Авторы высоко оценили работу, проведенную персоналом всех исследовательских центров, контактного центра в клинике Нордшелланд в Хиллереде и группы, занимавшейся обработкой данных в отделе клинических исследований диабетологического центра Стено. Исследование было профинансировано грантом компании «Ново Нордиск А/С».

Раскрытие интересов

Лекции U. Pedersen-Bjergaard, H. Beck-Nielsen, J.S. Christiansen и H. Perrild оплатила компания «Ново Нордиск А/С». H.-H. Parving владеет акциями компании «Ново Нордиск А/С». B. Thorsteinsson, K. Norgaard и U. Pedersen-Bjergaard работают в консультативном совете компании «Ново Нордиск». Lise Tarnow владеет акциями компании «Ново Нордиск А/С» и является сотрудником диабетологического центра Стено – государственной клиники, которой владеет «Ново Нордиск А/С». Авторы заявляют об отсутствии у них прочих конфликтов интересов.

Вклад авторов

Исследование было предложено U. Pedersen-Bjergaard, H.-H. Parving, B. Thorsteinsson и L. Tarnow. U. Pedersen-Bjergaard, P.L. Kristensen, H. Beck-Nielsen, K. Norgaard, H. Perrild, J.S. Christiansen, T. Jensen, H.-H. Parving, B. Thorsteinsson и L. Tarnow приняли участие в разработке и координировании плана исследования и разработке концепции. U. Pedersen-Bjergaard, B. Thorsteinsson и L. Tarnow провели слепую экспертную оценку первичных конечных точек. U. Pedersen-Bjergaard подготовил черновик первой версии рукописи. Все авторы приняли участие в составлении, прочтении и утверждении конечного варианта рукописи.

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

Педерсен-Бьергаард Ульрик (Pedersen-Bjergaard Ulrik) – отделение кардиологии, нефрологии и эндокринологии клинической больницы при университете в Нордшелланде, Хиллеред, Дания
E-mail: ulpebj@noh.regionh.dk

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Guidance for Industry. Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071624.pdf>. (Accessed January 7, 2015)
2. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf. (Accessed January 7, 2015)
3. Siebenhofer A., Plank J., Berghold A., et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006. CD003287.
4. Monami M., Marchionni N., Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11: 372–8.
5. Singh S.R., Ahmad F., Lal A., Yu C., et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ.* 2009; 180: 385–97.
6. Heller S., Buse J., Fisher M., et al.; the BEGIN Basal-bolus type 1 trial investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basalbolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet.* 2012; 379: 1489–97.
7. Pedersen-Bjergaard U., Kristensen P.L., Beck-Nielsen H., et al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, openlabel, blinded-endpoint crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2: 553–61.
8. Kristensen P.L., Pedersen-Bjergaard U., Beck-Nielsen H., et al. A prospective randomised cross-over study of the effect of insulin analogues and human insulin on the frequency of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and recurrent hypoglycaemia (the HypoAna Trial): study rationale and design. *BMC Endocr Dis.* 2012; 12: 10 doi: 10.1186/1472-6823-12-10.
9. Kristensen P.L., Hansen L.S., Jespersen M.J., et al. Insulin analogues and severe hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012; 96: 17–23.
10. Pedersen-Bjergaard U., Pramming S., Thorsteinsson B. Recall of severe hypoglycaemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003; 19: 232–40.
11. Hoi-Hansen T., Pedersen-Bjergaard U., Thorsteinsson B. Classification of hypoglycemia awareness in people with type 1 diabetes in clinical practice. *J Diabetes Complications.* 2010; 24: 392–7.
12. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1245–9.
13. Holleman F., Schmitt H., Rottiers R., Rees A., et al. Reduced frequency of severe hypoglycemia and coma in well-controlled IDDM patients treated with insulin lispro. *Diabetes Care.* 1997; 20: 1827–32.
14. Andersson J.H., Brunelle R.L., Koivisto V.A., et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes.* 1997; 46: 265–70.
15. Home P.D., Lindholm A., Hylleberg B., Round P. Improved glycemic control with insulin aspart: A multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care.* 1998; 21: 1904–9.
16. Heller S.R., Amiel S.A., Mansell P. Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy. *Diabetes Care.* 1999; 22: 1607–11.
17. Hermansen K., Madsbad S., Perrild H., Kristensen A., Axelsen M. Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: A randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care.* 2001; 24: 296–301.
18. Ashwell S.G., Amiel S.A., Bilous R.W., et al. Improved glycaemic control with insulin glargine plus insulin lispro: a multicentre, randomized, cross-over trial in people with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2006; 23: 285–92.
19. Chatterjee S., Jarvis-Kay J., Rengarajan T., Lawrence I.G., et al. Glargine versus NPH insulin: efficacy in comparison with insulin aspart in a basal bolus regimen in type 1 diabetes – the glargine and aspart study (GLASS) a randomised cross-over study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 77: 215–22.
20. Ferguson S.C., Strachan M.W., Janes J.M., Frier B.M. Severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia: a comparative study of insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001; 17: 285–91.

Эволюция тестостеронозаместительной терапии. Новые формы – НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ



Аметов А.С.¹,
Пашкова Е.Ю.^{1, 2}

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

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», Москва

В обзорной статье подробно описаны механизмы регуляции продукции тестостерона, а также возможные причины его снижения на разных этапах жизни мужчины. Помимо этого, приведены основные этапы становления андрологии как науки о мужском здоровье, а также эволюции представлений о возможностях терапии гипогонадизма. Даны современные представления о выделении групп риска по развитию дефицита тестостерона, алгоритм диагностики и лечения этого состояния. Представлена сравнительная оценка эффективности и безопасности существующих на сегодняшний день лекарственных форм препаратов тестостерона, приведены рекомендации ведущих организаций, занимающихся изучением мужского здоровья (Европейское урологическое общество, Международное общество по изучению проблем пожилых мужчин, Российская ассоциация эндокринологов), относительно оптимальных схем начала и продолжения терапии, контроля эффективности и безопасности лечения, а также сроков достижения терапевтического эффекта.

Ключевые слова:

тестостерон, мужской гипогонадизм, старение, метаболический синдром, ожирение, терапия тестостероном, дефицит тестостерона, возрастной андрогенный дефицит, эректильная дисфункция, андрогель

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 2. С. 55–65.
Статья поступила в редакцию: 02.05.2017. Принята в печать: 25.05.2017.

Testosterone therapy evolution. New preparations – new benefits

Ametov A.S.¹, Pashkova E.Yu.^{1, 2}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

² City Clinical Hospital named after S.P. Botkin, Moscow

In the review article mechanisms of testosterone production regulation as well as possible reasons for its decrease at different stages of man's life are described in depth. In addition main stages of andrology development as the men's health science as well as evolution of hypogonadism therapy possibilities ideas are given. Modern ideas about allocation of testosterone deficiency development risk groups and this condition diagnostic procedure and therapy scheme are given. Additionally comparative assessment of currently available dosage forms of testosterone medications efficacy and safety is given. Recommendations of leading organizations investigative with male health (EAU, ISSAM, RAE) are represented, such as optimal start-up schemes, therapy continuation, monitoring of treatment efficacy and safety, target dates for the achievement of the therapeutic effect.

Keywords:

testosterone, men hypogonadism, aging, metabolic syndrome, obesity, testosterone therapy, testosterone deficiency, late onset hypogonadism, erectile dysfunction, Androgel (Testogel)

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2017; (2): 55–65.

Received: 02.05.2017. Accepted: 25.05.2017.

Демографические процессы, происходящие в обществе, говорят об увеличении численности мужского населения пожилого возраста. За последние 100 лет в мире число мужчин в возрасте 65 лет увеличилось в 7 раз, а в возрасте старше 85 лет – в 31 раз.

Несмотря на увеличение численности пожилых мужчин, средняя продолжительность их жизни остается ниже, чем у женщин. В Азии и Африке мужчины живут на 3 года меньше, чем женщины, в Северной Америке – на 7 лет, в Европе – на 8 лет, а в России – на 12 лет.

Наука о мужском здоровье зародилась не сразу. Ее основу заложили врачи древности.

Гиппократ (460–377 гг. до н.э.) в своих «Афоризмах» и Аристотель в трактатах «О молодости и старости» пытались выяснить причины старения и рекомендовали различные варианты здорового образа жизни мужчин.

Еще в Древнем Китае ученые пытались изучить влияние половых гормонов на поведение и образ жизни человека. Чэнь Цанци в своем труде «Бэньцао ши» (725 г.) описывал свойства плаценты, богатой женскими половыми гормонами, и предлагал использовать ее для лечения ряда заболеваний. В 1378 г. Цзунци объяснял рост волос на лице мужчин (бороду и усы) «проявлением могущества мужского семени». В 1575 г. в книге «Лейюань» Ван Шичжэнь подметил, что «борода имеет отношение к почкам и яичкам». В 1596 г. в труде «Бэньцао ганму» Ли Шичжэнь рассказывал о многочисленных препаратах, которые изготавливали из ткани яичек, взятой у кабанов, кобелей или баранов. Эти препараты предназначались для излечения таких мужских заболеваний, как половое бессилие, сперматорея, гипогонадизм.

В 1849 г. немецкий физиолог Адольф Бертольд впервые установил, что пересадка кастрированному петуху в брюшную полость семенников другого петуха приводит к восстановлению исходных свойств и функций у кастрированного петуха. В результате экспериментов было доказано, что гормоны, продуцируемые пересаженными яичками, оказывали непосредственное влияние на весь организм.

В 1855 г. благодаря исследованиям французского физиолога и врача Клода Бернара были изложены принципы внутренней секреции, а в 1889 г. стали говорить о выделении в кровь клетками организма особых активных химических веществ, называемых гормонами, к которым относятся и андрогены.

Полагают, что основоположником заместительной терапии андрогенами является французский физиолог и невролог Чарльз Эдуард Броун-Секар (1817–1894). Он предложил идею о том, что нарастающая слабость стареющего мужчины вызвана снижением функции яичек. Удаляя у морских свинок и собак половые железы, он сразу же растирал их в небольшом количестве воды, затем фильтровал и впрыски-

вал себе под кожу бедра. В 1889 г. 71-летний Броун-Секар доложил о проведенном на самом себе опыте Парижской академии наук, он описал существенное улучшение самочувствия, повышение работоспособности, увеличение мышечной массы и даже улучшение пищеварения.

В дальнейшем труды Броун-Секара стали фундаментом для более масштабных исследований по введению экстракта тестикул животным и людям. В 1927 г. профессор кафедры химии Чикагского университета Фред С. Кох со своими студентами Лемюзлем Мак Ги получил 20 мг тестостерона из 40 фунтов ткани яичек крупного рогатого скота и ввел его кастрированным крысам, петухам и свиньям, у которых наступила ремаскулинизация.

Процесс выделения и синтеза тестостерона проходил достаточно медленно, так как его молекулы имеют весьма сложное строение. Лишь в 1934 г. работа Эрнста Лакера увенчалась успехом. Удалось выделить кристаллический мужской гормон из тестикул быка. Однако промышленное производство тестостерона было невозможно, пока этим не заинтересовались крупнейшие фармацевтические компании – Schering (Германия), Organon (Нидерланды) и Ciba (Швейцария), которые в 1930-х гг. приступили к полномасштабным исследованиям половых стероидов и программам их медицинского применения.

В 1931 г. немецкий биохимик Адольф Фридрих Иоганн Бутенандт выделил из мочи человека андростерон и дегидропиандростерон, изучил их химическое строение, синтезировал мужской половой гормон тестостерон, а в 1934 г. получил в чистом виде гормон желтого тела – прогестерон. Ученый обнаружил одинаковую структуру в молекулах всех 3 гормонов. Такая структура позже стала называться стероидной. Через некоторое время швейцарские химики Л. Ружичка и А. Веттштейн объявили о синтезе тестостерона из холестерина. Тестостерон в кристаллической форме был получен из семенников быка лишь в 1935 г. (тогда из 100 кг ткани было получено всего 10 мг тестостерона). А в 1939 г. Ружичка и Бутенандт стали лауреатами Нобелевской премии за открытие метода синтеза тестостерона из холестерина. Через год в мировую практику вошел первый андроген – тестостерона пропионат. Началась эпоха препаратов – андрогенов, а период с начала 1930-х до середины 1950-х гг. был назван золотым веком стероидной химии. Исследования золотого века доказали, что соли тестостерона являются не только адекватной заместительной терапией дефицита андрогенов, но и мощным стимулятором мышечной силы и качества жизни. Началось повсеместное применение препаратов, содержащих тестостерон. Например, в бывшем СССР ученые установили, что тестостерон влияет не только на появление вторич-

ных половых признаков, но и на синтез белка в организме. В 1940-х гг. советские спортсмены активно использовали инъекции тестостерона (метандростенолона) в качестве анаболика для увеличения своих силовых показателей.

Для изучения мужского здоровья в 1997 г. в Великобритании было создано Международное общество по изучению проблем пожилых мужчин [The International Society for The Study of the Aging Male, ISSAM], хотя занимается оно вопросами здоровья мужчин 30 лет и старше. Общество ставит своей целью продвижение концепции здорового старения.

В 1990-х гг. был отмечен очередной всплеск внимания к проблемам стареющих мужчин. В ассоциациях эндокринологов, урологов и андрологов началась дискуссия о мужском эквиваленте женской менопаузы. Как известно, в отличие от женщин, у мужчин не наблюдается резкого окончания репродуктивной функции. Тем не менее в настоящее время общепризнано, что у мужчин происходит постепенное снижение уровня половых гормонов, его начало приходится на возраст 30–40 лет, и оно неуклонно прогрессирует с возрастом [1].

Тестостерон является основным мужским половым гормоном, синтезируется в клетках Лейдига яичка, суточная продукция у взрослого мужчины в норме составляет 5–7 мг (рис. 1).

Синтез тестостерона контролируется гипоталамическими и гипофизарными гормонами. Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРг) гипоталамуса стимулирует секрецию гипофизом гонадотропинов – лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Пульсирующий ритм секреции необходим для стимуляции продукции гонадотропинов. ЛГ связывается со специфическим рецептором на поверхности клеток Лейдига, что приводит к повышению концентрации холестерина внутри клетки и запускает экспрессию генов ферментов стероидогенеза. Отрицательная обратная связь осуществляется не только тестостероном, но и его метаболитом эстрадиолом. Тестостерон подавляет продукцию ГнРг и практически не влияет на секрецию ЛГ, в то время как эстрадиол оказывает ингибиторное действие как на гипоталамус, так и на гипофиз. ФСГ связывается с рецептором на клетках Сертоли и запускает процесс сперматогенеза. Помимо этого, от ФСГ зависит активность фермента ароматазы в клетках Сертоли [2, 3] (рис. 2).

Исходным субстратом для производства тестостерона служит холестерин, который синтезируется непосредственно в клетках Лейдига, захват холестерина из циркулирующей крови минимален [4].

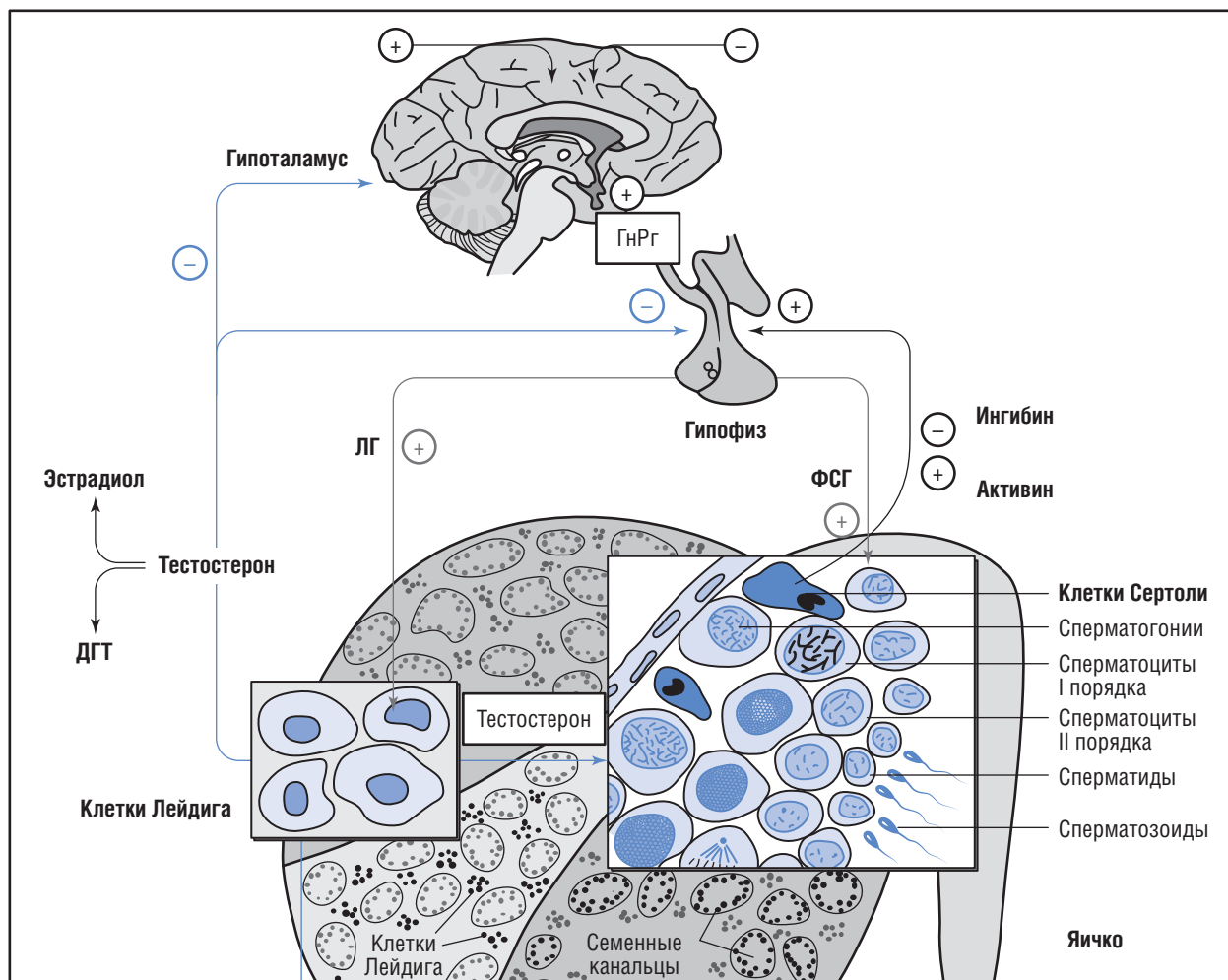


Рис. 1. Синтез тестостерона

ДГТ – дигидротестостерон, ГнРг – гонадотропин-рилизинг-гормон, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

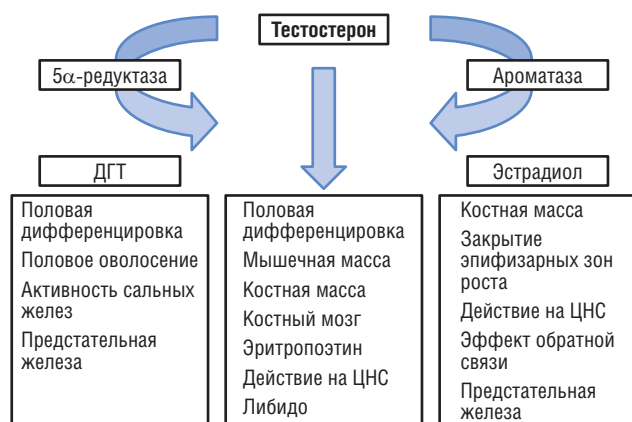


Рис. 2. Эффекты тестостерона: прямые и опосредованные его метаболитами

ДГТ – дигидротестостерон, ЦНС – центральная нервная система.

Будучи липофильным гормоном, тестостерон легко проходит сквозь клеточные мембраны и покидает клетки Лейдига путем диффузии. В кровотоке 98% тестостерона находится в связанном с транспортными белками состоянии, только 2% находятся в свободной форме и являются биологически активными. Около 60% связано глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), 38% – с альбумином [5].

Свободный тестостерон путем пассивной диффузии попадает в клетки-мишени, где частично подвергается энзиматическому превращению в 5α-дигидротестостерон (ДГТ) при помощи фермента 5α-редуктазы или в 17β-эстрадиол при воздействии ароматазы. Около 80% ДГТ образуется за счет периферической конверсии тестостерона, 20% секретируется непосредственно яичками. ДГТ и тестостерон связываются с одним и тем же андрогеновым рецептором, хотя аффинность ДГТ к рецептору примерно в 10 раз выше и диссоциация происходит медленнее. Таким образом, ДГТ обладает большей андрогенной активностью. В физиологических концентрациях тестостерон и ДГТ дополняют друг друга.

Кроме того, ежедневно за счет внетестикулярной ароматизации тестостерона и андростендиона образуется около 30 мкг эстрадиола. Фермент ароматаза обнаруживается в жировой и костной ткани, предстательной железе. Около 10 мкг эстрадиола в день вырабатывается клетками Лейдига.

Несмотря на связь с транспортными белками плазмы, элиминация тестостерона из сыворотки происходит быстро, период полужизни свободного тестостерона не превышает 10 мин.

Этиология мужского гипогонадизма

Мужской гипогонадизм – клинический синдром дефицита андрогенов, развивающийся при повреждении одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

В зависимости от уровня поражения выделяют:

- первичный гипогонадизм – гипергонадотропный (нарушение продукции андрогенов яичками);

- вторичный гипогонадизм – гипогонадотропный (нарушение выработки ГнРг гипоталамусом или гонадотропинов гипофизом);
- резистентность к действию андрогенов на уровне органов-мишеней;
- сочетание гипогонадотропного гипогонадизма и недостаточности яичка (андрогенный дефицит при метаболическом синдроме, сопутствующих хронических заболеваниях).

Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм

У пациента с первичным гипогонадизмом при обследовании выявляются снижение уровня тестостерона, повышение гонадотропинов, нарушение сперматогенеза. Наиболее часто (1 случай на 500 мужчин) встречаются синдром Клайнфельтера (47,XXY) и опухоли яичка (12 на 10 тыс. мужчин) [6].

Вторичный гипогонадизм

К наиболее частым причинам вторичного гипогонадизма можно отнести гиперпролактинемия (идиопатическую, микро- и макропролактиномы вследствие приема ряда лекарственных препаратов, хронической почечной недостаточности или гипотиреоза), изолированный гипогонадотропный гипогонадизм и синдром Каллмана (гипогонадотропный гипогонадизм с гипоосмией, распространенность 1:10 000 мужчин). Все эти нарушения обусловлены нарушением секреции или действия ГнРг, что приводит к снижению секреции ЛГ и ФСГ. При синдроме Каллмана в период внутриутробного развития происходит нарушение миграции ГнРг-секретирующих нейронов.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с конституциональной задержкой пубертата, которая встречается у одного из 40 мужчин и связана с генетически обусловленным более поздним запуском пульсирующего ритма секреции ГнРг [6].

Гипогонадизм, обусловленный нарушениями на уровне органов-мишеней

Это редко встречающиеся формы гипогонадизма. Обусловлены дефектами андрогеновых рецепторов с минимальной, частичной (синдром Рейфенштейна, синдром Кеннеди) или полной (синдром тестикулярной феминизации) резистентностью к действию андрогенов, а также дефицитом 5α-редуктазы [7].

Возрастной андрогенный дефицит

Продукция тестостерона снижается с возрастом. Многочисленными исследованиями продемонстрирована обратная взаимосвязь между возрастом и уровнем тестостерона сыворотки крови. Между 40 и 70 годами количество биологически активного свободного тестостерона снижается примерно на 1,2% в год. В то же время отмечается рост ГСПГ (рис. 3).

В Балтиморском исследовании старения (Baltimore Aging Study) у 20% мужчин старше 60 лет, 30% – старше 70 лет и 50% – старше 80 лет определяется низкий уровень общего тестостерона. Если оценивать свободный тестостерон, доля мужчин с гипогонадизмом будет еще выше [8–10].

Многие изменения, происходящие с возрастом, такие как уменьшение костной и мышечной массы, уменьшение роста волос на теле, снижение гемоглобина, ухудшение физической, умственной и половой активности, очень похожи на симптомы дефицита андрогенов при классических формах гипогонадизма у молодых мужчин. Именно поэтому можно предполагать, что существует прямая связь между возрастным снижением уровня андрогенов и симптомами старения.

Изменения, приводящие к развитию возрастного андрогенного дефицита (ВАД), возникают как на уровне гипоталамуса и гипофиза, так и в яичках. С возрастом секреция ГнРг снижается [11]. Помимо этого, исчезает суточный ритм секреции тестостерона. Снижение продукции ЛГ происходит не только из-за снижения секреции ГнРг, но и из-за повышения чувствительности гонадотрофов к подавляющему действию тестостерона, т.е. для стимуляции продукции ЛГ необходимо более существенное снижение уровня тестостерона, чем в молодом возрасте. Помимо этого, снижаются количество клеток Лейдига и их ответ на стимуляцию ЛГ. По этим причинам типичным лабораторным признаком ВАД является сниженный уровень тестостерона при нормальном уровне ЛГ.

Многие хронические заболевания сопровождаются развитием дефицита андрогенов, поэтому существует однозначная взаимосвязь между уровнем тестостерона и общим состоянием здоровья [12].

Так, согласно проведенному в терапевтической клинике скринингу андрогенного статуса у пациентов с заболевани-

ями внутренних органов, гипогонадизм является распространенным состоянием, прежде всего у больных с сосудистой патологией. Снижение уровня общего тестостерона, сопровождающееся клиническими симптомами дефицита андрогенов, отмечено у 45% пациентов с изолированной артериальной гипертензией, у 66,6% – при сочетании ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии, у больных с сочетанием ИБС и сахарного диабета типа 2 в 70% случаев, а в группе пациентов с сочетанием диабета, ожирения и ИБС – в 100% (рис. 4). Курение и алкоголь также вносят негативный вклад в сроки развития андрогенного дефицита [13].

Для большинства мужчин снижение либидо и половой активности является основным субъективным симптомом ВАД [14]. По данным Массачусетского исследования старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study), 35% мужчин старше 40 лет предъявляют жалобы на снижение эректильной функции и либидо, что сопровождается серьезным психологическим дискомфортом [15]. Для оценки эректильной функции в клинической практике удобно использовать опросник МИЭФ-5. Для ВАД типична триада симптомов: уменьшение частоты утренних эрекции, снижение либидо, эректильная дисфункция (ЭД).

Сегодня мы рассматриваем ЭД как многофакторное заболевание. Такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет, атеросклероз сосудов, хроническая почечная недостаточность, артериальная гипертензия, неврологические заболевания, прием ряда лекарственных препаратов, могут влиять на формирование ЭД [14]. Дефицит андрогенов редко является основной причиной ЭД. Наибольшую эффективность в лечении ЭД имеют ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5). Тем не менее треть пациентов не отвечают на терапию иФДЭ-5. Это именно те пациенты, которым

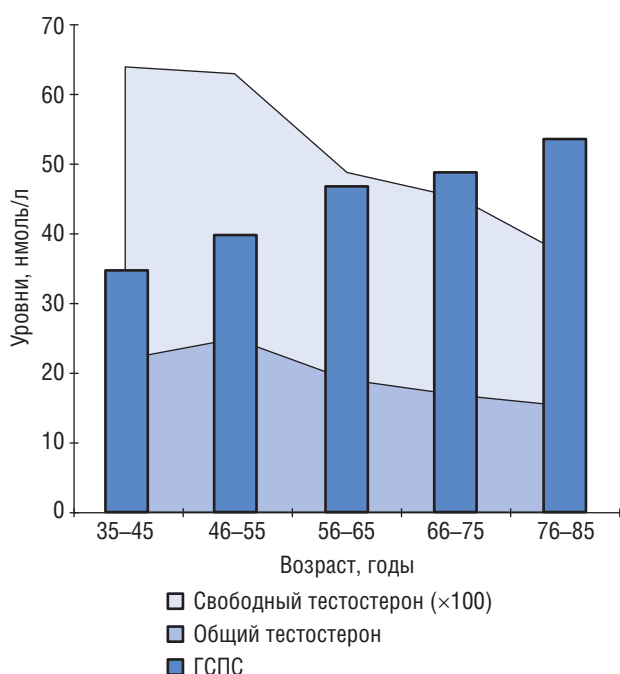


Рис. 3. Изменение уровней общего тестостерона, свободного тестостерона (×100) и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), у мужчин с возрастом

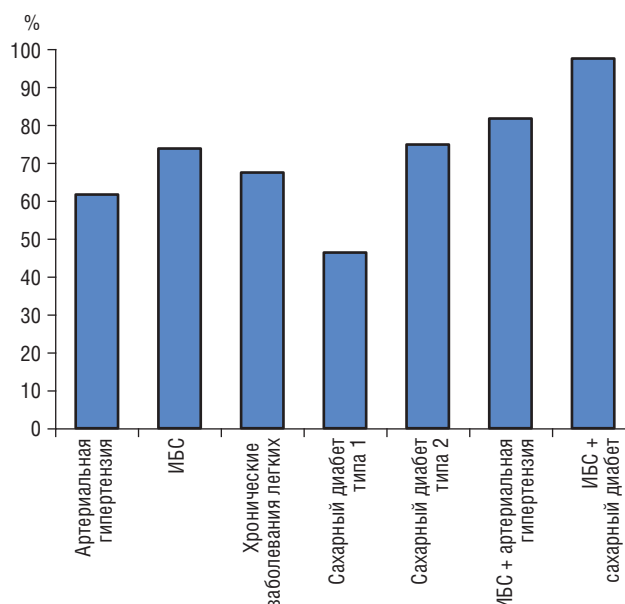


Рис. 4. Выраженность возрастного андрогенного дефицита (в %) в зависимости от нозологической формы заболевания
 ИБС – ишемическая болезнь сердца.

для получения эффекта стоит дополнительно назначать препараты тестостерона. Применение трансдермальных форм тестостерона не только нормализует его уровень в крови, но и повышает скорость кровотока в пенильной артерии. Наблюдение, что добавление тестостерона у пациентов с неэффективностью монотерапии иФДЭ-5 способствует эффективному лечению ЭД, нашло подтверждение во многих исследованиях [16, 17].

Наилучший эффект отмечен при назначении тестостерона мужчинам с сахарным диабетом типа 2 при отсутствии эффекта от иФДЭ-5.

Андрогенный дефицит и эректильная дисфункция как компоненты метаболического синдрома

У мужчин с метаболическим синдромом, ожирением и сахарным диабетом типа 2 при обследовании выявляются снижение общего и свободного тестостерона и низкий уровень ГСПГ. В свою очередь, низкий уровень тестостерона является предиктором развития метаболического синдрома, независимо от возраста и наличия ожирения.

По данным ряда авторов, снижение уровня общего тестостерона является предиктором развития центрального ожирения [18–20].

В ряде продольных исследований низкий уровень общего и свободного тестостерона сыворотки и ГСПГ являлся независимым предиктором развития сахарного диабета типа 2 [21].

Еще одной проблемой пациентов с ожирением, метаболическим синдромом и низким тестостероном можно считать нарушения в половой сфере, в частности ЭД [22–25].

Фермент ароматаза, конвертирующий тестостерон в эстрадиол, широко экспрессирован в жировой ткани. У мужчин с ожирением часто определяется повышение уровня эстрогенов, которые, активируя гипоталамические эстрогеновые рецепторы, подавляют гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось.

Острый дефицит тестостерона (ДТ) уже через 2 нед приводит к снижению чувствительности к инсулину без существенного влияния на состав тела. Эти данные свидетельствуют о прямом влиянии тестостерона на чувствительность к инсулину [26].

В исследовании Look Ahead 49,8% мужчин с сахарным диабетом выявлена ЭД от легкой до умеренной степени. ЭД в этом исследовании ассоциирована с возрастом [отношение шансов (ОШ) = 1,05, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,10], уровнем гликированного гемоглобина (ОШ = 1,31, ДИ 1,05–1,63), артериальной гипертензией (ОШ = 2,41, ДИ = 1,34–4,36) и метаболическим синдромом (ОШ = 3,05, ДИ 1,31–7,11) [27].

Диагностика гипогонадизма

Пациенты с гипогонадизмом обычно обращаются с жалобами на бесплодие, эректильную дисфункцию, снижение либидо или задержку пубертата. Тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование помогают поставить правильный диагноз. Для подтверждения диагноза необходимо лабораторное обследование.

На сегодняшний день показания к применению заместительной терапии тестостероном существенно расширились, рекомендовано проводить диагностику пациентам при наличии следующих заболеваний:

- новообразования гипофиза, состояния после облучения области гипофиза и турецкого седла;
- терминальная стадия хронической болезни почек;
- лечение глюкокортикоидами;
- хроническая обструктивная болезнь легких средней или тяжелой степени;
- остеопороз или переломы костей при незначительных травмах;
- ВИЧ-инфекция с саркопенией;
- сахарный диабет типа 2;
- ожирение;
- гинекомастия;
- хронические сердечно-сосудистые заболевания;
- дислипидемии;
- метаболический синдром.

Лабораторная диагностика

Минимальное лабораторное обследование включает определение общего тестостерона, ЛГ и пролактина. Большинство международных организаций принята нижняя граница нормы тестостерона на уровне 12 нмоль/л.

Повышенный уровень гонадотропинов указывает на первичный гипогонадизм, низкие уровни ЛГ в сочетании со снижением тестостерона свидетельствуют о вторичном гипогонадизме. Повышение уровня ЛГ при нормальном уровне тестостерона, за исключением редких случаев резистентности к андрогенам, характерно для недостаточности функции клеток Лейдига.

При возрастном андрогенном дефиците стоит оценивать не только общий, но и расчетный свободный тестостерон. Для расчета необходимо иметь уровень общего тестостерона и ГСПГ. Калькулятор доступен на сайте ISSAM, <http://www.issam.ch/freetesto.htm>. В норме уровень свободного тестостерона, рассчитанного по данному калькулятору, должен превышать 0,243 нг/дл.

С учетом огромного количества накопившихся данных и не меньшего количества вопросов, возникающих у практического врача, в октябре 2015 г. группа экспертов разработала международный экспертный консенсус, позволяющий ответить на большую часть возникающих вопросов. В разработке консенсуса принимали участие не только урологи и эндокринологи, но и представители других медицинских специальностей: диabetологи, терапевты, клинические фармакологи. Были обсуждены и единогласно одобрены 9 заявлений.

1. ДТ – хорошо описанное клинически значимое медицинское состояние, неблагоприятно влияющее на половую жизнь, репродуктивную функцию, общее состояние здоровья и качество жизни мужчины.

2. Симптоматика и объективные проявления ДТ являются следствием низких концентраций тестостерона, и лечение может принести пользу независимо от того, какая именно этиология лежит в основе этих заболеваний.

3. ДТ представляет угрозу общественному здоровью во всем мире.

4. Терапия тестостероном у мужчин с ДТ является эффективным и целесообразным методом лечения, основанным на доказательных данных.

5. Отсутствует пороговый уровень концентрации тестостерона, позволяющий достоверно разграничить пациентов, которые ответят на терапию, и пациентов, у которых ответа не будет.

6. Отсутствует научное обоснование рекомендовать какие-либо ограничения по проведению терапии тестостероном в зависимости от возраста мужчины.

7. Существующие доказательные данные не подтверждают повышения риска сердечно-сосудистых осложнений при проведении терапии тестостероном.

8. Существующие доказательные данные не подтверждают повышения риска рака предстательной железы при проведении терапии тестостероном.

9. Существующие доказательные данные обосновывают необходимость в крупной исследовательской инициативе, направленной на изучение возможных благоприятных эффектов терапии тестостероном при кардиометаболических заболеваниях, включая сахарный диабет [28, 29].

Лечение

В экспертном консенсусе рекомендовано опираться на клиническую симптоматику и назначать лечение независимо от уровня тестостерона. Именно поэтому мы рекомендуем оценивать уровни общего и свободного тестостерона

для определения показаний к терапии. Лечение дефицита тестостерона показано всем мужчинам при уровне тестостерона <12,1 нмоль/л при наличии симптомов дефицита андрогенов. При наличии симптомов, которые нельзя объяснить какими-либо заболеваниями и состояниями, кроме андрогенного дефицита, возможно пробное лечение и при более высоком уровне тестостерона. Пробную терапию короткодействующими формами тестостерона длительностью 3–6 мес можно считать диагностическим методом. Если по окончании указанных сроков не наблюдается уменьшения симптомов дефицита тестостерона, следует пересмотреть возможные причины данной симптоматики.

Цели лечения – достижение и поддержание тестостерона на уровне нижней границы физиологической нормы (14,1–23 нмоль/л), а также устранение симптомов и предотвращение отдаленных последствий андрогенного дефицита.

На сегодняшний день применяется заместительная терапия препаратами тестостерона (см. таблицу). Существует несколько путей введения препаратов тестостерона: пероральный, инъекционный, трансдермальный.

В истории заместительной терапии андрогенами использовались различные химические модификации молекулы тестостерона. Так, алкилирование по 17 α -позиции (метилтестостерон, флуоксиместерон) предотвращало быстрое разрушение препарата в печени. Однако эти препараты обладали гепатотоксичностью, и сегодня они не используются.

Эстерификация 17 β -гидроксильной группы также продлевает период полужизни препарата, не обладая при этом

Препараты тестостерона для заместительной терапии

Химическая формула	Путь введения	Преимущества	Недостатки
Тестостерона ундеканат (Андриол)	Перорально, в капсулах по 40 мг, 2–6 капсул каждые 6 ч (160–240 мг/сут)	Всасывание через лимфатические протоки тонкой кишки, отсутствует эффект «первого прохождения» через печень. Подходит для инициации пубертата, когда требуется небольшой уровень тестостерона	Необходимость частого приема с жирной пищей для лучшего всасывания. Существенное колебание уровня тестостерона крови в течение суток
Смесь эфиров тестостерона (тестостерона ципионат, тестостерона энантат) (Омнадрен-250, Сустанон)	Внутримышечно, 1 инъекция в 2–3 нед	Препарат короткого действия, возможность быстрой отмены при необходимости	Существенное колебание уровня тестостерона крови в период действия, супрафизиологические пики до 80 нмоль/л через 24–48 ч после инъекции
Тестостерона ундеканат (Небидо)	Внутримышечно, 1000 мг (4 мл), 1 раз в 10–14 нед	Стабильный уровень тестостерона крови	Препарат длительного действия, невозможность быстрой отмены при развитии нежелательных эффектов
Трансдермальные формы тестостерона	Гель (Андрогель 1%, 5,0)	Стабильный уровень тестостерона крови. Хорошая переносимость. Отсутствует эффект «первого прохождения» через печень, через 2–4 ч после нанесения достигается нормальный уровень тестостерона в крови и поддерживается в течение 24 ч (для геля)	Дерматит в месте нанесения (крайне редко), возможность контактной передачи другому человеку

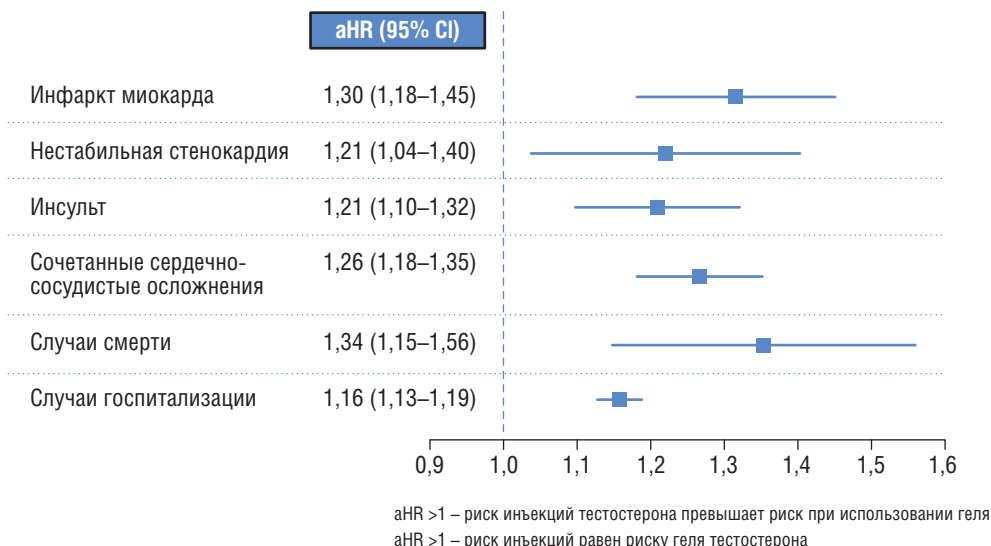


Рис. 5. Коэффициент риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне тестостеронозаместительной терапии по сравнению с трансдермальной тестостеронозаместительной терапией у 544 115 мужчин при наблюдении в течение 12 мес

Адаптировано по: J. Bradley Layton, et.al. Comparative Safety of Testosterone Dosage Forms. JAMA Intern Med. 2015; 175 (7): 1187–96.

гепатотоксичностью. Такая модификация повышает липофильность молекулы и позволяет вводить его внутримышечно в виде масляного раствора. Чем длиннее боковая алифатическая цепь, тем медленнее скорость всасывания препарата из места введения. Тем не менее после попадания в системный кровоток эфиры тестостерона (тестостерона пропионат, тестостерона ундеканат, тестостерона энантат, тестостерона ципионат) имеют такой же короткий период полужизни, как и сам тестостерон [30, 31].

На сегодняшний день большинством организаций, занимающихся проблемами андрогенного дефицита [Европейская ассоциация урологов (European Association of Urology, EAU), ISSAM, Российская ассоциация эндокринологов, РАЭ] принято, что на начальном этапе лечения следует отдавать предпочтение препаратам короткого действия перед депонированными препаратами длительного действия (это позволит при необходимости прекратить лечение, если возникнут любые нежелательные явления, которые могут развиваться). К таковым относится 1% гель тестостерона (Андрогель), обеспечивающий равновесную концентрацию тестостерона без супрафизиологических колебаний.

Инъекционные формы средней продолжительности действия имеют существенную вариабельность уровня тестостерона, инъекционные формы длительного действия обеспечивают равновесную концентрацию только после 3–5 инъекций, в течение первых 2 нед после инъекции также возможны супрафизиологические пики, к тому же препарат нельзя быстро отменить.

Невозможность быстрой отмены инъекционных препаратов становится серьезным фактором риска в случае патологического повышения гематокрита на фоне тестостеронозаместительной терапии (ТЗТ), которое зафиксировано у каждого 2-го пациента, получавшего инъекции эфиров тестостерона [32].

Повышение гематокрита >54% является показанием к прекращению ТЗТ до нормализации этого показателя (ISSAM-2016).

Сравнительный анализ безопасности инъекционных и гелевых форм ТЗТ, включающий 544 115 пациентов, из них 37,4% использовали инъекции, 6,9% – пластырь и 55,8% – накожные гели, показал, что инъекционные формы имеют более высокий риск в отношении сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с гелевыми формами [33] (рис. 5).

Такой риск может быть связан с более выраженным влиянием инъекционных форм на гемоглобин, гематокрит и АД. Свою роль могут играть также более высокие (нефизиологичные) уровни тестостерона в отсутствие циркадных ритмов.

Таким образом, из всех доступных препаратов для заместительной терапии наиболее эффективным и безопасным можно считать трансдермальный – 1% гель тестостерона, который наносят местно на кожу живота и плеч в дозе 5–10 мг/сут. После местного нанесения уже в первый день лечения достигается физиологический уровень тестостерона в крови. Поверхность кожи, обработанная гелем, высыхает в течение 5 мин, и вероятность передачи тестостерона другому человеку при контакте с кожей крайне низка.

После прекращения применения трансдермального геля уровень тестостерона сыворотки возвращается к исходному в течение 72 ч.

Терапия тестостероном в виде геля оказывает несомненное положительное влияние на половую функцию (либидо, эректильную и эякуляторную функции). К тому же эта терапия способствует увеличению мышечной массы, уменьшению жировой массы, повышает выносливость. Большое количество накопленных данных свидетельствует, что терапия тестостероном способствует приросту минеральной плотности костной ткани, улучшает память и когнитивную функцию,

в том числе у пациентов с деменцией, положительно влияет на настроение. В 3-летнем исследовании все эти положительные изменения сохранялись на протяжении всего периода лечения. Прирост минеральной плотности костной ткани через 6 мес лечения составил 1% в шейке бедра и 2% в позвонках. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании выявлено, что добавление 1% геля тестостерона к проводимой терапии антидепрессантами способствовало существенно большему уменьшению баллов по шкале депрессии Гамильтона и шкале Clinical Global Impression, чем добавление плацебо у пациентов с плохо поддающейся терапии депрессией [34].

Помимо этого, доказано положительное влияние на параметры метаболического синдрома: отмечено снижение гликемии, гликированного гемоглобина, уменьшение выраженности абдоминального ожирения; у мужчин с низконормальным уровнем тестостерона терапия приводит к обратному развитию метаболического синдрома. Самое главное, что улучшение гликемического контроля, уменьшение инсулинорезистентности, висцерального ожирения, улучшение показателей липидного спектра крови приводит к уменьшению сердечно-сосудистого риска у этих пациентов.

В доступной литературе можно найти много противоречивых данных относительно сердечно-сосудистой безопасности терапии тестостероном. Действительно, супрафизиологические дозы инъекционных форм тестостерона, используемые профессиональными спортсменами, несколько повышают сердечно-сосудистый риск, но это не относится к случаям использования физиологических доз у пациентов с гипогонадизмом. Основными побочными эффектами тестостерона, негативно влияющими на сердечно-сосудистый риск, можно считать повышение гемоглобина и гематокрита. Стоит учитывать, что влияние на гемопозз характерно для инъекционных форм, при использовании трансдермальных эти риски минимальны.

Тестостерон в форме 1% геля характеризуется хорошим профилем безопасности. В течение 3 лет лечения не отмечено повышения общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов.

Пациенты часто задают нам вопрос: когда следует ожидать эффекта от терапии? Увеличение либидо отмечается уже через 3 нед от начала лечения, улучшение эректильной и эякуляторной функции происходят в течение 6 мес. Несомненное улучшение параметров качества жизни происходит в течение первых 3–4 нед с дальнейшим улучшением в течение 18–30 нед. Улучшение чувствительности к инсулину можно выявить уже через несколько дней, при этом улучшение гликемического контроля становится очевидным через 3–12 мес. Уменьшение жировой массы, увеличение мышечной массы и силы начинается через 12–16 нед и достигает максимума через 6–12 мес. Уменьшение маркеров системного воспаления происходит через 3–12 нед. Эффект в отношении костной массы заметен уже через полгода и достигает максимума через 3 года терапии [35, 36].

Заключение

Заместительная терапия препаратами тестостерона позволяет эффективно устранять симптомы возрастного дефицита андрогенов, что в сочетании с внедрением удобных форм введения препаратов и хорошим профилем безопасности способствует все более широкому ее внедрению в клиническую практику.

В соответствии с рекомендациями EAU 2014 г., ТЗТ следует начинать с короткодействующих форм (например, с Андрогеля), переход на формы длительного действия возможен только после оценки безопасности проводимой ТЗТ и с учетом пожеланий пациента.

Трансдермальный гель тестостерона совершил серьезный прорыв в заместительной терапии андрогенами, избавив пациента от необходимости регулярных инъекций или приема таблетированных форм 3 раза в день.

Стабильный уровень тестостерона крови на протяжении лечения снижает риск развития побочных эффектов терапии, а возможность быстрого прекращения лечения и высокий профиль безопасности делают Андрогель препаратом выбора у пациентов с андрогенным дефицитом.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Пашкова Евгения Юрьевна – доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующая отделением эндокринологии ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», Москва
 E-mail: parlodel@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии : учебное пособие. 3-е изд. М. : МИА, 2016. 720 с.
2. De Kester D.M., McLachan R.I., Brown L. Control of spermatogenesis by follicle stimulating hormone and testosterone // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 1992. Vol. 6. P. 335–354.
3. Jegou B. The Sertoli cell // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 1992. Vol. 6. P. 273–311.
4. Wu F.C.V. Testicular steroidogenesis and androgen use and abuse // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 1992. Vol. 6. P. 373–403.

5. Rosner W. Plasma steroid-binding proteins // *Endocrinol. Metab. Clin North Am.* 1991. Vol. 20. P. 687–720.
6. Dohle S., Arver C., Bettocchi S. et al. Guidelines on male hypogonadism // *Male Hypogonadism* 2012 Febr.
7. Wieacker P.F., Knoke I., Jacubiczka S. Clinical and molecular aspects of androgen receptor defects // *Exp. Clin. Endocr. Diabetes.* 1998. Vol. 106. P. 446–452.
8. Bhasin S., Buckwater J., Testosterone supplementation in older men: a rational idea whose time has not come yet // *J. Androl.* 2001. Vol. 22. P. 718–731.
9. Feldman H.A. Age trend in the levels of serum testosterone and other hormones in the middle-aged men: longitudinal results from Massachusetts Male Aging Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. P. 589–598.
10. Harman S.M., Metter E.J., Tobin J. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy males // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. P. 724–731.
11. Mitchell R., Hollis S., Rothwell C. Age-related changes in the pituitary-testicular axis in normal men; low testosterone results from decreased bioactive LH drive // *Clin. Endocrinol (Oxf.)*. 1995. Vol. 42. P. 501–507.
12. Gray A., Berlin J., McKinlay J. An examination of research design effect on the association of testosterone and male aging: results of meta-analysis // *J. Clin. Epidemiol.* 1991. Vol. 44. P. 671–684.
13. Моргунов Л.Ю. Дефицит андрогенов и ассоциированная с ним патология в общесоматической практике : дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
14. Jockenhovel F. *Male Hypogonadism.* Bremen, 2004. P. 117–134.
15. Morgentaler A. Male impotence // *Lancet.* 1999. Vol. 354. P. 1713–1718.
16. Kalinchenko S., Kozlov G., Gontcharov N. Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate alone // *Aging Male.* 2003. Vol. 6. P. 94–99.
17. Boyanov M.A., Boneva Z., Christov V. Testosterone Supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency // *Aging Male.* 2003. Vol. 6. P. 1–7.
18. Allan C.A., McLachlan R.I. Androgens and obesity // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2010. Vol. 17. P. 224–232.
19. MacDonald A.A., Herbison G.P., Showell M., Farquhar C.M. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2010. Vol. 16. P. 293–311.
20. Brand J.S., van der Tweel I., Grobbee D.E. et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Int. J. Epidemiol.* 2011. Vol. 40. P. 189–207.
21. Faris J.E., Smith M.R. Metabolic sequelae associated with androgen deprivation therapy for prostate cancer // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2010. Vol. 17. P. 240–246.
22. Bajos N., Wellings K., Laborde C., Moreau C. CSF Group. Sexuality and obesity, a gender perspective: results from French national random probability survey of sexual behaviours // *BMJ.* 2010. Vol. 340. P. 2573.
23. Larsen S.H., Wagner G., Heitmann B.L. Sexual function and obesity // *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2007. Vol. 31. P. 1189–1198.
24. Kupelian V., Shabsigh R., Araujo A.B. et al. Erectile dysfunction as a predictor of the metabolic syndrome in aging men: results from the Massachusetts Male Aging Study // *J. Urol.* 2006. Vol. 176. P. 222–226.
25. Bal K., Oder M., Sahin A.S. et al. Prevalence of metabolic syndrome and its association with erectile dysfunction among urologic patients: metabolic backgrounds of erectile dysfunction // *Urology.* 2007. Vol. 69. P. 356–360.
26. Yialamas M.A., Dwyer A.A., Hanley E. et al. Acute sex steroid withdrawal reduces insulin sensitivity in healthy men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 4254–4259.
27. Rosen R.C., Wing R.R., Schneider S. et al. Erectile dysfunction in type 2 diabetic men: relationship to exercise fitness and cardiovascular risk factors in the Look AHEAD trial // *J. Sex. Med.* 2009. Vol. 6. P. 1414–1422.
28. Morgentaler A., Zitzmann M. et al. Fundamental Concepts Regarding Testosterone Deficiency and Treatment: International Expert Consensus Resolutions // *Mayo Clin. Proc.* 2016. P. 1–16.
29. Моргенталер А., Цицман М. и др. Фундаментальные концепции, относящиеся к вопросам дефицита тестостерона и его лечения: консенсусные рекомендации группы международных экспертов // *Ожирение и метаболизм.* 2016. № 13 (3). С. 15–31.
30. Layton J.B., Meier Ch.R. et al. Comparative safety of testosterone dosage forms // *JAMA Intern. Med.* 2015. Vol. 175, N 7. P. 1187–1196.
31. McGill J. et al. Androgen deficiency in older men: indications, advantages, and pitfalls of testosterone replacement therapy // *Cleve. Clin. J. Med.* 2012. Vol. 79. P. 11.
32. Dobs A.S. et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 3469–3478.
33. Mafi J.N., McCarthy E.P., Davis R.B., Landon B.E. Worsening trends in the management and treatment of back pain // *JAMA Intern Med.* 2013. Vol. 173, N 17. P. 1573–1581. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.8992.
34. Wang C. et al. Long-Term Testosterone Gel (AndroGel) Treatment Maintains Beneficial Effects on Sexual Function and Mood, Lean and Fat Mass, and Bone Mineral Density in Hypogonadal Men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89, N 5. P. 2085–2098.
35. Pexman-Fieth C., Behre H.M. et al. A 6-month observational study of energy, sexual desire, and body proportions in hypogonadal men treated with a testosterone 1% gel // *Aging Male.* 2014. Vol. 17, N 1. P. 1–11.
36. Saad F., Aversa A. et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved // *Eur. J. Endocrinol.* 2011. Vol. 165, N 5. P. 675–685.

REFERENCES

1. Ametov A.S. Selected lectures on endocrinology: study guide. 3rd edition. Moscow: MIA; 2016: 720 p. (in Russian)
2. De Kester D.M., McLachlan R.I., Brown L. Control of spermatogenesis by follicle stimulating hormone and testosterone // *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1992; 6: 335–54.
3. Jegou B. The Sertoli cell. *Baillieres Clin. Endocrinol Metab.* 1992; 6: 273–311.
4. Wu F.C.V. Testicular steroidogenesis and androgen use and abuse. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1992; 6: 373–403.

5. Rosner W. Plasma steroid-binding proteins. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1991; 20: 687–720.
6. Dohle S., Arver C., Bettocchi S., et al. Guidelines on male hypogonadism. *Male Hypogonadism.* 2012 Febr.
7. Wieacker P.F., Knoke I., Jacubiczka S. Clinical and molecular aspects of androgen receptor defects. *Exp Clin Endocr Diabetes.* 1998; 106: 446–52.
8. Bhasin S., Buckwater J. Testosterone supplementation in older men: a rational idea whose time has not come yet. *J Androl.* 2001; 22: 718–31.
9. Feldman H.A. Age trend in the levels of serum testosterone and other hormones in the middle-aged men: longitudinal results from Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 589–98.
10. Harman S.M., Metter E.J., Tobin J. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy males. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 724–31.
11. Mitchell R., Hollis S., Rothwell C. Age-related changes in the pituitary-testicular axis in normal men; low testosterone results from decreased bioactive LH drive. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995; 42: 501–7.
12. Gray A., Berlin J., McKinlay J. An examination of research design effect on the association of testosterone and male aging: results of meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 1991; 44: 671–84.
13. Morgunov L.Yu. Deficiency of androgens and associated pathology in general somatic practice: Diss. Moscow; 2008. (in Russian)
14. Jockenhovel F. *Male Hypogonadism.* Bremen, 2004: 117–34.
15. Morgentaler A. Male impotence. *Lancet.* 1999; 354: 1713–8.
16. Kalinchenko S., Kozlov G., Gontcharov N. Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate alone. *Aging Male.* 2003; 6: 94–9.
17. Boyanov M.A., Boneva Z., Christov V. Testosterone Supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male.* 2003; 6: 1–7.
18. Allan C.A., McLachlan R.I. Androgens and obesity. *Curr Opin Endocrinol. Diabetes Obes.* 2010; 17: 224–32.
19. MacDonald A.A., Herbison G.P., Showell M., Farquhar C.M. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010; 16: 293–311.
20. Brand J.S., van der Tweel I., Grobbee D.E., et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol.* 2011; 40: 189–207.
21. Faris J.E., Smith M.R. Metabolic sequelae associated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010; 17: 240–6.
22. Bajos N., Wellings K., Laborde C., Moreau C. CSF Group. Sexuality and obesity, a gender perspective: results from French national random probability survey of sexual behaviors. *BMJ.* 2010; 340: 2573.
23. Larsen S.H., Wagner G., Heitmann B.L. Sexual function and obesity. *Int J Obes (Lond).* 2007; 31: 1189–98.
24. Kupelian V., Shabsigh R., Araujo A.B., et al. Erectile dysfunction as a predictor of the metabolic syndrome in aging men: results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 2006; 176: 222–6.
25. Bal K., Oder M., Sahin A.S., et al. Prevalence of metabolic syndrome and its association with erectile dysfunction among urologic patients: metabolic backgrounds of erectile dysfunction. *Urology.* 2007; 69: 356–60.
26. Yialamas M.A., Dwyer A.A., Hanley E., et al. Acute sex steroid withdrawal reduces insulin sensitivity in healthy men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 4254–9.
27. Rosen R.C., Wing R.R., Schneider S., et al. Erectile dysfunction in type 2 diabetic men: relationship to exercise fitness and cardiovascular risk factors in the Look AHEAD trial. *J Sex Med.* 2009; 6: 1414–22.
28. Morgentaler A., Zitzmann M. et al. Fundamental Concepts Regarding Testosterone Deficiency and Treatment: International Expert Consensus Resolutions. *Mayo Clin Proc.* 2016: 1–16.
29. Morgentaler A., Cicman M., et al. Fundamental concepts related to the issues of testosterone deficiency and its treatment: consensus recommendations of team of international experts. *Ozhirenie i metabolizm [Obesity and Metabolism].* 2016; (13): 15–31. (in Russian)
30. Layton J.B., Meier Ch.R. et al. Comparative safety of testosterone dosage forms. *JAMA Intern Med.* 2015; 175 (7): 1187–96.
31. McGill J. et al. Androgen deficiency in older men: indications, advantages, and pitfalls of testosterone replacement therapy. *Cleve Clin J Med.* 2012; 79: 11.
32. Dobs A.S. et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 3469–78.
33. Mafi J.N., McCarthy E.P., Davis R.B., Landon B.E. Worsening trends in the management and treatment of back pain // *JAMA Intern Med.* 2013. Vol. 173, N 17. P. 1573–1581. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.8992.
34. Wang C., et al. Long-Term Testosterone Gel (AndroGel) Treatment Maintains Beneficial Effects on Sexual Function and Mood, Lean and Fat Mass, and Bone Mineral Density in Hypogonadal Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (5): 2085–98.
35. Pexman-Fieth C., Behre H.M., et al. A 6-month observational study of energy, sexual desire, and body proportions in hypogonadal men treated with a testosterone 1% gel. *Aging Male.* 2014; 17 (1): 1–11.
36. Saad F., Aversa A., et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol.* 2011; 165 (5): 675–85.



Эпидемиология и редкие клинические формы сахарного диабета в Африке

Эленга-Бонго Ш.Л.^{1, 2},
Абусуев С.А.¹,
Бугова Л.А.³,
Монабека Г.Ж.²

¹ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала

² Университет Мариен Нгуаби, Браззавиль, Конго

³ ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им Х.М. Бербекова», Нальчик

Сахарный диабет (СД) долгое время считался болезнью развитых стран. Однако его тревожное прогрессирование на африканском континенте за последние 30 лет стало угрозой для систем здравоохранения наряду с инфекционными заболеваниями (малярия, туберкулез, ВИЧ-инфекция). Данных о распространенности СД мало, в большинстве стран Африки они устаревшие. Авторы исследовали тренды эпидемиологических данных по СД в Конго за 30 лет и сравнительный анализ с другими африканскими странами.

Материал и методы. Проведен систематический обзор и сравнительный анализ опубликованных работ и архивных данных лечебных учреждений по диабету на африканском континенте за последние 30 лет.

Результаты. Найдены 14 опубликованных работ по СД в Конго. Только 2 работы касались распространенности СД, одна из них – ВОЗ-анкетирование (STEPS) в Браззавиле (2004), где выявлен СД (7%). В остальных работах приведены данные о заболеваемости СД, особенностях и осложнениях по обращаемости в разных периодах (с 1984 по 2015 г.).

Заключение. СД за последние 30 лет в Конго, как и в других странах Африки, находится в постоянно прогрессии. Прогрессируют и редкие формы СД, что представляет реальное бремя для здравоохранения Африки.

Ключевые слова:

сахарный диабет, эпидемиология, Конго, Африка

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 2. С. 66–72.

Статья поступила в редакцию: 03.04.2017. Принята в печать: 19.05.2017.

Epidemiology and rare clinical forms Diabetes mellitus in Africa

Elenga-Bongo Sh.L.^{1, 2},
Abusuev S.A.¹, Bugova L.A.³,
Monabeika H.G.²

¹ Dagestan State Medical University, Makhachkala

² University Marien Ngouabi of Brazzaville, Congo

³ Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M Berbekov, Nal'chik

Diabetes mellitus (DM) has long been considered a disease of developed countries. It's a disturbing progression in the African continent over the past 30 years is a threat to health systems, along with infectious diseases (malaria, tuberculosis, HIV infection). Data on the prevalence of SD is small, or outdated in most countries. The authors investigated the trends of epidemiological data on DM in Congo for 30 years and a comparative analysis with other African countries.

Material and methods. Conducted a systematic review and comparative analysis of published works and archived data of medical institutions for diabetes in African continent over the past 30 years .

Results. We found 14 published papers on diabetes in the Congo. Only 2 works are related to prevalence of diabetes , one of them the who surveys (STEPS) to Brazzaville (2004) identified diabetes (7%). In the rest of the given data on the incidence of diabetes, on the characteristics and complications of patients in different periods (from 1984 to 2015).

Conclusion. DM over the past 30 years in Congo, as in other African countries is in constant progression. Progressive and rare forms of diabetes that represents a real burden for health care Africa.

Keywords:

diabetes mellitus, epidemiology, Congo, Africa

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2017; (2): 66–72.

Received: 03.04.2017. Accepted: 19.05.2017.

Непрерывное увеличение количества больных сахарным диабетом (СД) по всему миру в последнее время является угрозой общественного здравоохранения.

По данным Всемирной организации здравоохранения, за 30 лет общая распространенность СД с 1980 по 2014 г. увеличилась почти вдвое: от 4,7 до 8,5% взрослого населения. Это объясняется увеличением таких факторов риска, как избыточная масса тела или ожирение, малоподвижный образ жизни и старение населения. За последние десятилетия распространенность СД быстрее растет в странах с низким и средним уровнем доходов, а не в странах с высокими доходами [1].

Так, общая распространенность СД в 2015 г. на африканском континенте составляет 3,2%. К 2040 г. ожидается увеличение этого числа более чем в 2 раза (34,2 млн) [2]. В связи с этим африканский континент сталкивается с двойным бременем прогрессии неинфекционных заболеваний (СД, артериальная гипертензия, онкологические заболевания) и постоянно присутствующих инфекционных (малярия, туберкулез и ВИЧ-инфекция).

Но за последнее десятилетие адекватных эпидемиологических данных по СД нет. Последнее исследование распространенности СД проводилось более 10 лет назад [4].

В связи с этим **целями** данного исследования стали эпидемиологический анализ данных по СД в Африке за последние 30 лет с учетом сбора данных за последние 10 лет, исследование распространенности и влияния факторов риска СД, изучение структуры осложнений СД.

Материал и методы

Проведен систематический обзор опубликованных и цитируемых работ по СД в Конго за последние 30 лет, доступных в поисковой системе Google (www.google.com), Google scholar (www.scholar.google.com), предоставленных ссылок о СД в Конго на сайте PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov), а также архивных данных лечебных учреждений Конго. Приведен сравнительный анализ с данными других африканских стран.

Результаты и обсуждение

Ряд проведенных исследований в Африке подтверждает рост больных СД, в частности СД типа 2 (СД2), занимающего 90% всех типов СД [3]. Из этих исследований общепопуляционные, скрининговые проводятся редко. Большинство из них основывается на анализе больничной статистики.

Распространенность сахарного диабета и факторов риска

В 2004 г. впервые в Конго проводилось анкетирование распространенности гипертензии и сердечно-сосудистых факторов риска по критериям ВОЗ (STEPS Survey) в г. Браззавиле и были выявлены: АГ (32,5%), СД (7%) и ожирение/избыточная масса тела (27,1%) [4]. Р. Levisse и соавт. (2008) при скрининге среди 1636 человек в г. Браззавиле выявили АГ у 43%, ожирение – у 20,0% и СД – у 13% населения, из них 8,8% – вновь выявленные [5].

В городах распространенность СД2 выше, чем в сельских районах, и колеблется от 4 до 12% (табл. 1). Такие же данные в других странах Африки.

Эти данные также свидетельствуют о том, что СД больше не считается редким заболеванием в Африке, как упоминалось в литературе до 1980 г. В Танзании распространенность СД за 16 лет удвоилась с 2,3% (1980 г.) до 4,6% (1996 г.), а в Камеруне с 1990 по 2003 г. отмечается рост распространенности с 1,5 до 6,6 % [4–7, 9, 12].

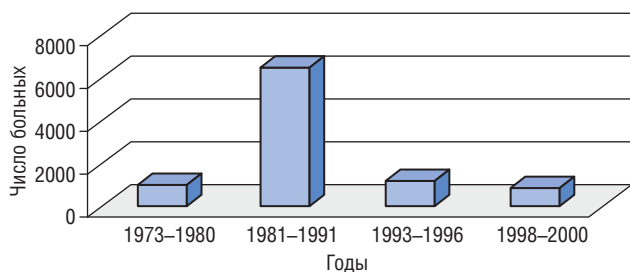
Республика Конго – страна в центральной Африке, площадь 342 тыс. км², ее население составляет 4200 тыс. человек.

В Конго за последнее десятилетие отмечается отсутствие динамики эпидемиологических данных по СД. Однако, по оценке Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), путем экстраполяции по данным соседних стран, определено, что распространенность в городских населенных пунктах составляет 7,21%, что совпадает с приведенным числом в анкетировании (STEPS Survey, 2004). В сельских местностях распространенность в 2 раза меньше и составляет 3,6%, а общее количество людей с СД (диагностированных и недиагностированных) – соответственно 101,8 и 27 на 1000 человек [2, 48].

Заболеваемость сахарным диабетом по обращаемости

Первые исследования в области СД в Конго проводились в 1981 г. профессором Мбандинга-Мупангу (первый профессор по эндокринологии в Конго, выпускник вуза СССР). До этого, в то время, когда еще СД считался редким заболеванием в Африке, впервые были описаны по обращаемости 1108 случаев СД в Конго с 1973 по 1980 г. [1].

С 1981 по 2000 г., по данным разных исследований, отмечалось постепенное увеличение число больных СД в Конго [16–18]. Отсутствие данных некоторых периодов (1992 и 1997 гг.) может быть объяснено социально-политическими обстоятельствами в стране. Заболеваемость СД в Конго по обращаемости представлена на рисунке.



Тренд заболеваемости по обращаемости в Конго

Отмечался стремительный рост больных СД и в других африканских странах (табл. 2).

Клинические формы и особенности сахарного диабета в Африке

Монабека и соавт. (2003) выявили следующие формы СД: типа 1 (СД1) (5,1%), СД2 (92,7%) и другие (2,2%); из них 8 (0,8%) случаев так называемого тропического СД [18].

Во всех проведенных исследованиях в Африке, как и во всем мире, СД2 является доминирующей формой СД [3, 21, 22].

Для тропического, или фиброкалькулезного, СД характерно исхудание вследствие нарушения белково-углеводного обмена, чаще обнаруживаются камни в поджелудочной железе. Уровень гликемии у пациентов очень высокий, но комы не бывает, и кетоновые тела в моче не обнаруживаются. Чаще всего для компенсации заболевания пациентам требуется инсулинотерапия [23].

Другой формой атипичного СД, часто встречающейся в клинической практике в Конго, является СД2 со склонностью к кетозу или кетоацидозу. В 2001 г. Монабека и соавт. описали случаи кетоацидоза у 87 взрослых паци-

ентов с 1993 по 1999 г., 42% из которых были вновь выявленными (средний возраст составил 46 лет). В связи с неклассическим течением этой формы СД его характеризовали как атипичский [24].

Монабека и соавт. с января 2008 г. по декабрь 2009 г. выявили 8% атипичного СД2 у 52 пациентов (у 70,6% была избыточная масса тела, у 50% – наследственность по СД) со средним возрастом 53,6±8,6 года. Средняя продолжительность инсулинотерапии до ремиссии составила 6,5 нед [2].

В исследовании Lokou и соавт. (Кот-д’Ивуар, 2009 г.) распространенность этой формы СД2 составила 4,9%, и ремиссия наблюдалась в 88,6% случаях [26].

Она встречается у лиц негроидной расы и азиатского происхождения, имеющих все характеристики СД2 (избыточная масса тела или ожирение, наследственность по СД и возраст старше 40 лет), начинающегося в острой фазе эпизодами кетоза или кетоацидоза, свойственными для СД1, с последующей ремиссией вплоть до прекращения инсулинотерапии на долгие годы. При этом не обнаруживаются аутоиммунные маркеры. Из возможных этиологий назван вирус человеческого герпеса-8 (HHV-8), выявленный у 88% пациентов с этой формой СД [27–29].

Средний возраст у пациентов во всех исследованиях, проведенных в Браззавиле, варьирует от 55 до 60 лет, а в Пуэнт-Нуаре (второй по величине город, экономическая столица) еще меньше – у вновь выявленных пациентов с СД2 он составил 48,33±11,4 года (из них 20% моложе 40 лет) [30].

Этот факт отмечается другими авторами в Африке, где средний возраст колеблется между 30 и 59 годами [21, 22].

Сахарный диабет у детей и подростков

В период с 1982 по 1997 г. распространенность СД по обращаемости у детей и подростков со средним возрастом 14 лет (ext 4–19) составила 2,8%, из них 94,7% – с СД1 [31].

Таблица 1. Распространенность сахарного диабета типа 2 в Африке в 2002–2009 гг.

Страна	Автор	Место	Размер выборки	Возраст, годы	Распространенность сахарного диабета
Камерун	Sobngwi, 2003 [9]	Город	1183	≥15	6,2% (М), 4,7% (Ж)
		Сельский район	1282		4,7% (М), 2,9% (Ж)
	Moh Cambod, 2004 [10]	Город	10 824	≥15	6,06%
Гана	Amoah, 2002 [11]	Город	4733	≥35	6,4%
Гвинея	Balde, 2007 [12]	Город/сельский район	1537	≥35	6,7%/5,3%
Кения	Christensen, 2009 [13]	Город	281	≥17	12,2% общ. – 4,2%
		Сельский район	1178		2,2%
Нигерия	Nyenwe, 2003 [14]	Город	502	≥40	7,9%
Конго	Kimball 2004, Steps [4]	Город	2040	25–64	7,0% (из 189 человек)

М – мужчины, Ж – женщины.

Таблица 2. Заболеваемость сахарным диабетом в Африке 1960–2005 гг.

Страна	Автор	Учреждение	Период	Число больных
Заир	Kandjingu и соавт. [19]	Университетская клиника	1960–1978 гг.	1204
		Ген. больница	1985 г.	5000
Сенегал	S.B. Gning и соавт. [20]	Спеццентр СД	1980–1990 гг.	200 нов/год
			с 2000-х гг.	>2000 нов/год
			в 2005 г.	2411 новых
Кот-Д’ивуар	Oga Ass и соавт. [21]	Спеццентр СД	1991–2000 гг.	10 320

Таблица 3. Поздние осложнения сахарного диабета в Африке

Страна	Годы	Средний возраст, годы	Диабетическая нефропатия, %	Диабетическая стопа, %	Ампутации, %	Инсульт, %
Браззавиль	2006–2010	55,9±10,4	20,5	14,9	42,2	47,2
Камерун	–	55,9±10,4	23	13	44	38,9
Танзания	–	55,9±10,4	22,6	15	37,5	45,6

В Мозамбике и в Замбии распространенность СД варьирует от 3,5 до 12 на 100 тыс. человек [32], а заболеваемость в Танзании и Эфиопии – от 1,5 [33] до 2,1 на 100 тыс. человек в год [34].

Сахарный диабет и сердечно-сосудистые факторы риска

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) у 1297 пациентов с СД, госпитализированных с 1993 по 1996 г., составила 11,71% [17].

В 2003 г. АГ диагностирована у 34% больных СД2 и 10,5% больных СД1 [18].

Распространенность АГ у больных СД2 в Конго немного выше, чем в исследованиях Dembele и соавт. [35] в Мали (2000 г.) и Lokrou и соавт. [36] в Кот-д’Ивуаре (1999 г.), где она составляет 29%. В Нигерии Akintewe и соавт. [37] выявили АГ у 31% больных СД2.

Метаболический синдром был выявлен у 39,4% больных с вновь диагностированным СД2 в г. Пуэнт-Нуаре [30].

Осложнения сахарного диабета

Кетоацидоз – одна из главных причин госпитализации взрослых (42%) с вновь выявленным СД2 [24] и детей и подростков (79,3%) со средним возрастом 12,4±4,3 года. Кетоацидоз был начальным эпизодом выявления СД1 у 18,3% пациентов. Смертность была высокой и достигала 18,2% [38].

Распространенность кетоацидоза в Африке все еще высокая и колеблется от 20 до 50%, по данным разных авторов [39, 40]. Смертность при этом также высокая и составляет 25% в Танзании и 33% в Кении [41].

Обращает на себя внимание тот факт, что из всех пациентов с диабетической нефропатией 19,8% находились в терминальной стадии.

Из общего количества ампутированных больных 15% ампутаций выполнены на уровне бедра, что приводит к высокой инвалидизации. Главной причиной смерти данного контингента больных был сепсис. Смертность до ампутации достигала 22,6% [43].

Заключение

Вышеизложенные данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что СД в Республике Конго за последние 30 лет находится в постоянной прогрессии, увеличивается количество редких клинических форм. Рано проявляющиеся острые и хронические осложнения являются основными причинами госпитализации с высокой смертностью из-за поздней диагностики и позднего обращения в лечебные учреждения. Все это требует дальнейшего широкомасштабного скринингового исследования и профилактических мероприятий с привлечением органов здравоохранения африканского континента для предотвращения дальнейших экономических и социальных последствий данного заболевания.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Эленга-Бонго Шарлей Лумад – аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России и ассистент кафедры внутренних болезней медицинского факультета Университета Мариен Нгуаби, Браззавиль, Конго
E-mail: delouma@mail.ru

Абусуев Сагадулла Абдуллатипович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала

Бугова Лариса Абубакировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им Х.М. Бербекова», Нальчик

Монабека Генри Жермен – профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней медицинского факультета Университета Мариен Нгуаби, Браззавиль, Конго

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Report on Diabetes. WHO, 2016 // URL: <http://www.who.int/diabetes/global-report/en/> (Accessed 17 March 2017).
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes. 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015 // URL: <http://www.diabetesatlas.org>
3. Levitt N.S. Diabetes in Africa: epidemiology, management and healthcare challenges // Heart. 2008. Vol. 94, N 11. P. 1376–1382.
4. Kimbally-Kaky G. et al. Enquete sur l’HTA et les autres facteurs de Risque cardiovasculaires a Brazzaville // URL: www.who.int/chp/steps/2004_congo
5. Levisse P., Mughnetsyan V., Kessy G.-S. Etude epidemiologique lors d’une campagne de depistage du diabete, de l’hypertension et de l’obesite androide a Brazzaville // Medecine des Maladies Metaboliques. 2009. Vol. 3, N 4. P. 438–441.

6. Mbanya J.C., Ngogang J., Salah J.N. et al. Prevalence of NIDDM and impaired glucose tolerance in a rural and urban population in Cameroon // *Diabetologia*. 1997. Vol. 40. P. 824–829.
7. Mbanya M., Ayesha A.M., Sobngwi E. et al. Diabetes in sub-Saharan Africa // *Lancet*. 2010. Vol. 375. P. 2254–2266.
8. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20. P. 1183–1197.
9. Sobngwi E. et al. Physical activity and its relationship with obesity, hypertension and diabetes in urban and rural Cameroon // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002. Vol. 26, N 7. P. 1009–1016.
10. MOH: Cameroon Burden of Diabetes Project (Cambod): Baseline Survey Report. Cameroon: Ministry of Health, 2004.
11. Amoah A.G., Owusu S.K., Adjei S. Diabetes in Ghana: a community based prevalence study in Greater Accra // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2002. Vol. 56, N 3. P. 197–205.
12. Balde N.M. et al. Diabetes and impaired fasting glucose in rural and urban populations in Futa Jallon (Guinea): prevalence and associated risk factors // *Diabetes Metab.* 2007. Vol. 33, N 2. P. 114–120.
13. Christensen D.L., et al. Prevalence of glucose intolerance and associated risk factors in rural and urban populations of different ethnic groups in Kenya // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2009. Vol. 84, N 3. P. 303–310.
14. Nyenwe E.A. et al. Type 2 diabetes in adult Nigerians: a study of its prevalence and risk factors in Port Harcourt, Nigeria // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2003. Vol. 62, N 3. P. 177–185.
15. Mbandinga-Mupangu N.N. Quelques aspects epidemiologiques du diabete en milieu hospitalier congolais: A propos de 1108 cas suivis de janvier 1973 a decembre 1980 // *Afr. Med.* 1984. Vol. 23, N 216. P. 13–15.
16. Mbandinga-Mupangu N.N. Les facteurs de decompensation du diabete sucre au Congo:(A propos d'une analyse de 200 dossiers de malades) // *Medecine d'Afrique Noire*. 1991. Vol. 38, N 11. P. 764–766.
17. Monabeka H.G., Bouenizabila E., Mbandinga-Mupangu N., Nsakala-Kibangu N. et al. Hypertension arterielle et diabete sucre A propos de 152 diabetiques hypertendus // *Medecine d'Afrique Noire*. 1998. Vol. 45, N 2: 105–109.
18. Monabeka H.G., Kibeke P., Nsakala-Kibangu N., Nkoua J.L. Le diabete sucre en milieu hospitalier congolais. Etude epidemiologique et clinique a propos de 955 cas // *Ann. Univ. M. Ngouabi*. 2003. Vol. 4, N 1. P. 131–140.
19. Kandjingu K., Bieleli E., Bidingija M., Tshiani K. Etude clinique du Diabete Sucre a Kinshasa // *Med. Afr. Noire*. 1985. Vol. 32. P. 53–61.
20. Gning S.B., Thiam M., Fall F. et al. Le Diabete sucre en Afrique subsaharienne: aspects epidemiologiques, difficultes de prise en charge // *Med. Trop.* 2007. Vol. 67. P. 607–611.
21. Oga Ass, Tebi A., Aka J. et al. Le diabete sucre diagnostique en Cote d'Ivoire : des particularites epidemiologiques // *Med. Trop.* 2006. Vol. 66. P. 241–246.
22. Perret J.L., Bifane E., Ngou Milama E. et al. Typologie des diabetes sures rencontres en medecine interne au Gabon // *Med. Trop.* 1996. Vol. 56. P. 55–58.
23. Alberti K.G. Tropical pancreatic diabetes // Gill G., Mbanya J.C., Alberti K.G. (eds). *Diabetes in Africa*. Cambridge: FSG Communications, 1997.
24. Monabeka H.G., Nsakala-Kibangu N. Coma ceto-acidosique inaugurant le diabete chez l'adulte noir. Cahiers d'etudes et de recherches francophones. *Sante*. 2001; 11 (2): 127–9.
25. Monabeka H.G., Mayanda R.L., Andzouana N. et al. Diabete atypique a tendance cetosique : a propos de 52 cas au CHU de Brazzaville, Congo. *MMM*. 2012; 6 (5): 443–446.
26. Lokrou A., Zakiri M., Abodo J. Le diabete sucre atypique a tendance cetosique : nouvelles observations colligees en Cote-d'Ivoire // *Medecine des maladies Metaboliques*. 2009. Vol. 3, N 4. P. 433–437.
27. Balasubramanyam A., Nalini R., Hampe C.S., Maldonado M. Syndrome of ketosis-prone-diabetes mellitus // *Endocr. Rev.* 2008. Vol. 29. P. 292–302.
28. Umpierrez G.E., Smiley D., Kibatchi A.E. Narrative review : ketosis prone-type 2 diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* 2006. Vol. 114. P. 350–357.
29. Sobngwi E., Choukem S.P., Agbalika F. et al. Ketosis prone type 2 diabetes mellitus and human herpes virus infection in sub-Saharan Africans // *JAMA*. 2008. Vol. 29. P. 2770–2776.
30. Эленга-Бонго Ш.Л., Уметов М.А., Бугова Л.А. Метаболический синдром в Конго: современное состояние проблемы : материалы Межрегиональной науч-образ. конф. кардиологов и терапевтов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. Т. 15. Спецвып. С. 133–134.
31. Monabeka H.G., Moyen G. Aspects epidemiologiques et evolutifs du diabete sucre de l'enfant et adolescent au Congo // *Med. Afr. Noire*. 1999. Vol. 46, N 7. P. 359–361.
32. Beran D., Yudkin J.S., de Courten M. Access to care for patients with insulin-requiring diabetes in developing countries: case studies of Mozambique and Zambia // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28, N 9. P. 2136–2140.
33. Swai A.B., Lutale J.L., McLarty D.G. Prospective study of incidence of juvenile diabetes mellitus over 10 years in Dar es Salaam, Tanzania // *BMJ*. 1993. Vol. 306, N 6892. P. 1570–1572.
34. Alemu S. et al. Insulin-requiring diabetes in rural Ethiopia: should we reopen the case for malnutrition-related diabetes? // *Diabetologia*. 2009. Vol. 52, N 9. P. 1842–1845.
35. Dembele M., Sidibe A.T., Traore H.A., et al. Association HTA – diabete sucre dans le service de medecine interne de l'Hopital Point G Bamako // *Med. Afr. Noire*. 2000. Vol. 47. P. 276–280.
36. Lokrou A., Koukougnon M. Diabete et HTA en Cote-d'Ivoire // *Rev. Fr. Endocrinol. Clin.* 1997. Vol. 38. P. 99–106.
37. Akintewe T.A., Adetuyibi A. Obesity and hypertension in diabetics Nigerians // *Trop. Geogr. Med.* 1986. Vol. 38. P. 146–149.
38. Monabeka H.G., Mbika-Cardorelle A., Moyen G. Acidocetose chez l'enfant et l'adolescent au Congo. Cahiers d'etudes et de recherches francophones // *Sante*. 2003. Vol. 13, N 3. P. 139–141.
39. Lokrou A., Katche-Adoueny V., Timite-Konan M. Le diabete de l'enfant et de l'adolescent en Cote d'Ivoire // *Rev. Fr. Endocrinol. Clin.* 1995. Vol. 36. P. 551–556.
40. Sarr M., Fall M., Diouf S. et al. Aspects generaux du diabete de l'enfant au service de pediatrie du CHU de Dakar. A propos d'une etude portant sur 58 observations // *Med. Afr. Noire*. 1990. Vol. 40. P. 75–78.
41. Claude Jaffiol. Le diabete sucre en Afrique: un enjeu de sante publique // *Bull. Acad. Natle Med.* 2011. Vol. 195, N 6. P. 1239–1254.
42. Bouenizabila E., Loumingou R., Motoula M. et al. La nephropathie diabetique au CHU de Brazzaville, Congo: aspects epidemiologiques, cliniques, et facteurs de risque // *Medecine des Maladies Metaboliques*. 2015. Vol. 9, N 2. P. 220–226.
43. Monabeka H.G., Nsakala-Kibangu N. Aspects epidemiologiques et cliniques du pied diabetique au CHU de Brazzaville. *Bull Soc Pathol Exot*. 2001. Vol. 94, N 3. P. 246–248.
44. Ndir E.A., Tchakonte B., Mbanya J.C. A study of the prevalence and risk factors of foot problems in a population of diabetic patients in Cameroon // *Int. J. Low Extrem. Wounds*. 2006. Vol. 5, N 2. P. 83–88.

45. Kengne A.P. et al. Admission trends over 8 years for diabetic foot ulceration in a specialized diabetes unit in Cameroon // *Int. J. Low Extrem. Wounds*. 2009. Vol. 8, N 4. P. 180–186.

46. Gulam-Abbas Z. et al. Clinical outcome of diabetes patients hospitalized with foot ulcers, Dar es Salaam, Tanzania // *Diabet. Med.* 2002. Vol. 19, N 7. P. 575–579.

47. Ellenga-Mbolla B.F. et al. Stroke in type 2 diabetes mellitus patients admitted to emergency unit in Central African country (Congo): Preliminary findings // *J. Diabetes Mellitus*. 2013. Vol. 3, N 4. P. 208–213.

48. Ogurtsova K. Studies used to generate the 2015 IDF Diabetes Atlas. 7th ed. Estimates of diabetes and IGT prevalence in adults (20–79). Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, Nov 2015.

REFERENCES

1. Global Report on Diabetes. WHO, 2016. URL: <http://www.who.int/diabetes/global-report/en/> (Accessed 17 March 2017)

2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes. 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. URL: <http://www.diabetesatlas.org>

3. Levitt N.S. Diabetes in Africa: epidemiology, management and healthcare challenges. *Heart* 2008; 94 (11): 1376–82.

4. Kimbally-Kaky G. et al. Enquete sur l'HTA et les autres facteurs de Risque cardiovasculaires a Brazzaville. URL: www.who.int/chp/steps/2004_congo

5. Levisse P., Mughnetsyan V., Kessy G.-S. Etude epidemiologique lors d'une campagne de depistage du diabete, de l'hypertension et de l'obesite androide a Brazzaville. *Medecine des Maladies Metaboliques*. 2009; 3 (4): 438–41.

6. Mbanya J.C., Ngogang J., Salah J.N., et al. Prevalence of NIDDM and impaired glucose tolerance in a rural and urban population in Cameroon. *Diabetologia*. 1997; 40: 824–29.

7. Mbanya M., Ayesha A.M., Sobngwi E., et al. Diabetes in sub-Saharan Africa. *Lancet*. 2010; 375: 2254–66.

8. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1183–97.

9. Sobngwi E., et al. Physical activity and its relationship with obesity, hypertension and diabetes in urban and rural Cameroon. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26 (7): 1009–16.

10. MOH: Cameroon Burden of Diabetes Project (Cambod): Baseline Survey Report. Cameroon: Ministry of Health, 2004.

11. Amoah A.G., Owusu S.K., Adjei S. Diabetes in Ghana: a community based prevalence study in Greater Accra. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002; 56 (3): 197–205.

12. Balde N.M., et al. Diabetes and impaired fasting glucose in rural and urban populations in Futa Jallon (Guinea): prevalence and associated risk factors. *Diabetes Metab*. 2007; 33 (2): 114–20.

13. Christensen D.L., et al. Prevalence of glucose intolerance and associated risk factors in rural and urban populations of different ethnic groups in Kenya. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009; 84 (3): 303–10.

14. Nyenwe E.A., et al. Type 2 diabetes in adult Nigerians: a study of its prevalence and risk factors in Port Harcourt, Nigeria. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003; 62 (3): 177–85.

15. Mbandinga-Mupangu N. Quelques aspects epidemiologiques du diabete en milieu hospitalier congolais: A propos de 1108 cas suivis de janvier 1973 a decembre 1980. *Afr Med*. 1984; 23 (216): 13–5.

16. Mbandinga-Mupangu N.N. Les facteurs de decompensation du diabete sucre au Congo: (A propos d'une analyse de 200 dossiers de malades). *Medecine d'Afrique Noire*. 1991; 38 (11): 764–66.

17. Monabeka H.G., Bouenizabila E., Mbandinga-Mupangu N., Nsakala-Kibangou N., et al. Hypertension arterielle et diabete sucre A propos de 152 diabetiques hypertendus. *Medecine d'Afrique Noire*. 1998; 45 (2): 105–9.

18. Monabeka H.G., Kibeké P., Nsakala-Kibangou N., Nkoua J.L. Le diabete sucre en milieu hospitalier congolais. Etude epidemiologique et clinique a propos de 955 cas. *Ann Univ M Nguabi*. 2003; 4 (1): 131–40.

19. Kandjingu K., Bieleli E., Bidingija M., Tshiani K. Etude clinique du Diabete Sucre a Kinshasa. *Med Afr Noire*. 1985; 32: 53–61.

20. Gning S.B., Thiam M., Fall F., et al. Le Diabete sucre en Afrique subsaharienne: aspects epidemiologiques, difficultes de prise en charge. *Med Trop*. 2007; 67: 607–11.

21. Oga Ass, Tebi A., Aka J., et al. Le diabete sucre diagnostique en Cote d'Ivoire : des particularites epidemiologiques. *Med Trop*. 2006; 66: 241–6.

22. Perret J.L., Bifane E., Ngou Milama E., et al. Typologie des diabetes sucrés rencontrés en medecine interne au Gabon. *Med Trop*. 1996; 56: 55–8.

23. Alberti K.G. Tropical pancreatic diabetes. In: Gill G., Mbanya J.C., Alberti K.G. (eds). *Diabetes in Africa*. Cambridge: FSG Communications, 1997.

24. Monabeka H.G., Nsakala-Kibangou N. Coma ceto-acidosique inaugurant le diabete chez l'adulte noir. *Cahiers d'études et de recherches francophones. Sante*. 2001; 11 (2): 127–9.

25. Monabeka H.G., Mayanda R.L., Andzouana N., et al. Diabete atypique a tendance cetosique: a propos de 52 cas au CHU de Brazzaville, Congo. *MMM*. 2012; 6 (5): 443–6.

26. Lokrou A., Zakiri M., Abodo J. Le diabete sucre atypique a tendance cetosique: nouvelles observations colligees en Cote-d'Ivoire. *Medecine des maladies Metaboliques*. 2009; 3 (4): 433–7.

27. Balasubramanyam A., Nalini R., Hampe C.S., Maldonado M. Syndrome of ketosis-prone-diabetes mellitus. *Endocr Rev*. 2008; 29: 292–302.

28. Umpierrez G.E., Smiley D., Kibatchi A.E. Narrative review : ketosis prone-type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 350–57.

29. Sobngwi E., Choukem S.P., Agbalika F., et al. Ketosis prone type 2 diabetes mellitus and human herpes virus infection in sub-Saharan Africans. *JAMA*. 2008; 299: 2770–76.

30. Elenga-Bongo Sh.L., Umetov M.A., Bugova L.A. Metabolic syndrome in Congo: status update on the problem: materials of the Interregional Scientific and Educational Conference of Cardiologists and Therapists. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*: 2015; 15 (Spec Is): 133–4. (in Russian)

31. Monabeka H.G., Moyen G. Aspects epidemiologiques et evolutifs du diabete sucre de l'enfant et adolescent au Congo. *Med Afr Noire*. 1999; 46 (7): 359–61.

32. Beran D., Yudkin J.S., de Courten M. Access to care for patients with insulin-requiring diabetes in developing countries: case studies of Mozambique and Zambia. *Diabetes Care*. 2005; 28 (9): 2136–40.

33. Swai A.B., Lutale J.L., McLarty D.G. Prospective study of incidence of juvenile diabetes mellitus over 10 years in Dar es Salaam, Tanzania. *BMJ*. 1993; 306 (6892): 1570–2.

34. Alemu S., et al. Insulin-requiring diabetes in rural Ethiopia: should we reopen the case for malnutrition-related diabetes? *Diabetologia*. 2009; 52 (9): 1842–5.

35. Dembele M., Sidibe A.T., Traore H.A., et al. Association HTA – diabete sucre dans le service de medecine interne de l’Hopital Point G Bamako. *Med Afr Noire*. 2000; 47: 276–80.
36. Lokrou A., Koukougnon M. Diabete et HTA en Cote-d’Ivoire. *Rev Fr Endocrinol Clin*. 1997; 38: 99–106
37. Akintewe T.A., Adetuyibi A. Obesity and hypertension in diabetics nigerians. *Trop Geogr Med*. 1986; 38: 146–9.
38. Monabeka H.G., Mbika-Cardorelle A., Moyen G. Acidocetose chez l’enfant et l’adolescent au Congo. *Cahiers d’etudes et de recherches francophones. Sante*. 2003; 13 (3): 139–41.
39. Lokrou A., Katche-Adoueny V., Timite-Konan M. Le diabete de l’enfant et de l’adolescent en Cote d’Ivoire. *Rev Fr Endocrinol Clin*. 1995; 36: 551–6.
40. Sarr M., Fall M., Diouf S., et al. Aspects generaux du diabete de l’enfant au service de pediatrie du CHU de Dakar. A propos d’une etude portant sur 58 observations. *Med Afr Noire*. 1990; 40: 75–8.
41. Claude Jaffiol. Le diabete sucre en Afrique: un enjeu de sante publique. *Bull Acad Natle Med*. 2011; 195 (6): 1239–54.
42. Bouenizabila E., Loumingou R., Motoula M., et al. La nephropathie diabetique au CHU de Brazzaville, Congo: aspects epidemiologiques, cliniques, et facteurs de risque. *Medecine des Maladies Metaboliques*. 2015; 9 (2): 220–6.
43. Monabeka H.G., Nsakala-Kibangou N. Aspects epidemiologiques et cliniques du pied diabetique au CHU de Brazzaville. *Bull Soc Pathol Exot*. 2001; 94 (3): 246–8.
44. Ndip E.A., Tchakonte B., Mbanya J.C. A study of the prevalence and risk factors of foot problems in a population of diabetic patients in cameroon. *Int J Low Extrem Wounds*. 2006; 5 (2): 83–8.
45. Kengne A.P., et al. Admission trends over 8 years for diabetic foot ulceration in a specialized diabetes unit in cameroon. *Int J Low Extrem Wounds*. 2009; 8 (4): 180–6.
46. Gulam-Abbas Z., et al. Clinical outcome of diabetes patients hospitalized with foot ulcers, Dar es Salaam, Tanzania. *Diabet Med*. 2002; 19 (7): 575–9.
47. Ellenga-Mbolla B.F., et al. Stroke in type 2 diabetes mellitus patients admitted to emergency unit in Central African country (Congo): Preliminary findings. *J Diabetes Mellitus*. 2013; 3 (4): 208–13.
48. Ogurtsova K. Studies used to generate the 2015 IDF Diabetes Atlas. 7th ed. Estimates of diabetes and IGT prevalence in adults (20–79). Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, Nov 2015.



Высокоинтенсивные интервальные аэробные тренировки повышают аэробное соответствие физиологическим потребностям в кислороде и способствуют снижению уровня HbA_{1c} у лиц с сахарным диабетом типа 2

Стоа Э.М.¹,
Мелинг С.⁴,
Нихус Л.-К.¹,
Стромстад Г.¹,
Мангеруд К.М.¹,
Хелгеруд Ж.¹⁻³,
Братланд-Санда С.¹,
Сторен О.¹

¹ Факультет физической культуры, физического воспитания и исследований занятий на свежем воздухе Норвежского Юго-Восточного университетского колледжа, Бо, Порсгрунн, Норвегия

² Отделение исследований кровообращения и медицинской визуализации, медицинский факультет Норвежского научно-технологического университета, Трондхайм, Норвегия

³ Медицинский реабилитационный центр, Хокксунд, Норвегия

⁴ Отделение эндокринологии, клиника Ставангерского университета, бывшая больница Телемарк, Ставангер, Норвегия

Цель исследования – установить, каким образом высокоинтенсивные интервальные аэробные тренировки (ВИИАТ) влияют на факторы риска, ассоциированные с развитием сахарного диабета типа 2 (СД2). В ходе данного исследования были изучены эффекты ВИИАТ на максимум усвоения кислорода (VO_{2max}), уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), инсулинорезистентность (ИР), окисление жиров (FatOx), массу тела, процентное содержание жира в организме (%СЖ), лактатный порог, уровень артериального давления (АД) и липидный профиль у лиц с СД2. Результаты сравнивали с эффектом тренировочной программы средней интенсивности (СИТ).

Методы. 38 человек с СД2 выполнили 12-недельную программу тренировок под наблюдением специалистов. ВИИАТ включали 4 подхода ходьбы или бега по 4 мин каждый с частотой сердечных сокращений (ЧСС) на уровне 85–95% от максимальной. Под СИТ подразумевали непрерывную ходьбу с ЧСС 70–75% от максимальной.

Результаты. В группе ВИИАТ наблюдалось увеличение VO_{2max} на 21% (с 25,6 до 30,9 мл×кг⁻¹×мин⁻¹, $p<0,001$) и снижение HbA_{1c} на 0,58% пунктов (с 7,78 до 7,20%, $p<0,001$). Масса тела и индекс массы тела снизились на 1,9% ($p<0,01$). Наблюдалась тенденция к улучшению показателя FatOx при 60% VO_{2max} (14%, $p=0,065$). Данное улучшение показателей было статистически значимым при сравнении с показателями группы СИТ. Как ВИИАТ, так и СИТ способствовали увеличению скорости при лактатном пороге, уменьшению %СЖ, окружности бедра и грудной клетки, а также снижению АД. При этом существенные различия между двумя группами отсутствовали. При совмещении показателей двух групп выявлены корреляции между изменениями VO_{2max} и изменениями уровней HbA_{1c} ($R=-0,52$, $p<0,01$).

Выводы. ВИИАТ представляет собой эффективную стратегию тренировок, направленную на улучшение переносимости аэробных нагрузок и снижение значимости факторов риска, ассоциированных с СД2.

Ключевые слова:

интенсивность тренировок, интервальная тренировка, максимум усвоения кислорода, HbA_{1c}, окисление жиров

High-intensity aerobic interval training improves aerobic fitness and HbA_{1c} among persons diagnosed with type 2 diabetes

Stoa E.M.¹, Meling S.⁴,
Nyhus L.-K.¹, Stromstad G.¹,
Mangerud K.M.¹, Helgerud J.¹⁻³,
Bratland-Sanda S.¹, Storen O.¹

¹ Department of Sports, Physical Education and Outdoor Life Studies, University College of Southeast Norway, Bo, Porsgrunn, Norway
² Department of Circulation and Medical Imaging, Faculty of Medicine, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway
³ Hokksund Medical Rehabilitation Center, Hokksund, Norway
⁴ Department of Endocrinology, Stavanger University Hospital, Former Hospital of Telemark, Stavanger, Norway

Purpose. It remains to be established how high-intensity aerobic interval training (HAIT) affects risk factors associated with type 2 diabetes (T2D). This study investigated effects of HAIT on maximal oxygen uptake (VO_{2max}), glycated Hemoglobin type A_{1c} (HbA_{1c}), insulin resistance (IR), fat oxidation (FatOx), body weight (BW), percent body fat (%BF), lactate threshold (LT), blood pressure (BP), and blood lipid profile (BLP) among persons with T2D. Results were compared to the effects after a moderate-intensity training (MIT) program.

Methods. Thirty-eight individuals with T2D completed 12 weeks of supervised training. HAIT consisted of 4×4 min of walking or running uphill at 85–95% of maximal heart rate, and MIT consisted of continuous walking at 70–75% of maximal heart rate.

Results. A 21% increase in VO_{2max} (from 25.6 to 30.9 ml×kg⁻¹×min⁻¹, *p*<0.001), and a reduction in HbA_{1c} by -0.58% points (from 7.78 to 7.20%, *p*<0.001) was found in HAIT. BW and body mass index (BMI) was reduced by 1.9% (*p*<0.01). There was a tendency towards an improved FatOx at 60% VO_{2max} (14%, *p*=0.065). These improvements were significant different from MIT. Both HAIT and MIT increased velocity at LT, and reduced %BF, waist circumference, hip circumference, and BP, with no significant differences between the two groups. Correlations were found between change in VO_{2max} and change in HbA_{1c} when the two intervention groups were combined (*R*=-0.52, *p*<0.01).

Conclusion. HAIT is an effective exercise strategy to improve aerobic fitness and reduce risk factors associated with T2D.

Keywords:

exercise intensity, interval training, maximal oxygen uptake, HbA_{1c}, fat oxidation

Eur J Appl Physiol. 2017. 117: 455–67.

doi: 10.1007/s00421-017-3540-1

Сокращения

АД – артериальное давление	ЧСС _{max} – максимальная частота сердечных сокращений
ВИИАТ – высокоинтенсивная интервальная аэробная тренировка	ЧСС _{пик} – пиковая частота сердечных сокращений
ГИ – гликемический индекс	FatOx – окисление жиров
ИБС – ишемическая болезнь сердца	HbA _{1c} – гликированный гемоглобин
ИМТ – индекс массы тела	НОМА-IR – гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину
ИР – инсулинорезистентность	[La ⁻]b – концентрация лактата в крови
КВ – коэффициент вариации	POx – окисление белков
КРВ – кардиореспираторная выносливость	RER – дыхательный коэффициент
ЛПК – липидный профиль крови	TEI – суммарный объем потребляемой энергии
СД2 – сахарный диабет типа 2	VCO ₂ – объем диоксида углерода
%СЖ – процентное содержание жира	VO ₂ – объем потребляемого кислорода
СИТ – среднеинтенсивная непрерывная тренировка	VO _{2max} – максимум усвоения кислорода
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание	

Диабет типа 2 (СД2) является признанным фактором риска ранней смертности. Это заболевание коррелирует с развитием многих тяжелых осложнений, таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), нейропатия, ретинопатия и поражение почек (Американская диабетическая ассоциация, 2016 г.). Физические упражнения – один из краеугольных камней как лечения, так и профилактики СД2 (Carroll and Dudfield, 2004; Colberg и соавт., 2010). Снижение кардиореспираторной выносливости (КРВ), проявляющееся снижением максимума усвоения кислорода (VO_{2max}), связано с повышенным риском развития ИБС, ожирения и ухудшением гликемического контроля (McMurray и соавт., 1998; Bertoli и соавт., 2003; Solomon и соавт., 2015). У лиц с СД2 по сравнению со здоровыми людьми сходного возраста отмечается снижение показателей переносимости аэробных физических нагрузок (Regensteiner и соавт., 1995; Kunitomi и соавт., 2000). Хорошо известно, что аэробные упражнения служат средством повышения аэробной выносливости у лиц с СД2 (Boule и соавт., 2003), таким образом, увеличение VO_{2max} может стать благоприятным фактором, обеспечивающим снижение значимости факторов риска, ассоциированных с СД2.

Традиционно аэробные упражнения используются и рекомендуются в качестве эффективного и осуществимого способа тренировок, способствующих профилактике развития и лечению СД2 (Pedersen and Saltin, 2006; Colberg и соавт., 2010). Американская диабетологическая ассоциация (2016) рекомендует 150 мин в неделю посвящать аэробным нагрузкам умеренной интенсивности (50–70% ЧСС_{max}) как минимум 3 дня в неделю, избегая пропусков между занятиями длительностью более 2 дней. При рассмотрении режимов тренировок под тренировкой средней интенсивности (СИТ) обычно подразумевается интенсивность от 70 до 85% от максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС_{max}) (Тюппа и соавт., 2008), тогда как высокоинтенсивные интервальные аэробные тренировки (ВИИАТ) чаще всего подразумевают интенсивность от 85 до 95% ЧСС_{max} (Helgerud и соавт., 2007). В более ранних исследованиях было показано, что ВИИАТ сопровождаются более выраженным увеличением VO_{2max} , нежели аэробные упражнения меньшей интенсивности у здоровых молодых людей (Helgerud и соавт., 2007), пациентов с сердечной недостаточностью (Wisloff и соавт., 2007), лиц с метаболическим синдромом (Тюппа и соавт., 2008) и пациентов с СД2 (Hollekim-Strand и соавт., 2014). Увеличение VO_{2max} после ВИИАТ составляет, как правило, 0,3–0,7% на сеанс тренировки в период занятий длительностью 8–12 нед (Rognmo и соавт., 2004; Osteras и соавт., 2005; Helgerud и соавт., 2007; Hollekim-Strand и соавт., 2014; Wang и соавт., 2014; Storen и соавт., 2016). Несмотря на то что ВИИАТ способствует выраженному улучшению показателя VO_{2max} (Rognmo и соавт., 2004; Helgerud и соавт., 2011; Wisloff и соавт., 2007; Storen и соавт., 2016), процесс физиологической адаптации после ВИИАТ у пациентов с СД2 изучался в единичных исследованиях (Hollekim-Strand и соавт., 2014).

В течение последнего десятилетия отмечается повышенное внимание к тому, каким образом различные режимы тренировок влияют на физиологическую адаптацию,

в частности, показатели VO_{2max} , окисление жиров (FatOx), артериальное давление (АД), липидный профиль крови (ЛПК), антропометрические данные и уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) (DiPietro и соавт., 2006; Kodama и соавт., 2007; Hansen и соавт., 2009; Segerstrom и соавт., 2010; Hollekim-Strand и соавт., 2014; Revdal и соавт., 2016). В большинстве изученных авторами исследований были рассмотрены эффекты упражнений средней интенсивности. В нескольких исследованиях также были выявлены положительные эффекты в отношении одного или нескольких из числа перечисленных факторов риска, ассоциированных с СД2, после интервальных низкообъемных спринтов, характеризующихся преимущественно анаэробной нагрузкой (Gibala и соавт., 2012; Hawley and Gibala, 2012; Terada и соавт., 2013; Revdal и соавт., 2016). Значение интенсивности физических упражнений до сих пор остается предметом дискуссий, а опубликованные данные подтверждают отсутствие однозначного мнения о том, играют ли интенсивность и/или количество упражнений наиболее важную роль в улучшении гликемического контроля и других параметров, относящихся к СД2 (Boule и соавт., 2003; van Dijk and van Loon, 2015).

Цель данного исследования – изучение вопроса о том, являются ли ВИИАТ более эффективной тренировочной стратегией, нежели СИТ, в отношении уменьшения выраженности основных факторов риска у лиц с СД2.

Материал и методы

38 добровольцев (23 женщины, 15 мужчин) с избыточной массой тела, ведущих сидячий образ жизни, с установленным диагнозом СД2 выполняли программу физических упражнений в течение 12 нед. Средние значения VO_{2max} у мужчин и у женщин составляли соответственно $27,7 \pm 7,3$ и $24,4 \pm 4,2$ мл \times кг⁻¹ \times мин⁻¹. Показатели участников обеих тренировочных групп представлены в табл. 1.

Для участия в исследовании были отобраны лица с диагнозом СД2 в возрасте от 20 до 70 лет, не имеющие медицинских противопоказаний для проведения тестирования и тренировок. *Критерии исключения:* наличие медицинских противопоказаний к проведению физического тестирования и тренировок (в соответствии с руководством ACSM), недомогание как минимум в течение 2 нед подряд в течение последнего месяца перед проведением обследования, заболевание, длившееся неделю перед проведением физического тестирования, болезни или травмы, жалобы на которые длились более 1 нед на протяжении 12-недельного периода вмешательства, изменения диетических привычек, выполнение менее 75% от программы тренировок на протяжении всего периода исследования. Данные, относящиеся к уровню HbA_{1c}, исключали, если участникам требовалось внести изменения в проводимую медикаментозную терапию на протяжении периода исследования. Изменения состава сахароснижающей терапии на протяжении периода исследования были зарегистрированы у 3 участников группы СИТ и 3 участников группы ВИИАТ. Одному пациенту в каждой группе снизили дозу инсулина, также одному из каждой группы снизили дозу бигуанида в середине пери-

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	СИТ (n=19)	ВИИАТ (n=19)	p
Длительность заболевания, годы	6±5	9±7	0,073
Возраст, годы	59±10	59±11	0,745
Рост, см	170±6	172±6	0,146
Масса тела, кг	89,1±15,6	95,0±15,3	0,250
ИМТ, кг/м ²	31,1±4,5	32,0±4,7	0,564
СЖ, %	33,2±7,6	33,1±7,6	0,962
VO _{2max} , мл×кг ⁻¹ ×мин ⁻¹	25,8±5,5	25,6±6,2	0,934
VO _{2max} , л×мин ⁻¹	2,29±0,61	2,39±0,55	0,571
HbA _{1c} , %	6,84±0,88	7,78±1,39	0,020*
НОМА2-IR [#]	1,83±0,73	1,76±0,94	0,825
FatOx, г×мин ⁻¹	0,341±0,083	0,368±0,095	0,371
САД, мм рт.ст.	160±20	160±22	0,984
ДАД, мм рт.ст.	86±12	87±9	0,621
Триглицериды, ммоль×л ⁻¹	1,58±0,78	1,66±0,78	0,822
ЛПВП, ммоль×л ⁻¹	1,24±0,38	1,09±0,34	0,611
ЛПНП, ммоль×л ⁻¹	3,05±0,64	2,98±0,72	0,777

Примечание. Приведены средние величины ± стандартные отклонения. СИТ – группа тренировок средней интенсивности; ВИИАТ – группа высокоинтенсивных интервальных аэробных тренировок; СЖ – процентное содержание жира в организме; ИМТ – индекс массы тела; VO_{2max} – максимальное потребление кислорода; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; НОМА2-IR – гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину; FatOx – окисление жиров; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности. * Статистически значимые различия между группами СИТ и ВИИАТ, p<0,05.

ода вмешательства с целью предотвращения гипогликемии. Кроме того, одному участнику из каждой группы приблизительно за 2 нед до начала вмешательства добавили по одному препарату группы бигуанидов в терапевтическую схему. Изменения уровня HbA_{1c} у этих участников были исключены из анализа, как показано в табл. 2. Однако врач и проектная группа исследования не посчитали, что такие изменения лекарственной терапии были достаточно серьезными, чтобы внести потенциальную систематическую ошибку в оценку таких параметров, как VO_{2max}, массу

тела или АД. Изменения уровня сахара в крови у этих шести участников из двух групп были схожи; оказалось, что бигуаниды не оказывали влияния на массу тела участников (Inzucchi и соавт., 2012). Далее анализировали схему адаптации к проводимому вмешательству у 6 пациентов, которым был изменен характер лечения. Данные сравнили с показателями других участников. Никаких отличий выявлено не было. В связи с этим было решено включить в исследование данные этих участников для дальнейшего анализа прочих показателей, кроме HbA_{1c}.

Участников набирали из числа местных жителей путем размещения объявлений в газете, врачебных кабинетах и больницах, местных реабилитационных центрах, а также распространения информационных буклетов в общественных местах. Исследование было нерандомизированным, поскольку 2 различные тренировочные программы начинались в двух разных временных точках с интервалом в 5 мес. Однако до добровольного включения в исследование участники не знали, в какой тренировочный протокол их набирали. Интенсивность тренировок задавали после добровольного включения участников в исследование. Прежде чем участники давали добровольное согласие на участие в исследовании, им предоставляли подробную устную и письменную информацию о цели и возможных рисках вмешательства. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и уровню физической активности (табл. 3).

В исследовании приняли участие 45 добровольцев, в анализ были включены данные 43 (рис. 1). Медицинское обследование участников проводил врач, оно включало снятие электрокардиограммы перед включением в исследование. Все участники воздерживались от физических нагрузок как минимум в течение 24 ч перед забором образцов крови,

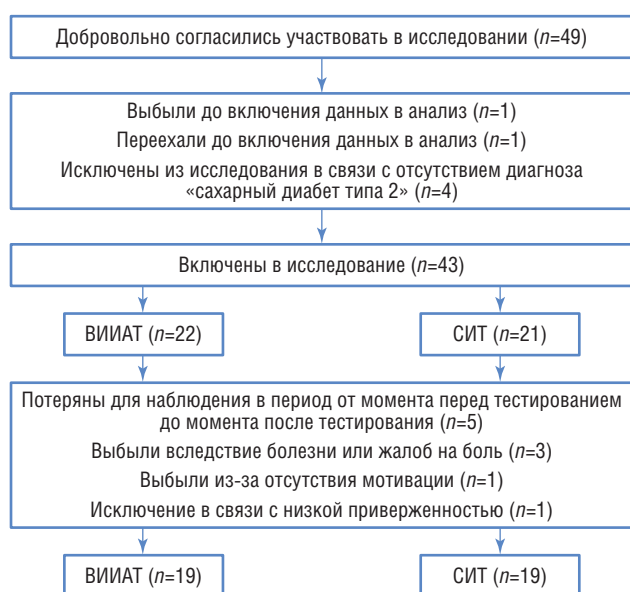


Рис. 1. Схема участия в исследовании
Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Таблица 2. Физиологическая адаптация после 12-недельной тренировочной программы

Показатель	СИТ (n=19)				ВИИАТ (n=19)			
	до	после	Δ	КВ, %	до	после	Δ	КВ, %
<i>Антропометрические показатели</i>								
Масса тела, кг	89,1±15,6	88,6±15,4	-0,5±1,5	1,2	95,0±15,3	93,3±15,1	-1,7±1,8**§	1,4
ИМТ, кг/м ²	31,1±4,5	31,2±4,1	0,1±1,4	3,1	32,0±4,7	31,4±4,7	-0,6**§	1,8
СЖ, %	33,2±7,6	31,4±7,3	-1,8±0,9**	1,9	33,1±7,6	30,4±7,6	-2,7±2,3**	5,2
Окружность талии, см	108±11	106±12	-2±1,6**	1,1	110±11	108±10	-2±3**	1,7
Окружность бедра, см	108±11	107±11	-1±1,8**	1,2	107±9	106±9	-1±2**	1,5
<i>HbA_{1c} и физические испытания</i>								
HbA _{1c} , % [#]	6,84±0,88	6,83±0,84	-0,02±0,30	3,1	7,78±1,39	7,19±1,10	-0,59±0,55**§§	5,2
НОМА-IR [#]	1,83±0,73	1,79±0,77	-0,04±0,50	19,7	1,75±0,94	1,91±1,00	0,16±0,42	55,4
VO _{2max} [*] л×мин ⁻¹	2,29±0,61	2,25±0,58	-0,04±0,16	4,9	2,39±0,55	2,84±0,66	0,45±0,22**§§	5,9
VO _{2max} [*] мл×кг ⁻¹ ×мин ⁻¹	25,8±5,5	25,6±5,4	-0,2±1,7	4,7	25,6±6,2	30,9±7,8	5,3±2,6**§§	6,6
FatOx, г×мин ⁻¹	0,341± 0,083	0,312± 0,087	-0,034± 0,105	22,5	0,368± 0,01	0,420± 0,131	0,053± 0,117 [§]	21,1
RER FatOx, VCO ₂ /VO ₂	0,81±0,04	0,82±0,05	0,01±0,04	3,6	0,80±0,03	0,81±0,05	0,01±0,05	4,2
VO ₂ /FatOx	1,37±0,58	1,27±0,51	-0,10±0,17*	8,8	1,31±0,26	1,61±0,54	0,30±0,38**§§	18,2
Скорость FatOx, км×ч ⁻¹	3,9±1,4	3,9±1,4	-	4,7	3,9±1,2	4,8±1,5	0,9±0,5**§§	7,3
ПЛ, %VO _{2max}	77,5±11,1	80,2±9,3	2,7±8,5	7,6	78,7±10,2	77,6±9,1	-1,1±7,9	7,6
ПЛ при наклоне 3%, км×ч ⁻¹	5,7±0,4	6,1±0,6	0,4±0,4**	4,3	5,5±1,0	6,2±1,2	0,7±0,6**	9,9
<i>Артериальное давление и уровень липидов в крови</i>								
САД, мм рт.ст.	160±20	148±26	-12±21*	9,8	160±22	154±18	-6±17	7,1
ДАД, мм рт.ст.	86±12	78±11	-8±12*	10,3	87±9	81±8	-6±8**	6,9
Триглицериды, ммоль×л ⁻¹	1,58±0,78	1,37±0,81	-0,21±0,40*	19,3	1,68±0,78	1,53±0,81	-0,15±0,50	21,8
Холестерин, ммоль×л ⁻¹	4,73±0,75	4,75±0,82	0,02±0,58	8,7	4,43±0,89	4,29±0,72	-0,14±0,61	9,9
ЛПВП, ммоль×л ⁻¹	1,24±0,38	1,33±0,38	0,09±0,16*	8,6	1,08±0,33	1,11±0,31	0,03±0,14	9,0
ЛПНП, ммоль×л ⁻¹	3,05±0,64	2,98±0,71	-0,07±0,52	12,1	2,95±0,76	2,77±0,60	-0,17±0,47	11,5

Примечание. [#] – в группе СИТ 16 участников, в группе ВИИАТ – 16; уменьшение количества участников связано с изменением схемы лечения в течение периода тренировок; ^{##} – в группе СИТ 16 участников, в группе ВИИАТ – 14; уменьшение количества участников в разделе связано с изменением схемы лечения в течение периода тренировок и отсутствием двух значений концентрации С-пептида в группе ВИИАТ. Значения представляют собой средние ± стандартные отклонения. СИТ – средняя интенсивность тренировок. ВИИАТ – группа, где проводились ВИИАТ; ИМТ – индекс массы тела; СЖ – процентное содержание жира в организме; VO_{2max} – максимальное потребление кислорода; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; FatOx – окисление жиров; RER – дыхательный коэффициент; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; * – p<0,05 – различие по сравнению со значением до тестирования; КВ – коэффициент корреляции; ** – p<0,01 – различие по сравнению со значением до тестирования; § p<0,05 – различие по величине изменений в группе СИТ; §§ – p<0,01 – различие по величине изменений в группе СИТ.

Таблица 3. Тренировки в неделю в минутах до и после 12-недельного вмешательства

Интенсивность тренировок	СИТ		ВИИАТ	
	до (n=19)	во время (n=19)	до (n=19)	во время (n=19)
Легкие	63±50	41±34**	55±80	61±47
Умеренные	48±32	243±62**	54±59	110±39**§§
Интенсивные	3±6	2±3	3±6	29±5**§§
Всего	113±54	286±78**	112±109	200±72**§§

Примечание. Значения выражены в минутах в неделю и представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение. СИТ – группа тренировок средней интенсивности; ВИИАТ – группа высокоинтенсивных интервальных аэробных тренировок; до – среднее количество тренировок в неделю за 1 мес до начала исследования; во время – среднее количество тренировок в неделю в течение запланированных мероприятий; легкие – время тренировок с интенсивностью ниже 70% ЧСС_{max} в неделю в минутах; умеренные – время тренировок с интенсивностью от 70 до 85% ЧСС_{max} в неделю в минутах; интенсивные – время тренировок с интенсивностью выше 85% ЧСС_{max} в неделю в минутах; всего – общее время аэробных тренировок в минутах в неделю; ** – p<0,01, различия по отношению к значениям, полученным до исследования; §§ – p<0,01, различия по отношению к значениям, полученным в группе СИТ.

все они были норвежцами скандинавского происхождения, за исключением 2 участников африканского происхождения (по одному в каждой группе). Медицинские консультации в дни тестирования проводил один и тот же врач. Участники

предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено Региональным комитетом по медицинской исследовательской этике Юго-Восточной Норвегии (2010/3016). Все

процедуры, проводившиеся в исследовании, соответствовали принципам, изложенным в Хельсинкской декларации. Исследование зарегистрировано в регистре клинических исследований ISRCTN.

Протокол тренировок

В группе ВИИАТ проводили высокоинтенсивные аэробные интервальные тренировки 4×4 мин с интенсивностью от 85 до 95% ЧСС_{пик}. В группе СИТ проводили непрерывные умеренные тренировки с интенсивностью 70–75% ЧСС_{пик}. Все тренировки проводились в форме ходьбы или бега на улице под контролем специалиста. Группы ВИИАТ и СИТ тренировались 3 раза в неделю. Протоколы тренировок ВИИАТ и СИТ были сопоставимы по общему объему выполняемой нагрузки; уравнения для расчета %ЧСС_{пик} по отношению к %VO_{2max} основаны на формуле:

$$\% \text{ЧСС}_{\text{пик}} = 0,6463 \times \% \text{VO}_{2\text{max}} + 37,182$$

(Swain и соавт., 1994).

Сопоставимость энергетических затрат в процессе тренировок рассчитывали по средним значениям VO_{2max} участников. Среднее значение VO_{2max} составило 2,34 л/мин. ВИИАТ начиналась с 15-минутной разминки при ~52% VO_{2max} (70% ЧСС_{пик}), с последующими подходами упражнений 4×4 мин при ~82% VO_{2max} (90% ЧСС_{пик}), с 3-минутными периодами восстановления между интервалами при ~52% VO_{2max} и 12-минутным завершающим периодом при ~52% VO_{2max}. Таким образом, получается 36 мин при 52% VO_{2max} и 16 мин при 82% VO_{2max}. Интенсивность 82% VO_{2max} ведет к средним затратам O₂ на уровне около 1,92 л/мин, RER ~0,88 и энергетическим затратам на уровне ~4,89 ккал/л потребления O₂ (McArdle и соавт., 2010). Значение 52% VO_{2max} соответствует среднему потреблению O₂ в объеме 1,22 л-мин, RER ~0,80 и энергетическим затратам ~4,80 ккал/л потребления O₂. Таким образом, уравнение будет иметь вид: $1,92 \text{ л} \times 4,89 \text{ ккал/л} \times 16 \text{ мин} = 150 \text{ ккал}$ и $1,22 \text{ л} \times 4,80 \text{ ккал/л} \times 36 \text{ мин} = 211 \text{ ккал}$. Это соответствует 361 ккал на каждую тренировку ВИИАТ длительностью около 52 мин. Тренировка СИТ предполагала непрерывную работу с интенсивностью ~56% VO_{2max} (73% ЧСС_{пик}, RER ~0,83, 4,84 ккал/л потребления O₂). Для того чтобы энергозатраты были соизмеримы с энергозатратами при ВИИАТ, длительность тренировки рассчитывали как $x \text{ мин} \times 0,56 \times 2,34 \text{ л} \times 4,84 \text{ ккал/л потребления O}_2 = 361 \text{ ккал}$, что соответствует ~57 мин. Группа СИТ занималась около 60 мин. Дополнительно прибавляли несколько минут для того, чтобы постепенно достичь сравнительно устойчивой ЧСС, составляющей примерно 70–75% ЧСС_{пик} и обеспечить соответствие уровня энергозатрат при ВИИАТ на уровне, не превышающем значение в группе СИТ. Протокол тренировки схож с протоколами других исследований (Helgerud и соавт., 2007; Tjønnа и соавт., 2008).

Перед началом тренировки всех участников обучали навыкам использования полярного пульсометра для обеспечения надлежащей интенсивности упражнений. Кроме того, они получали подробные инструкции о том, как реги-

стрировать длительность, среднюю ЧСС и время нахождения в индивидуальных зонах определенной интенсивности выполняемых нагрузок: 85–95 или 70–75% ЧСС_{пик}.

Антропометрические показатели

Рост участников измеряли при помощи настенной измерительной ленты. Массу тела измеряли при помощи электронных весов Tefal Sensitive (Pp 6010, Франция), откалиброванных до начала тестирования. Процентное содержание жира в организме рассчитывали на основании измерения толщины кожной складки в 5 точках (трицепс, грудь, живот, подвздошная область и бедро) с использованием калипера (Saehan Medical Skinfold Caliper, SH5020, Корея). Окружность талии и бедер измеряли при помощи измерительной ленты. Окружность талии измеряли между вершиной подвздошного гребня и нижним краем нижнего ребра. Окружность бедер измеряли в самой широкой точке бедра. Все антропометрические измерения во всех временных точках проводил один и тот же исследователь, что позволило избежать ошибок, связанных с различной методикой измерения. ИМТ рассчитывали в килограммах, деленных на рост, выраженный в метрах в квадрате (кг/м²).

Артериальное давление

Все измерения АД во время медицинских консультаций в дни перед тестированием и после него проводил один и тот же врач. АД измеряли вручную с использованием стетоскопа и манжеты для измерения АД («Welcallyn SK», Германия, и «Tycos 2006z», США). Перед измерением участник должен был находиться в положении сидя в течение 5 мин.

Процедуры физического тестирования

Процедуры тестирования были одинаковыми в каждой временной точке и включали 2 последовательных дня тестирования. В течение 2 дней перед тестированием участникам не разрешали осуществлять физическую деятельность с высоким уровнем нагрузки. Потребление пищи и жидкости в течение 2 дней перед тестированием и в дни тестирования тщательно мониторировали при помощи пищевых весов с точностью 1 г в дополнение к заполнению регистрационных форм учета приема пищи.

В течение 2 ч перед началом тестирования разрешали употреблять только воду. В 1-й день проводилось измерение антропометрических показателей, лактатного порог (ПЛ), уровня экономии трудозатрат (WE) и VO_{2max}. Кроме того, участникам задавали вопросы и выдавали опросники, касающиеся их привычек, связанных с физической активностью (опросник IPAQ), запаса внутренних сил («Субъективная шкала оценки жизненных сил») и уровня депрессии (Опросник депрессии Бека II). На 2-й день измеряли FatOx при 60% VO_{2max}. Все физические тесты проводили с использованием беговой дорожки Woodway PPS 55 (Waukesha, Германия), откалиброванной по углу наклона и скорости. ЧСС регистрировали непрерывно на всем протяжении физического тестирования с использованием Polar rs100 («Polar Kempele», Финляндия).

Первый тест состоял из 3 или 4 субмаксимальных рабочих нагрузок продолжительностью по 5 мин каждая. Ско-

рость во время первого периода разминки соответствовала примерно $\sim 60\% VO_{2max}$. Тестирование проводили при угле наклона 3%. Такой угол наклона устанавливали во всех периодах исследования для поддержания обычной скорости ходьбы. Уровень лактата в крови ($[La^-]b$) измеряли после каждого периода исследования с помощью Lactate Pro Analyzer («Agcra Inc.»). В каждом периоде скорость увеличивали до тех пор, пока участники не достигали интенсивности, превышающей ПЛ, определяемого как значение в период разогрева $[La^-]b + 2,3$ ммоль л⁻¹. Если ПЛ не был достигнут в третьем периоде, выполняли четвертый период тренировки. Ступенчатую оценку VO_{2max} выполняли в начале тестирования при угле наклона 3–4% и скорости 3–6 км/ч в зависимости от индивидуальной физической подготовленности каждого участника. Увеличивали угол наклона на 1% и/или скорость на 0,5 км/ч каждые 30 с в зависимости от индивидуальной кривой VO_2 и субъективной оценки руководителя тестирования. Тест завершали после истощения сил добровольца; до окончания тестирования применяли вербальное поощрение испытуемого. Критериями определения достижения VO_{2max} были сглаживание кривой VO_2 , $RER \geq 1,05$, $ЧСС_{пик} \geq 95\%$ от ожидаемой $ЧСС_{max}$ и концентрация лактата в крови на уровне около 8 ммоль/л. Эти критерии использовались и в более ранних исследованиях (Storen и соавт., 2008; Sunde и соавт., 2010; Helgerud и соавт., 2010). Среднее от двух наибольших значений непрерывно меняющегося VO_2 устанавливали как значение VO_{2max} , а максимальную ЧСС в конце тестирования VO_{2max} регистрировали как пиковую ЧСС ($ЧСС_{пик}$).

Измерение инсулинорезистентности

Для оценки инсулинорезистентности (ИР) использовали гомеостатическую модель оценки резистентности к инсулину (HOMA-IR). ИР рассчитывали с помощью онлайн-калькулятора HOMA-IR Оксфордского университета (<http://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>, доступ 7 июня 2015 г.), на основании результатов измерения уровней С-пептида и глюкозы крови натощак, в соответствии с описанием Wallace и соавт. (2004). HOMA-IR прямо противоположна HOMA %S, где HOMA %S (чувствительность к инсулину) у здоровых взрослых людей соответствует значению 100%. Техническая пригодность и достоверность измерения ИР при помощи HOMA-IR оценивались не один раз; этот показатель характеризуется высоким уровнем корреляции с результатами гликемического клэмп-теста (Matthews и соавт., 1985; Okita и соавт., 2013).

Вычисление FatOx

Испытания на окисляемость жиров проводили примерно в одно и то же время суток (± 3 ч). Тест FatOx представляет собой 10-минутный протокол, в котором значения VO_2 и VCO_2 используются для вычисления дыхательного коэффициента (RER). Показатели измеряли каждые 20 с. FatOx рассчитывали, исходя из средних значений RER между 4-й и 8-й минутами при помощи формулы Fraun (1983): $FatOx (г \times мин^{-1}) = (VO_2 \times 1,67) - (VC O_2 \times 1,67) \times 0,307 \times (POx)$, где $POx (г \times мин^{-1})$ – скорость окисления белков, которая полагается равной $(кДж \times мин^{-1}) \times (0,12 г \times Дж) / 17,74 кДж$. 10-минутная

длительность FatOx-теста согласуется с данными Bordenave и соавт. (2007), которые при использовании непрямой калориметрии для оценки величины FatOx во время тренировки рекомендуют продолжать тренировку более 3 мин, для того чтобы удостовериться в стабильном уровне газообмена.

Тест FatOx проводили при относительной нагрузке $60\% VO_{2max} \times VO_{2max}$; для установления линейной регрессии VO_{2max} и скорости использовали субмаксимальную нагрузку в течение 5 мин (Helgerud и соавт., 2010). Эту линейную регрессию использовали для определения скорости при $60\% VO_{2max}$. Расчет персонализированной скорости, соответствующей $60\% VO_{2max}$ основывается на физиологическом принципе, заключающемся в том, что потребление кислорода линейно связано с интенсивностью выполняемой работы (Storen и соавт., 2008; Sunde и соавт., 2010; Helgerud и соавт., 2010). Sunde и соавт. (2010) доказали, что линейность в этой регрессии в среднем составляла $R^2 = 0,992 \pm 0,005$, ($p < 0,0001$).

Оборудование для эргоспирометрии

Во всех физических испытаниях использовали аппарат Sensor Medics V_{max} Spectra (Sensor Medics 229, «Yorba Linda», Калифорния, США). Параметры газообмена измеряли с интервалом в 20 с. Датчик скорости потока был откалиброван на шприц объемом 3,0 л («Hans Rudolph», Канзас-Сити, Миссури, США). Датчики O_2 и CO_2 калибровались по известным газам (26 и 16% O_2) перед каждым тестированием. По данным производителя, точность определения VO_{2max} при помощи прибора Sensor Medics V_{max} Spectra находится в диапазоне $\pm 3\%$. Однако в ходе выполнения измерений в лаборатории уровень межтестовых колебаний был менее $\pm 1\%$.

Протоколирование режима питания

Участники согласились соблюдать свой обычный режим питания на протяжении всего исследования, однако им рекомендовали повысить количество потребляемых калорий исходя из уровня энергозатрат во время тренировок. Протоколирование режима питания проводилось за 2 дня до начала тестирования, в течение обоих дней тестирования (табл. 4), а также 3 дня подряд в середине 12-дневного исследования, что позволило достичь дополнительного уровня контроля диетических привычек испытуемых. С целью обеспечения точности регистрации данных о режиме питания всю пищу взвешивали на пищевых весах с точностью до 1 г («Wilfa», KW-4, Хаган, Норвегия), после чего заносили данные в пищевые регистрационные формы.

Прием лекарственных препаратов

Врач изучил препараты, принимаемые испытуемыми в обеих группах (табл. 5), и не нашел значимых различий между группами.

Статистический анализ

Экспериментальные данные представлены в виде средних значений \pm стандартное отклонение, кроме того, представлены различия данных (Δ) и коэффициенты вариации

Таблица 4. Регистрация режима питания до и после тестирования

Показатель	СИТ (n=17)				ВИИАТ (n=18)			
	до	после	Δ	КВ (%)	до	после	Δ	КВ, %
TEI, ккал	2166±445	2040±420	-126±254	8,6	1989±390	1925±417	-65±326	11,8
CHO, г	215±71	206±72	-9±49	16,5	195±56	182±56	-14±46	17,2
Fat, г	100±26	92±24	-8±18	13,3	92±26	92±29	0±23	17,7
Prot, г	101±23	91±19 [#]	-10±18	13,3	92±23	93±23	1±21	16,1
% CHO	38,7±6,5	39,9±6,9	1,3±6,1	11	39,0±7,3	37,4±8,5	-1,6±6,9	12,8
% Fat	42,0±7,3	41,8±7,0	-0,2±5,5	9,3	42,1±7,7	43,0±7,6	0,9±7,8	12,8
% Prot	19,4±4,0	18,4±3,4	1,0±3,1	11,6	19,3±3,9	20,0±3,2	0,7±5,0	18,0

Здесь и в табл. 5: ВИИАТ – высокоинтенсивная интервальная аэробная тренировка; СИТ – тренировка средней интенсивности.

Таблица 5. Назначение лекарственных средств

Лекарственные средства	ВИИАТ	СИТ
Бигуаниды (метформин или глюкофаж)	12	9
Производные сульфонилмочевины	6	3
Ингибиторы ДПП-4	2	2
Аналог ГПП-1	2	0
Пиоглитазон	1	0
Инсулин	3	2
Артериальная гипертензия	10	10
Холестерин	9	12

(КВ). Для установления возможных взаимосвязей между исходными значениями и изменениями физиологических параметров между исходным уровнем и состоянием после тестирования использовали двухфакторный корреляционный критерий Пирсона. Парный *t*-критерий Стьюдента применяли для установления различий между исходным уровнем и состоянием после тестирования в каждой интервенционной группе. Для выявления значимых различий по величине изменений между двумя тренировочными группами использовали *t*-критерий Стьюдента для независимых переменных. При тестировании нормальности распределения использовали критерий Шапиро–Уилка и Q–Q-график. Значения HbA_{1c} не имели нормального распределения. В связи с этим при анализе данных, касающихся HbA_{1c}, использовали непараметрические критерии. Знаково-ранговый критерий Вилкоксона использовали для оценки состояния до и после в каждой экспериментальной группе, *U*-критерий Манна–Уитни – для изучения межгрупповых различий в динамике. В связи с наличием значимых отличий между группами по величине уровня пре-HbA_{1c} был проведен вторичный анализ (post-hoc). Во время апостериорного анализа данные по HbA_{1c} были скорректированы с учетом асимметрии (1,7±0,4), что привело к нормализации распределения и исключению из группы ВИИАТ двух крайних выпадающих значений. Далее при помощи *t*-критерия для независимых переменных был изучен вопрос о том, вызваны ли различия значений адаптации HbA_{1c} этими выпадающими значениями. Результаты этого анализа представлены только в разделе «Результаты», но не в таблице основных результатов.

Во всех тестах критерием статистической значимости считалось значение $p < 0,05$. Анализ проводился с использованием статистического пакета для IBM SPSS (версия 22; IBM Corp., Армонк, Нью-Йорк, США).

Результаты

Результаты представлены в табл. 2. В группе ВИИАТ наблюдалось увеличение относительного значения VO_{2max} на 21% (с 25,6 до 30,9 мл×кг⁻¹×мин⁻¹; $p < 0,001$) в мл×кг⁻¹×мин⁻¹ и абсолютного значения VO_{2max} на 19% (с 2,39±0,55 до 2,84±0,66 л×мин⁻¹; $p < 0,001$) соответственно. Изменений VO_{2max} в группе СИТ не отмечено. В обеих группах улучшился показатель скорости на уровне ПЛ (ВИИАТ: с 5,5±1,0 до 6,2±1,2 км×ч⁻¹, $p < 0,001$, СИТ: с 5,7±0,4 до 6,1±0,6 км/ч, $p < 0,001$). ПЛ, выраженный как % VO_{2max} , не изменился ни в одной группе после тестирования по сравнению с состоянием до тестирования; различий между группами также не отмечено.

В группе ВИИАТ было отмечено статистически значимое улучшение показателя HbA_{1c} в сравнении с группой СИТ ($p < 0,01$): снижение HbA_{1c} на 0,58% (с 7,78 до 7,20%, $p < 0,001$) в группе ВИИАТ, без изменений в группе СИТ (рис. 2). При вторичном анализе уровня HbA_{1c} с коррекцией на асимметрию между группами ВИИАТ и МИТ по-прежнему выявлялось статистически значимое отличие в его изменениях ($p < 0,01$): статистически значимое снижение на 0,47% в группе ВИИАТ (с 7,36 до 6,89%; $p < 0,01$) при отсутствии изменений в группе МИТ ($p = 0,804$).

При совмещении данных обеих групп были обнаружены значимые корреляции между изменениями VO_{2max} и изменениями HbA_{1c} ($R = -0,524$, $p < 0,01$, ст.ош.=0,44), (рис. 3).

Внутригрупповых и межгрупповых различий по показателю НОМА-IR не выявлено. В группе ВИИАТ наблюдалась тенденция к улучшению показателя FatOx при 60% VO_{2max} (с 0,368 до 0,420 г×мин⁻¹) ($p = 0,065$). Изменений в группе СИТ не выявлено. Несмотря на то что изменения между состояниями до и после тестирования в каждой из тренировочных групп не были статистически значимыми, *t*-критерий

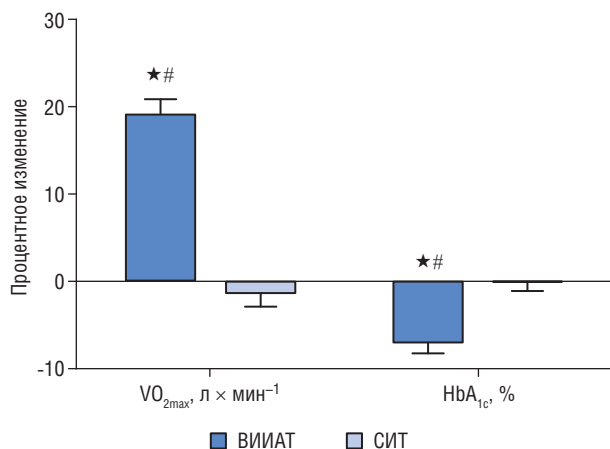


Рис. 2. Изменения VO_{2max} и HbA_{1c} до и после вмешательства

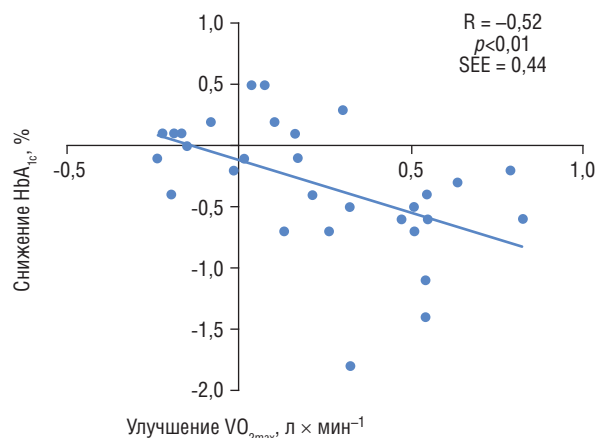


Рис. 3. Корреляции между изменениями VO_{2max} и HbA_{1c} (n=32)

для независимых переменных указывает на статистически значимое различие по величине изменений между группами ВИИАТ и СИТ ($p < 0,05$).

В группе ВИИАТ наблюдалось снижение массы тела (с $95,0 \pm 15,3$ до $93,3 \pm 15,1$ кг; $p < 0,01$), ИМТ (с $32,0 \pm 4,7$ до $31,4 \pm 4,7$ кг; $p < 0,01$), %СЖ (с $33,1 \pm 7,6$ до $30,4 \pm 7,6$ кг; $p < 0,001$), окружности талии (с 110 ± 11 до 108 ± 10 см; $p < 0,01$) и бедер (с 107 ± 9 до 106 ± 9 см; $p < 0,01$). В группе СИТ не отмечено изменения массы тела и ИМТ, однако выявлено уменьшение окружности талии (с 108 ± 11 до 106 ± 12 см; $p < 0,01$), окружности бедер (с 108 ± 11 до 107 ± 11 см; $p < 0,01$) и %СЖ (с $33,2 \pm 7,6$ до $31,4 \pm 7,3$ кг; $p < 0,001$). Статистически значимые различия между группами ВИИАТ и СИТ наблюдались только по величине изменения массы тела и ИМТ ($p < 0,05$), причем в группе ВИИАТ улучшение было наиболее выраженным (-1,7 в сравнении с -0,6 кг соответственно). Изменения АД и ЛПК статистически значимо не различались между группами.

Обсуждение

Главным результатом данного исследования было увеличение VO_{2max} и снижение HbA_{1c} в группе ВИИАТ. Изменения в таких показателях, как МТ, ИМТ и FatOx, в группе ВИИАТ также существенно отличались от соответствующих показателей в группе СИТ.

Максимум потребления кислорода и лактатный порог

Увеличение VO_{2max} после ВИИАТ на 21% (мл×кг⁻¹×мин⁻¹) и 19% (л×мин⁻¹) указывает на увеличение в среднем на 0,7% после одной тренировки; это несколько больше, чем результаты, полученные в других исследованиях в различных популяциях взрослых людей (Rognmo и соавт., 2004; Osteras и соавт., 2005; Hollekim-Strand и соавт., 2014; Wang и соавт., 2014; Storen и соавт., 2016). Согласно полученным данным, важность интенсивности тренировок у пациентов с СД2 при использовании протокола ВИИАТ была изучена лишь в немногочисленных исследованиях. Тем не менее в пилотном исследовании Hollekim-Strand и соавт. (2014)

после выполнения 12-недельной программы упражнений по аналогичному тренировочному протоколу было выявлено увеличение абсолютного и относительного VO_{2max} на 13 и 11% в мл×кг⁻¹×мин⁻¹ и л×мин⁻¹ соответственно. Возможно, более выраженное улучшение, наблюдавшееся в настоящем исследовании, обусловлено меньшими исходными значениями этих показателей. Hansen и соавт. (2009) также изучили клинические преимущества непрерывной тренировки с низкой-средней (50% VO_{пик}) или со средней-высокой (75% VO_{пик}) интенсивностью у пациентов с СД2. После 8-недельного выполнения упражнений было отмечено улучшение VO_{2max} на 8% (50% VO_{пик}) и на 16% (75% VO_{пик}) (Hansen и соавт., 2009). Интенсивность нагрузки 50 и 75% VO_{пик} соответствует 69 и 85% ЧСС_{max} соответственно (Swain и соавт., 1994). Это несколько ниже, чем при двух уровнях интенсивности нагрузки, заданных в настоящем исследовании, что, возможно, объясняет различия результатов.

Меньший исходный уровень VO_{2max} может оказывать влияние на результат тренировки, поскольку у лиц с меньшим значением КРВ выше потенциал улучшения физической выносливости (Storen и соавт., 2016). Предполагалось, что наблюдаемые у пациентов с СД2 меньшие исходные значения VO_{2max} могут быть обусловлены более высоким уровнем глюкозы в крови, меньшей плотностью капилляров, снижением кислородной емкости крови, ее повышенной вязкостью и наличием сосудистых и нейропатических осложнений, обычно наблюдаемых при СД2 (Reusch и соавт., 2013). Положительные эффекты ВИИАТ в отношении улучшения VO_{2max} отмеченные в представленном исследовании, также были выявлены и в других исследованиях, в которых приняли участие, к примеру, молодые здоровые люди (Helgerud и соавт., 2007), пожилые здоровые люди, ведущие сидячий образ жизни (Osteras и соавт., 2005), а также другие популяции пациентов (Rognmo и соавт., 2004; Wisloff и соавт., 2007; Helgerud и соавт., 2011). Совпадение результатов свидетельствует о мощном потенциале ВИИАТ в качестве эффективной стратегии улучшения состояния сердечно-сосудистой системы во всех возраст-

ных группах (Storen и соавт., 2016), с потенциальной возможностью противодействовать метаболическим нарушениям, сопровождающим СД2 (Fletcher и соавт., 2002; Hawley, Zierath, 2008).

Отсутствие улучшения со стороны такого показателя, как VO_{2max} при использовании СИТ в представленном исследовании было несколько неожиданным. Предполагается, что СИТ должны увеличивать VO_{2max} хотя и не в такой степени, как ВИИАТ. Эффективность СИТ в плане увеличения VO_{2max} у лиц, страдающих СД2, пока окончательно не установлена. Hollekim-Strand и соавт. (2014) не выявили изменений VO_{2max} после тренировок средней интенсивности, тогда как другие авторы отмечали их положительные эффекты (Hansen и соавт., 2009; Giannopoulou и соавт., 2005). Следует отметить, что исходные значения VO_{2max} как в исследовании Hansen и соавт. (2009), так и в исследовании Giannopoulou и соавт. (2005) были ниже, чем в настоящем. В исследовании Hollekim-Strand и соавт. (2014) увеличивалось только относительное значение VO_{2max} выраженное в виде $мл \times кг^{-1} \times мин^{-1}$, но не в $л \times мин^{-1}$, что подтверждает эффективность тренировок в отношении снижения МТ.

Скорость при ПЛ в обеих группах возростала, хотя существенной разницы между группами выявлено не было. Отсутствие изменений ПЛ, выраженного в процентах VO_{2max} в обеих группах подтверждает данные других исследований среди лиц с лучшей физической подготовкой, не выявивших или выявивших лишь незначительные эффекты аэробных упражнений в отношении данного показателя (Helgerud и соавт., 2007; Storen и соавт., 2014).

НbA_{1c}

Снижение уровня НbA_{1c} на 0,58% в группе ВИИАТ (с $7,78 \pm 1,39$ до $7,19 \pm 1,10\%$) соответствует 8% положительной динамике. Это влечет за собой существенное снижение риска ССЗ: в предшествующих исследованиях было показано, что риск сердечно-сосудистых эпизодов снижается на 15–20% при снижении НbA_{1c} на 1 процентный пункт (Stratton и соавт., 2000; Selvin и соавт., 2004), что указывает на снижение риска приблизительно на 8–10% всего лишь после 12 нед тренировок в случае выполнения ВИИАТ. Несмотря на то что в нескольких исследованиях изучали эффекты ВИИАТ и уровня НbA_{1c} у пациентов с СД2, Hollekim-Strand и соавт. (2014) также обнаружили сходное положительное влияние ВИИАТ на уровень НbA_{1c} после 12-недельного выполнения упражнений. В результате ВИИАТ отмечено снижение уровня НbA_{1c} с $7,0 \pm 1,2$ до $6,6 \pm 0,9\%$. Выявленный в настоящем исследовании более выраженный эффект может быть обусловлен более высоким исходным уровнем НbA_{1c} ($7,78 \pm 1,39$ в сравнении с $7,0 \pm 1,2\%$). Как и в данном исследовании, Hollekim-Strand и соавт. (2014) не выявили никаких изменений показателя НbA_{1c}.

Изменений уровня НbA_{1c} в группе СИТ не наблюдалось. Отсутствие положительной динамики VO_{2max} при СИТ может быть связано с отсутствием изменений уровня НbA_{1c}. В представленном исследовании была отмечена связь между положительной динамикой VO_{2max} и снижением НbA_{1c}

($R=-0,52$, $p<0,01$), т.е. снижение уровня НbA_{1c} приблизительно на 25% было обусловлено увеличением VO_{2max} . Однако учитывая, что стандартная ошибка составляла $0,44 л \times мин^{-1}$, для того чтобы прогнозировать снижение НbA_{1c}, требуется весьма существенно увеличить VO_{2max} . Возможно и то, что причинно-следственная связь между положительной динамикой VO_{2max} и снижением уровня НbA_{1c} отсутствует. Однако результаты настоящего исследования согласуются с данными метаанализа, проведенного Boule и соавт. (2003), из которых можно было сделать вывод о том, что интенсивность тренировки является лучшим предиктором взвешенной разности средних значений НbA_{1c}, нежели длительность упражнений.

Как и в аспекте настоящего исследования, касающегося СИТ, Hollekim-Strand и соавт. (2014) не обнаружили у пациентов с СД2 изменений ни VO_{2max} ни НbA_{1c} после тренировки средней интенсивности. Меньшее исходное значение НbA_{1c} при СИТ в сравнении с ВИИАТ, отмеченное в данном исследовании, также является одним из возможных объяснений результатов, относящихся к НbA_{1c}. Можно было ожидать, что более высокие исходные значения НbA_{1c} могут обусловить более выраженное снижение НbA_{1c} (Krook и соавт., 2003). Напротив, Revdal и соавт. (2016) изучили физиологическую адаптацию, сравнив высокоинтенсивную тренировку с короткими интервалами (ВИКИТ; 27 мин на один подход; 10 мин при 90% ЧСС_{max}) и крайне малообъемные интервальные спринты (ИС; 10 мин на подход; 2×20 с при максимально достижимой интенсивности). Ни в одной группе не отмечено значимых изменений НbA_{1c}, несмотря на значимые различия по исходному уровню НbA_{1c} (исходные значения в группах ВИКИТ и ИС составляли соответственно $6,53 \pm 0,96$ и $7,87 \pm 1,21$) и по величине положительной динамики КРВ (ВИКИТ – 10%; ИС – 4,3%). В исследовании Hollekim-Strand и соавт. (2014) исходный уровень НbA_{1c} также был ниже 7,0%. В отличие от группы СИТ настоящего исследования, Hansen и соавт. (2009) отметили положительную динамику изменения уровня НbA_{1c} у пациентов с СД2 после тренировок низкой–средней интенсивности (69% ЧСС_{max}) и средней–высокой интенсивности (85% ЧСС_{max}) при непрерывном выполнении упражнений. После 8-недельного выполнения упражнений уровень НbA_{1c} снизился на 0,1 процентного пункта (с $7,4 \pm 0,3$ до $7,3 \pm 0,3\%$) в группе с низкой интенсивностью тренировок и на 0,2 процентного пункта (с $7,1 \pm 0,2$ до $6,9 \pm 0,2$) в группе с высокой интенсивностью тренировок. В отличие от группы СИТ в настоящем исследовании, 69% ЧСС_{max} в исследовании Hansen и соавт. (2009) способствовала положительной динамике VO_{2max} . Возможно, эффекты тренировки, сопровождающие положительную динамику VO_{2max} повлияли на результаты, относящиеся к НbA_{1c}.

В связи с наличием статистически значимого различия между группами по исходной величине НbA_{1c} в представленном исследовании был проведен вторичный анализ (post-hoc) после коррекции данных по НbA_{1c} с учетом асимметрии ($1,7 \pm 0,4\%$). Эта коррекция привела к нормализации распределения и исключению из группы ВИИАТ двух крайних выпадающих значений. После проведения коррекции на асимметрию значимых различий между группами ВИИАТ и СИТ по

исходным значениям HbA_{1c} выявлено не было. В ходе проведения вторичного анализа по-прежнему выявлялось статистически значимое различие по величине положительной динамики показателя между группами ВИИАТ и СИТ ($p < 0,01$): статистически значимое снижение на 0,47% в группе ВИИАТ (с 7,36 до 6,89%; $p < 0,01$) при отсутствии изменений в группе МИТ ($p = 0,804$). Скорректированное снижение на 0,47% в группе ВИИАТ схоже с величиной, опубликованной в исследовании Hollekim-Strand и соавт. (2014).

В ходе проведения Национального опроса по изучению здоровья и питания было показано, что всего 37% человек с диагнозом СД2 достигли целевого уровня HbA_{1c} $< 7\%$ (Saydah и соавт., 2004). В недавно проведенном норвежском исследовании (Mouland, 2014) было показано, что 55% испытуемых достигли целевого уровня HbA_{1c} $< 7\%$. Снижение уровня HbA_{1c} на 0,58% пункта в группе ВИИАТ после выполнения упражнений всего в течение 12 нед, отмеченное в представленном исследовании, весьма схоже с эффектами, выявленными после долгосрочного (> 12 нед) применения исключительно лекарственных препаратов (сахароснижающих или инсулина) (0,6–0,8 процентного пункта) (UKPDS 1998). Это указывает на то, что ВИИАТ могут оказаться эффективным вспомогательным методом или даже заменой лекарственной терапии для снижения значимости факторов риска СД2 и подчеркивает потенциал ВИИАТ в качестве средства, снижающего объем применения лекарственных препаратов.

Окисление жиров

В представленном исследовании наблюдалась тенденция к улучшению показателя FatOx на фоне ВИИАТ ($p = 0,065$). Возможно, увеличение продолжительности тренировочного сеанса могло быть связано с такого рода выраженным улучшением. Несмотря на то что изменения между состояниями до и после тестирования в каждой тренировочной группе не были статистически значимыми, t -критерий для независимых переменных указывает на значимое различие по величине изменений между группами ВИИАТ и СИТ ($p < 0,05$). Энергетический статус и состав питания могут оказывать выраженное влияние на метаболизм, дополняя эффекты тренировок (Stoa и соавт., 2016). В связи с этим для обеспечения внутренней валидности исследования делается акцент на строгий контроль энергетического статуса и состава питания. Несмотря на то что снижение МТ после 12-недельного выполнения программы тренировок наблюдалось в обеих группах, оно было минимальным ($-1,7$ и $-0,6$ кг в группах ВИИАТ и СИТ соответственно); состав питания от момента перед тестированием до момента после тестирования не менялся. Таким образом, результаты представленного исследования, вероятнее всего, не искажены особенностями диеты участников. Предполагается, что у пациентов с СД2 интенсивность тренировок вблизи уровня FatMax снижается (Suk и соавт., 2015), поскольку FatOx на фоне интенсивности FatMax примерно в 2 раза выше, чем при другой интенсивности тренировок (Sahlín и соавт., 2008). Несмотря на то что упражнения выполнялись с интенсивностью, близкой к FatMax ($\sim 56\% VO_{2max}$), СИТ, выполнявшиеся в течение

12 нед, не способствовали улучшению показателя FatOx. В целом эффекты в отношении FatOx после физических упражнений находятся под влиянием окислительной способности мышц, связанной с адаптацией плотности митохондрий, состава и активности митохондриальных ферментов и поступлением кислорода к мышцам (Melanson и соавт., 2009). По данным Achten и Jeukendrup (2004), также предполагается, что аэробные упражнения способствуют увеличению уровня экспрессии генов и содержания белка в нескольких транспортерах жирных кислот, что может способствовать усилению захвата и высвобождения жирных кислот в митохондриях. В других исследованиях с использованием тренировочных протоколов стандартной высокой интенсивности, короткой длительности и с большим количеством интервальных спринтов были обнаружены положительные эффекты в отношении этих факторов, что было досконально проанализировано в других исследованиях (Gibala, McGee, 2008; Bird, Hawley, 2012). Несмотря на то что в представленном исследовании измерения, касающиеся митохондрий, не проводили, рассмотренные факторы, вероятно, влияют на адаптацию процессов FatOx.

Антропометрические показатели

Как ВИИАТ, так и СИТ обуславливали положительные изменения в конституции тела. Небольшое снижение МТ ($-1,7$ в сравнении с $-0,6$ кг в группах ВИИАТ и СИТ соответственно), а также слабовыраженные изменения ИМТ, %СЖ, окружности талии и окружности бедер были ожидаемы, поскольку исследуемая программа не предполагала диетических ограничений. Улучшение конституции тела в обеих группах схоже с результатами других тренировочных вмешательств, не сопровождающихся ограничением диеты (Giannopoulou и соавт., 2005; Hollekim-Strand и соавт., 2014), что согласуется с хорошо известными данными о значимости комбинирования тренировок и диеты для достижения эффективной потери жировой массы (Wing, 2002). Несмотря на слабую выраженность изменений состава тела, наблюдаемую в представленном исследовании, все же они весьма важны в долгосрочной перспективе как фактор улучшения контроля уровня глюкозы у пациентов с СД2, поскольку снижение жировой массы ассоциируется с улучшением чувствительности к инсулину (Racette и соавт., 2006), и любое увеличение мышечной массы само по себе ведет к усилению захвата глюкозы из крови, не сопровождаясь изменением исходной способности мышц реагировать на инсулин. Стоит заметить, несмотря на данные участникам рекомендации в отношении увеличения потребления калорий после тренировочных сеансов, что позволило бы компенсировать возросшие энергозатраты, в обеих группах наблюдалось небольшое, не достигавшее статистической значимости снижение потребления калорий на 2–5%. Возможно, это было связано с изменениями аппетита, однако показатели аппетита в данном исследовании не измерялись.

Возможно, имеет место связь между улучшением VO_{2max} , FatOx, HbA_{1c} и композиции тела. Улучшение показателя VO_{2max} могло быть обусловлено возросшей способностью

к утилизации кислорода в работающих мышцах (Helgerud и соавт., 2007). Поскольку увеличение FatOx может зависеть от увеличения поступления кислорода (Nordby и соавт., 2006), положительная динамика изменения VO_{2max} отчасти может объяснить тенденцию к увеличению FatOx в группе ВИИАТ, в дополнение к показателям адаптации периферической мускулатуры. В то же время, сеансы тренировок в группе ВИИАТ характеризовались более высокими значениями RER, чем в группе СИТ, что указывает на более выраженную стимуляцию мышечного гликогенолиза и захвата глюкозы (Romijn и соавт., 1993). Адаптация к полученному стрессу отчасти может служить объяснением снижения уровня HbA_{1c} в группе ВИИАТ. Положительная динамика изменения VO_{2max} также способствует повышению энергопродукции при субмаксимальной интенсивности нагрузок (McArdle и соавт., 2010). В целом эти изменения могут объяснить снижение %СЖ.

Артериальное давление

Наблюдавшееся в представленном исследовании снижение САД и ДАД (-12 и -7 мм рт.ст. соответственно) в группе СИТ и снижение ДАД (-6 мм рт.ст.) в группе ВИИАТ схоже с результатами, полученными Cornelissen, и Smart (2013). Эффективность физических нагрузок в качестве фактора снижения АД у здоровых людей, по-видимому, является общепризнанной (Pescatello и соавт., 2004), тогда как у пациентов с СД2 эффективность аэробных упражнений как средства снижения САД и ДАД по-прежнему остается предметом дискуссий, поскольку исследования, связанные с проведением тренировок, дают противоречивые результаты (Dobrosielski, 2012; Cornelissen, Smart, 2013; Colberg и соавт., 2010). В объединенном официальном заявлении Американской коллегии спортивной медицины (ACSM) и Американской диабетологической ассоциации (ADA) от 2010 г. авторы пришли к выводу о том, что физические нагрузки могут способствовать снижению САД, тогда как снижение ДАД у пациентов с СД2 менее вероятно (Colberg и соавт., 2010). Положительные показатели адаптации ДАД как в группе СИТ, так и в группе ВИИАТ отчасти могут быть обусловлены высоким исходным уровнем АД у пациентов, принявших участие в данном исследовании.

Уровень липидов в крови

Улучшение ЛПК наблюдалось только в группе СИТ, где отмечалось снижение уровня триглицеридов (с $1,58 \pm 0,78$ до $1,37 \pm 0,81$ ммоль/л; $p < 0,05$) и увеличение содержания ЛПВП (с $1,24 \pm 0,38$ до $1,33 \pm 0,38$ ммоль/л; $p < 0,05$). Однако значимых различий между двумя группами по величине изменения ЛПК не наблюдалось. Тем не менее улучшение показателей концентрации триглицеридов и ЛПВП остается важным моментом, с учетом взаимосвязи между ЛПК и ССЗ (Wilson и соавт., 1998). Увеличение уровня ЛПВП в группе СИТ имеет большое клиническое значение, поскольку увеличение ЛПВП на каждые 0,026 ммоль/л ассоциируется со снижением риска ССЗ на 2–3% (Maron, 2000). Ни в одной группе не отмечено изменения уровня ЛПНП, хотя в обеих группах концентрация ЛПНП была выше рекомендованного уровня (2,5 ммоль/л), достижение которого было целью лечения

пациентов с СД2 (Daniel, 2011). Эти данные согласуются с результатами других исследований (Trejo-Gutierrez, Fletcher, 2007) и, возможно, связаны с отсутствием диетических ограничений.

Практические рекомендации

В представленном исследовании авторы доказали, что ВИИАТ представляет собой эффективную стратегию тренировок, направленную на снижение значимости сердечно-сосудистых факторов риска. Деятельность системы общественного здравоохранения по-прежнему должна быть направлена на повышение физической активности. Однако в представленном исследовании продемонстрировано дополнительное влияние тренировок с высоким уровнем аэробной нагрузки на КРВ и уровень HbA_{1c} . КРВ представляет собой независимый прогностический маркер смертности у пациентов с СД2 (Wei и соавт., 2000); этот показатель необходимо принимать во внимание при составлении плана тренировок и разработке руководств, касающихся физической активности. Увеличение VO_{2max} на 20% может означать также увеличение энергозатрат во время тренировки приблизительно на 20% при заданной интенсивности физической нагрузки ($\%VO_{2max}$). Это указывает на благоприятные последствия ВИИАТ в перспективе снижения массы тела.

В среднем 2 из 3 пациентов с СД2 не выполняют регулярных физических упражнений (Thomas и соавт., 2004), при этом наиболее частым объяснением низкой физической активности является отсутствие времени (Stutts, 2002). Существуют аргументы, свидетельствующие в пользу более активного изучения альтернативных тренировочных моделей, которые требовали бы меньших затрат времени, но сохраняли свою эффективность для улучшения состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД2. Представленный в данном исследовании тренировочный протокол может быть выполнен за 30–40 мин 3 раза в неделю. В данном тренировочном протоколе могут использоваться различные методики упражнений (ходьба, бег, езда на велосипеде, ходьба на лыжах по пересеченной местности, гребля), в которых задействована большая мышечная масса, что способствует формированию оптимальной нагрузки на сердечно-сосудистую систему. Интервальная методика может успешно реализоваться на гористой местности или при использовании наклонной беговой дорожки, поскольку это позволяет правильнее определить зону интенсивности тренировок, а также снижает нагрузку на суставы. Скорее всего, реакция организма на тренировки типа ВИИАТ не зависит от возраста (Storen и соавт., 2016). Однако на лиц старшего возраста могут накладываться различные физические ограничения. В связи с этим следует разрабатывать индивидуальный тренировочный режим для каждого пациента отдельно, основываясь на потенциальных физических ограничениях, личном опыте применения различных методов тренировки и их практической осуществимости.

Заключение

Высокоинтенсивные интервальные аэробные тренировки (85–95% $ЧСС_{max}$) представляют собой эффективную

стратегию воздействия на важные факторы риска, ассоциированные с СД2, превосходящую по эффективности тренировки средней интенсивности в непрерывном режиме в плане улучшения VO_{2max} и снижения уровня HbA_{1c}.

Благодарности

Авторы хотели бы поблагодарить за сотрудничество в ходе выполнения данного проекта сообщество медицинских специалистов «Midt-Telemarkraadet». Особая благодарность Jogund Verge, оказавшему помощь на

этапе планирования данного исследования, Kristin Boen и Ingunn Stavsholt – за помощь при наборе участников, а также при проведении мотивационных бесед с ними, и Hans Torvild Kittilsen – за участие в проведении физического тестирования.

Соответствие этическим стандартам

Конфликт интересов отсутствует.

При осуществлении данного проекта внешнее финансирование никакой организацией не проводилось.

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

Stoa Эва Мария (Stoa Eva Maria) – факультет физической культуры, физического воспитания и исследований занятий на свежем воздухе Норвежского Юго-Восточного университетского колледжа, Бо, Порсгунн, Норвегия
E-mail: Eva.m.stoa@hit.no

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Achten J., Jeukendrup A.E. Optimizing fat oxidation through exercise and diet. *Nutrition*. 2004; 20 (7–8): 716–27.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010; 33 (1): S62–9.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016. *J Clin Appl Res Educ Diabetes Care*. 2016; 39 (1): S60–S80.
- Bertoli A., Di Daniele N., Ceccobelli M., Ficara A., et al. Lipid profile, BMI, body fat distribution, and aerobic fitness in men with metabolic syndrome. *Acta Diabetol*. 2003; 40 (1): S130–3.
- Bird S.R., Hawley J.A. Exercise and type 2 diabetes: new prescription for an old problem. *Maturitas* 2012; 72 (4): 311–6. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.05.015.
- Bordenave S., Flavier S., Fedou C., Brun J.F., et al. Exercise calorimetry in sedentary patients: procedures based on short 3 min steps underestimate carbohydrate oxidation and overestimate lipid oxidation. *Diabetes Metab*. 2007; 33 (5): 379–84.
- Boule N.G., Kenny G.P., Haddad E., Wells G.A., et al. Metaanalysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2003; 46: 1071–81.
- Carroll S., Dudfield M. What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? A review of the metabolic syndrome. *Sports Med*. 2004; 34 (6): 371–418.
- Colberg S.R., Sigal R.J., Fernhall B., Regensteiner J.G., et al. Exercise and type 2 Diabetes. The American College of Sports medicine and the American Diabetes Association: joint position stand. *Diabetes Care*. 2010; 33 (12): 147–67.
- Cornelissen V.A., Smart N.A. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2 (1): e004473. doi: 10.1161/JAHA.112.004473
- Daniel M.J. Lipid management in patients with type 2 diabetes. *Am Health Drug Benefits*. 2011; 4 (5): 312–22.
- DiPietro L., Dziura J., Yeckel C.W., Neuffer P.D. Exercise and improved insulin sensitivity in older women: evidence of the enduring benefits of higher intensity training. *J Appl Physiol*. 2006; 100: 142–9.
- Dobrosielski D.A., Gibbs B.B., Ouyang P., Bonekamp S., et al. Effect of exercise on blood pressure in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *J Gen Intern Med*; 2010; 27 (11): 1453–9. doi: 10.1007/s11606-012-2103-8
- Fletcher B., Gulanick M., Lamendola C. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Nurs*. 2002; 16 (2): 17–23.
- Frayn K.N. Calculation of substrate oxidation rates in vivo from gaseous exchange. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983; 55 (2): 628–34.
- Giannopoulou I., Ploutz-Snyder L.L., Carhart R., Weinstock R.S., et al. Exercise is required for visceral fat loss in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90 (3): 1511–8.
- Gibala M.J., McGee S.L. Metabolic adaptations to shortterm high-intensity interval training: a little pain for a lot of gain? *Exerc Sport Sci Rev*. 2008; 36 (2): 58–63. doi: 10.1097/JES.0b013e318168ec1f.
- Gibala M.J., Little J.P., Macdonald M.J., Hawley J.A. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol*. 2012; 590 (5): 1077–84. doi: 10.1113/jphysiol.2011.224725.
- Hansen D., Dendale P., Jonkers R.A., Beelen M., et al. Continuous low- to moderate-intensity exercise training is as effective as moderate- to high-intensity exercise training at lowering blood HbA(1c) in obese type 2 diabetes patients. *Diabetologia*. 2009; 52: 1789–97.
- Hawley J.A., Gibala M.J. What's new since Hippocrates? Preventing type 2 diabetes by physical exercise and diet. *Diabetologia*. 2012; 55 (3): 535–9. doi: 10.1007/s00125-012-2460-1.
- Hawley J.A., Zierath J.R. Physical activity and type 2 diabetes. *Human Kinet*, 2008.
- Helgerud J., Hoydal K., Wang E., Karlsen T., et al. Aerobic high-intensity intervals improve VO_{2max} more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc*. 2007; 39 (4): 665–71.
- Helgerud J., Storén O., Hoff J. Are there differences in running economy at different velocities for well-trained distance runners? *Eur J Appl Physiol*. 2010; 108 (6): 1099–1105.
- Helgerud J., Karlsen T., Kim W.Y., Hoydal K.L., et al. Interval and strength training in CAD patients. *Int J Sports Med*. 2011; 32 (1): 54–9. doi: 10.1055/s-0030-1267180.
- Hollekim-Strand S.M., Bjorgaas M.R., Albrektsen G., Tjonna A.E., et al. High-intensity interval exercise effectively improves cardiac function

in patients with type 2 diabetes mellitus and diastolic dysfunction: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64 (16): 1758–60. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.971.

- Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., et al.; American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012; 35 (6): 1364–79. doi: 10.2337/dc12-0413.

- Kodama S., Tanaka S., Saito K., Shu M., et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007; 167 (10): 999–1008.

- Krook A., Holm I., Pettersson S., Wallberg-Henriksson H. Reduction of risk factors following lifestyle modification programme in subjects with type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2003; 23 (1): 21–30.

- Kunitomi M., Takahashi K., Wada J., Suzuki H., et al. Re-evaluation of exercise prescription for Japanese type 2 diabetic patients by ventilatory threshold. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000; 50: 109–15.

- Maron D.J. The epidemiology of low levels of high-density lipoprotein cholesterol in patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2000; 86 (12): 14.

- Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28 (7): 412–9.

- McArdle W.D., Katch F.I., Katch V.L. Exercise physiology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010. McMurray R.G., Ainsworth B.E., Harrell J.S., Griggs T.R., et al. Is physical activity or aerobic power more influential on reducing cardiovascular disease risk factors? *Med Sci Sports Exerc*. 1998; 30 (10): 1521–9.

- Melanson E.L., MacLean P.S., Hill J.O. Exercise improves fat metabolism in muscle but does not increase 24-h fat oxidation. *Exerc Sport Sci Rev*. 2009; 37 (2): 93–101. doi: 10.1097/JES.0b013e31819c2f0b.

- Nordby P., Saltin B., Helge J.W. Whole-body fat oxidation determined by graded exercise and indirect calorimetry: a role for muscle oxidative capacity? *Scand J Med Sci Sports*. 2006; 16 (3): 209–14.

- Okita K., Iwahashi H., Kozawa J., Okauchi Y., et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance for evaluating insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes on insulin therapy. *Endocr J*. 2013; 60 (3): 283–90.

- Osteras H., Hoff J., Helgerud J. Effects of high-intensity endurance training on maximal oxygen consumption in healthy elderly people. *J Appl Gerontol*. 2005; 24: 377–87.

- Pedersen B.K., Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports*. 2006; 16 (1): S3–63.

- Pescatello L.S., Franklin B.A., Fagard R., Farquhar W.B., et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc*. 2004; 36 (3): 533–3.

- Racette S.B., Evans E.M., Weiss E.P., Hagberg J.M., et al. Abdominal adiposity is a stronger predictor of insulin resistance than fitness among 50–95 year olds. *Diabetes Care*. 2006; 29 (3): 673–8.

- Regensteiner J.G., Sippel J., McFarling E.T., Wolfel E.E., et al. Effects of non-insulin-dependent diabetes on oxygen consumption during treadmill exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 1995; 27: 875–81.

- Reusch J.E., Bridenstine M., Regensteiner J.G. Type 2 diabetes mellitus and exercise impairment. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013; 14 (1): 77–86. doi: 10.1007/s11154-012-9234-4.

- Revdal A., Hollekim-Strand S.M., Ingul C.B. Can time efficient exercise improve cardiometabolic risk factors in type 2 diabetes? A pilot study. *J Sports Sci Med*. 2016; 15 (2): 308–13.

- Rognum O., Hetland E., Helgerud J., Hoff J., et al. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004; 11 (3): 216–22.

- Romijn J.A., Coyle E.F., Sidossis L.S., Gastaldelli A., et al. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am J Physiol*. 1993; 265 (3 Pt 1): E380–91.

- Sahlin K., Sallstedt E.K., Bishop D., Tonkonogi M. Turning down lipid oxidation during heavy exercise: what is the mechanism? *J Physiol Pharmacol*. 2008; 59 (7): S19–30.

- Saydah S.H., Fradkin J., Cowie C.C. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA*. 2004; 291 (3): 335–42.

- Segerstrom E.B., Glans F., Eriksson K.F., Holmback A.M., et al. Impact of exercise intensity and duration on insulin sensitivity in women with T2D. *Eur J Int Med*. 2010; 21: 404–8.

- Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G., Rami T., et al. Meta-analysis: glycosylated haemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004; 141 (6): 421–31.

- Solomon T.P., Malin S.K., Karstoft K., Knudsen S.H., et al. Association between cardiorespiratory fitness and the determinants of glycemic control across the entire glucose tolerance continuum. *Diabetes Care*. 2015; 38 (5): 921–9. doi:10.2337/dc14-2813.

- Stoa E.M., Nyhus L.K., Borresen S.C., Nygaard C., et al. Day to day variability in fat oxidation and the effect after only 1 day of change in diet composition. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016; 41 (4): 397–404. doi: 10.1139/apnm-2015-0334.

- Storen O., Helgerud J., Stoa E.M., Hoff J. Maximal strength training improves running economy in distance runners. *Med Sci Sports Exerc*. 2008; 40 (6): 1087–92.

- Stren O., Ronnestad B.R., Sunde A., Hansen J., et al. A time-saving method to assess power output at lactate threshold in well-trained and elite cyclists. *J Strength Cond Res*. 2014; 28 (3): 622–9. doi: 10.1519/JSC.0b013e3182a73e70.

- Storen O., Helgerud J., Saebø M., Stoa E.M., et al. The effect of age on the $\dot{V}O_{2max}$ response to high-intensity interval training. *Med Sci Sports Exerc*. 2017; 49 (1): 78–85.

- Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321 (7258): 405–12.

- Stutts W.C. Physical activity determinants in adults. Perceived benefits, barriers, and self-efficacy. *AAOHN J*. 2002; 50 (11): 499–507.

- Suk M.H., Moon Y.J., Park S.W., Park C.Y., et al. Maximal fat oxidation rate during exercise in Korean women with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2015; 39 (4): 328–34. doi: 10.4093/dmj.2015.39.4.328.

- Sunde A., Storen O., Bjerkaas M., Larsen M.H., et al. Maximal strength training improves cycling economy in competitive cyclists. *J Strength Cond Res*. 2010; 24 (8): 2157–65.

- Swain D.P., Abernathy K.S., Smith C.S., Lee S.J., et al. Target heart rates for the development of cardiorespiratory fitness. *Med Sci Sports Exerc*. 1994; 26 (1): 112–6.

- Terada T., Friesen A., Chahal B.S., Bell G.J., et al. Feasibility and preliminary efficacy of high intensity interval training in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013; 99 (2): 120–9. doi: 10.1016/j.diabres.2012.10.019.
- Thomas N., Alder E., Leese G.P. Barriers to physical activity in patients with diabetes. *Postgrad Med J.* 2004; 80 (943): 287–91.
- Tjonna A.E., Lee S.J., Rognmo O., Stolen T.O., et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation.* 2008; 118 (4): 346–54.
- Trejo-Gutierrez J.F., Fletcher G.J. Impact of exercise on blood lipids and lipoproteins. *Clin Lipidol.* 2007; 1 (3): 175–81. doi: 10.1016/j.jacl.2007.05.006.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet.* 1998; 352 (9131): 837–53.
- van Dijk J.W., van Loon L.J. Exercise strategies to optimize glycemic control in type 2 diabetes: a continuing glucose monitoring perspective. *Diabetes Spectr.* 2015; 28 (1): 24–31. doi: 10.2337/diaspect.28.1.24.
- Venables M.C., Achten J., Jeukendrup A.E. Determinants of fat oxidation during exercise in healthy men and women: a cross-sectional study. *J Appl Physiol.* 1985; 98 (1): 160–7.
- Wang E., Naess M.S., Hoff J., Albert T.L., et al. Exercise-induced changes in metabolic capacity with age: the role of central cardiovascular plasticity. *Age.* 2014; 36 (2): 665–76.
- Wei M., Gibbons L.W., Kampert J.B., Nichaman M.Z., et al. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2000; 132 (8): 605–11.
- Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D., Belanger A.M., et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998; 97 (18): 1837–47.
- Wing R.R. Exercise and weight control. In: N. Ruderman, J.T. Devlin, S.H. Schneider, et al. (eds). *Handbook of Exercise in Diabetes.* Alexandria: American Diabetes Association, 2002. P. 355–364.
- Wisloff U., Stoylen A., Loennechen J.P., Bruvold M. et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation.* 2007; 115 (24): 3086–94.



Влияние ночных смен на развитие ожирения и нарушений углеводного обмена у работников локомотивных бригад железнодорожного транспорта

Гариева М.А.¹,
Кондратьева Л.В.¹,
Пашкова Е.Ю.²,
Черникова Н.А.¹

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

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», Москва

Цель исследования – оценить влияние ночных смен на развитие нарушений углеводного обмена у работников железнодорожного транспорта, связанных с безопасностью движения.

Материал и методы. В исследовании принял участие 101 работник железнодорожного транспорта со стажем работы более 1 года, в возрасте 35–55 лет, со сменным графиком и наличием ночных смен. В 1-ю группу были включены 34 пациента с установленным диагнозом «сахарный диабет типа 2» (СД2) с длительностью заболевания не более 5 лет, получающих пероральную моно- и двухкомпонентную сахароснижающую терапию; во 2-ю группу вошли 35 пациентов с индексом массы тела выше 30 кг/м²; 3-ю группу составили 32 пациента без ранее установленных нарушений углеводного обмена и без ожирения. Углеводный обмен в группах исследования оценивали по уровню глюкозы в плазме крови натощак, постпрандиально и по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Результаты. В группе пациентов с СД2 среднее значение HbA_{1c} составило 7,23±1,62 (min 5,24; max 12) % к началу исследования. Уровень HbA_{1c} >7,5% выявлен у 13 пациентов, из них у 5 он превысил 9%. У 18 пациентов отмечен уровень HbA_{1c} <7,0% на моно- и двухкомпонентной терапии. Гликемия натощак в группе пациентов с СД2 составила 6,98±1,41 (min 5,4; max 11,5) ммоль/л, постпрандиальная гликемия – 9,57±1,65 (min 6,9; max 12,4) ммоль/л. Во 2-й группе исследования средний уровень HbA_{1c} составил 5,76±0,42 (min 5,06; max 7,02) %, гликемия натощак – 5,57±0,32 (min 5,3; max 6,8) ммоль/л, постпрандиальная гликемия – 7,7±1,04 (min 5,9; max 10,2) ммоль/л. Более тщательный анализ данных пациентов 2-й группы показал, что у 20 из 35 человек HbA_{1c} >5,7%. В группе условно здоровых пациентов достоверных нарушений углеводного обмена не выявлено: HbA_{1c} составил 5,42±0,34 (min 4,5; max 5,8) %, гликемия натощак – 5,08±0,32 (min 4,2; max 5,5) ммоль/л, постпрандиальная гликемия – 6,57±0,51 (min 5,6; max 7,4) ммоль/л.

Выводы. В данном исследовании, по среднестатистическим данным в группе, большинство пациентов с СД2, не достигли целевых параметров HbA_{1c}. Во 2-й группе исследования по результатам глюкозотолерантного теста нарушенная толерантность к глюкозе выявлена у 8 пациентов, у 1 диагностирован СД2 и еще у 1 установлена нарушенная гликемия натощак. Несмотря на нормальные среднестатистические показатели HbA_{1c} в 3-й группе исследования, у 11 пациентов уровень HbA_{1c} составил 5,7–5,9%, что может свидетельствовать о высоком риске развития нарушений углеводного обмена вплоть до сахарного диабета в будущем.

Ключевые слова:

сахарный диабет, висцеральное ожирение, работники локомотивных бригад, стрессоустойчивость, распространенность, гликированный гемоглобин, ночные смены

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 2. С. 88–94.
Статья поступила в редакцию: 11.04.2017. Принята в печать: 01.06.2017.

The effect of night shifts on the development of obesity and disorders of carbohydrate metabolism in workers of locomotive brigades of railway transport

Garieva M.A.¹, Kondratieva L.V.¹,
Pashkova E.Yu.², Chernikova N.A.¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
Moscow

² City Clinical Hospital named after S.P. Botkin, Moscow

Aim: to evaluate the impact of night shifts on the development of disorders of carbohydrate metabolism in workers of railway transport related to traffic safety.

Material and methods. The research included 101 patients, the railway workers with work experience more than 1 year, at the age of 35–55 years with shift work and the presence of night shifts. The first group included 34 patients with an established diagnosis of diabetes mellitus type 2 (DM2) with a disease duration of not more than 5 years on oral mono- and two-component glucose-lowering therapy; the second group consisted of patients with a BMI above 30 kg/m² in 35 patients; the third group consisted of 32 patients without previously established disorders of carbohydrate metabolism and without obesity. Evaluation of carbohydrate metabolism in the examined groups was conducted on the level of plasma glucose in the fasting, postprandial and the level of glycated hemoglobin (HbA_{1c}).

Results. In the group of patients with DM2 the mean value of HbA_{1c} was 7.23±1.62 (min 5.24; max 12) % to the beginning of the study. Level HbA_{1c} exceed 7.5% of the 13 patients, 5 of them the level of HbA_{1c} reached values above 9%. In 18 patients the level of HbA_{1c}<7.0% for mono- and two-component therapy. Fasting glucose in the group with DM2 made up 6.98±1.41 (min 5.4; max 11.5) mmol/L, postprandial blood glucose – 9.57±1.65 (min 6.9; max 12.4) mmol/L.

In the second study group, the average HbA_{1c} level equal to 5.76±0.42 (min 5.06; max 7.02) %, fasting glucose – 5.57±0.32 (min 5.3; max 6.8) mmol/L, postprandial blood glucose and 7.7±1.04 (min 5.9; max 10.2) mmol/L. More thorough analysis of the second group showed that among 35 patients, 20 HbA_{1c} above 5.7%.

In the group of healthy patients disorders of carbohydrate metabolism were not revealed: HbA_{1c} was 5.42±0.34% (min 4.5%; max 5.8%), fasting glucose – 5.08±0.32 (min 4.2; max 5.5) mmol/L, postprandial blood glucose is of 6.57±0.51 (min 5.6; max 7.4) mmol/L.

Conclusions. In our study, most patients with DM2, on average in the group, has not reached the target HbA_{1c} parameters. In the second group of studies the results of the glucose tolerance test impaired glucose tolerance was detected in 8 patients, one diagnosed with diabetes mellitus type 2 in one patient established impaired fasting glucose. Despite normal average HbA_{1c} indicators in the third group of the study, in 11 patients the level of HbA_{1c} was 5.7–5.9 percent, which may indicate a high risk of developing disorders of carbohydrate metabolism up to diabetes in the future.

Keywords:

diabetes mellitus, visceral obesity, workers of locomotive brigades, stress resistance, prevalence, HbA_{1c} level, night shifts

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2017; (2): 88–94.

Received: 11.04.2017. Accepted: 01.06.2017.

Сахарный диабет (СД) приобретает масштабы пандемии. Несмотря на удручающие сведения о частоте выявления и распространенности СД типа 2 (СД2), реальные цифры в несколько раз превышают официальную статистику [1, 2]. Так, зачастую с момента начала заболевания до его выявления проходит несколько лет [3]. В связи с этим у части пациентов к моменту верификации диагноза уже успевают сформироваться микро- и макрососудистые осложнения [4]. Так, на стадии нарушения толерантности к глюкозе у 14% пациентов выявляют ретинопатию, у 8–13% пациентов – микроальбуминурию, у 16% – нейропатию [5].

Предотвратить и отсрочить развитие поздних осложнений СД возможно при своевременной диагностике заболевания и эффективном контроле как гликемии, так и других параметров метаболизма.

Контроль гликемии приобретает особое значение при работе, связанной с безопасностью движения. К данной когорте пациентов относятся работники железнодорожного транспорта (лица водительских профессий). Напряженный рабочий график, стрессовые ситуации, приобретающие характер хронических, нерегулярное питание, частый ночной прием пищи во многом способствуют нарушению жирового

вого и углеводного обмена, что влечет за собой развитие метаболического синдрома с развитием сахарного диабета, атеросклеротических процессов, гипертонической болезни сердца, гиперурикемии, стеатогепатоза [6]. При несвоевременной диагностике и нерационально подобранной терапии здоровье и профпригодность данной категории пациентов может оказаться под угрозой, как и обеспечение безопасности движения, что входит в число приоритетных задач ОАО «РЖД» [7]. Ключевую роль в обеспечении безопасности движения играют именно машинисты железнодорожного транспорта, к которым применяются строгие критерии профнепригодности, в том числе СД типа 1 и 2 с осложнениями или протекающий с острыми состояниями, ожирение IV степени и др. [8–10].

Цель исследования – оценить влияние ночных смен на развитие нарушений углеводного обмена у работников железнодорожного транспорта, связанных с безопасностью движения.

Материал и методы

Исследование проводили на кафедре эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России на базе отделения эндокринологии Научный клинический центр ОАО «РЖД» с мая 2015 г. по август 2016 г.

В исследовании принял участие 101 работник железнодорожного транспорта, связанный с безопасностью движения, в возрасте 35–55 лет со сменным графиком работы и наличием ночных смен, со стажем работы более 5 лет. Дизайн исследования включал последовательные 2 этапа. На первом этапе пациентам (все лица мужского пола) было проведено клинико-лабораторное обследование: определение индекса массы тела (ИМТ), уровня глюкозы плазмы крови натощак и постпрандиально, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и др. В процессе исследования были сформированы 3 клинических группы пациентов в зависимости от степени ожирения и наличия ранее установленных нарушений углеводного обмена. В 1-ю группу были включены 34 (33,6%) пациента в возрасте от 35 до 55 лет с установленным диагнозом СД2, длительностью заболевания не более 5 лет, находящиеся на одно- (бигуаниды/агонисты глюкагоноподобного пептида-1) или двухкомпонентной (бигуаниды + ингибиторы дипептидилпептидазы-4/ бигуаниды + ингибиторы SGLT2/бигуаниды + агонисты глюкагоноподобного пептида-1) пероральной сахароснижающей терапии (с любым ИМТ). Во 2-ю группу вошли 35 (34,6%) пациентов в возрасте от 35 до 54 лет с ожирением (ИМТ $>$ 30 кг/м²), отсутствием каких-либо указаний в анамнезе на нарушение углеводного обмена. 3-ю группу составили 32 пациента в возрасте от 35 до 55 лет без ранее установленных нарушений углеводного обмена и без ожирения (ИМТ $<$ 30 кг/м²).

Критериями исключения пациентов из исследования явились: СД типа 1, тяжелые поздние осложнения сахарного диабета (пролиферативная диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, стадии хронической почечной недостаточности), диабетическая полинейропатия, инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения

в анамнезе, неконтролируемая артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, острые воспалительные заболевания, онкологические заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, анемии различного генеза, наличие органических причин ожирения, нервная анорексия или нервная булимия, психические заболевания.

В работе с пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2000). Проведение исследовательской работы одобрено на заседании этического комитета ФГБОУ ВО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России от 12.11.2015 № 6. Перед началом исследования каждый пациент дал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В работе использован комплекс клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. В исследовании для всех трех групп сравнения проводилось антропометрическое обследование: измерение роста, веса, окружности талии (ОТ), объема бедер (ОБ), расчета ИМТ, расчета соотношения ОТ/ОБ [13].

Для диагностики СД и других нарушений углеводного обмена у пациентов использовались клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов «Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2015) [11] и Международной федерации диабета [12]. В случае повышения глюкозы крови натощак выше 6,1 ммоль/л проводился стандартный пероральный глюкозотолерантный тест (СГТТ) с соблюдением правил его проведения.

Уровень HbA_{1c} определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на аппарате ADVIA 2400. Его референсные значения составляют 4–6,5%. Уровень глюкозы определяли глюкозооксидазным методом на полуавтоматическом анализаторе глюкозы АГКМ-01. Целевые значения: натощак – 3,8–6,1 ммоль/л, через 2 ч после еды (постпрандиальная гликемия) $<$ 7,8 ммоль/л [14].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 («StatSoft», США) методами непараметрической статистики. Для получения описательных характеристик изучаемых переменных (частот распределения средних и стандартных ошибок) использовались соответствующие процедуры программы Statistica 6.0. Для суждения о значимости различий между 3 группами использовали критерий Манна–Уитни (*р_{т-и}*). Для установления направленности и силы связи между показателями вычисляли коэффициент корреляции Спирмена (*r*). Критический уровень значимости (*p*) в исследовании принимали равным 0,05 [15]. Результаты в таблицах представлены как $M \pm m$, где *M* – среднестатистическое значение, *m* – ошибка среднего, *Me* – медиана, *min* – минимальное значение, *max* – максимальное значение. Для оценки силы связи коэффициентов корреляции использовалась шкала Чеддока.

Результаты

В ходе исследования проведено распределение внутри групп по ИМТ. Достоверно установлено, что только у 9 (9%)

испытуемых ИМТ не превышал 25 кг/м². Избыточная масса тела выявлена у 36 (35%) человек. Как известно, пациенты с избыточной массой тела находятся в группе риска по развитию метаболических нарушений. Так, в ряде исследований показано, что увеличение объема жировой ткани и развитие метаболических нарушений происходят уже при избыточной массе тела, что делает это состояние близким к ожирению [16, 17].

Ожирение выявлено у 56 (55,4%) пациентов, из них у 25 (24,7%) – морбидное ожирение. На рис. 1 представлено распределение всех пациентов по ИМТ.

У пациентов с СД2 ИМТ варьирует от 25 до 44 кг/м² (табл. 1). По данным международных исследований, 80–85% больных СД2 имеют ожирение [18]. Данные нашего исследования не противоречат международной статистике: 35% пациентов с СД2, принявших участие в исследовании, имеют избыточную массу тела, а 62% – страдают ожирением (см. табл. 1 и рис. 1).

В группе пациентов с СД2 3 из 21 пациента страдают морбидным ожирением (ИМТ >40 кг/м²). У таких пациентов гораздо сложнее достигать адекватного гликемического контроля, и одной из весомых причин этого служит инсулинорезистентность. В многочисленных исследованиях убедительно показано, что уменьшение массы тела у пациентов с СД2 способствует снижению уровня глюкозы крови натощак, постпрандиальной глюкозы и, как следствие, HbA_{1c} [18].

Доказано, что ОТ отражает степень висцерального ожирения, а коэффициент ОТ/ОБ – степень развития подкожной жировой клетчатки. Значение коэффициента ОТ/ОБ >1 у мужчин указывает на преобладание висцеральной жировой ткани и является признаком абдоминального ожирения, а также ассоциировано с высоким риском развития таких заболеваний, как метаболический синдром, сахарный диабет и др. ОТ коррелирует с количеством висцеральной жировой ткани, определяемой с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии [13].

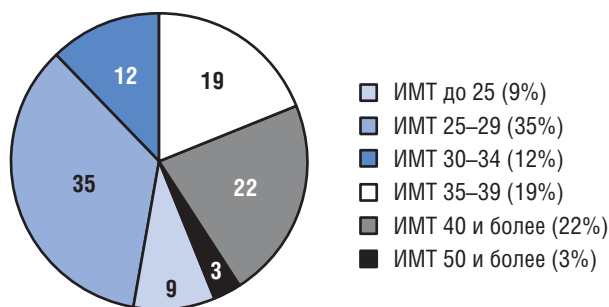


Рис. 1. Распределение пациентов по индексу массы тела (ИМТ) в исследовании

ОТ у обследованных нами пациентов была достоверно увеличена и составила в среднем в 1-й группе 108,7±11,9 см, во 2-й – 132,0±10,3 см и в 3-й – 93,9±4,6 см. Индекс ОТ/ОБ в 1-й группе составил 0,97±0,02 (min 0,935; max 1,0), что свидетельствует об абдоминальном типе ожирения. Во 2-й группе он составил 1,02±0,01 (min 0,81; max 1,048), а в 3-й – 0,92±0,03 (min 0,86; max 0,97). Таким образом, у пациентов 2-й группы исследования выявлены высокие риски развития СД2.

Показатели углеводного обмена

Оценку углеводного обмена проводили по уровню глюкозы плазмы крови натощак, постпрандиально и по уровню HbA_{1c} (табл. 2).

Целевым показателем гликемического контроля у пациентов с СД2 служил HbA_{1c}. Согласно алгоритмам оказания специализированной медицинской помощи для пациентов с СД2 без осложнений, со средней длительностью заболевания целевой показатель HbA_{1c} составляет <7,0%.

В нашем исследовании большинство пациентов с СД2, по среднестатистическим данным в группе не достигли целевых значений HbA_{1c} (среднее значение HbA_{1c} в группе составило

Таблица 1. Распределение пациентов по индексу массы тела (ИМТ) внутри групп

ИМТ, кг/м ²	1-я группа (сахарный диабет типа 2, n=34)	2-я группа (ожирение, n=35)	3-я группа (ИМТ<30 кг/м ² , n=32)
<25	1 (3%)	–	8 (25%)
25–29	12 (35%)	–	24 (75%)
30–34	11 (32%)	1 (3%)	–
35–40	7 (21%)	12 (34%)	–
>40	3 (9%)	19 (54%)	–
>50	–	3 (9%)	–

Таблица 2. Показатели углеводного обмена обследованных

Показатель	1-я группа (сахарный диабет типа 2, n=34)	2-я группа (ожирение, n=35)	3-я группа (ИМТ<30 кг/м ² , n=32)	Норма
Возраст, годы*	46,66±6,39	42,54±6,22	42,5±7,36	–
Уровень гликированного гемоглобина*, %	7,23±1,62 (min 5,24; max 12)	5,76±0,42 (min 5,06; max 7,02)	5,42±0,34 (min 4,5; max 5,8)	4,5–6,0
Уровень глюкозы натощак*, ммоль/л	6,98±1,41 (min 5,4; max 11,5)	5,57±0,32 (min 5,3; max 6,8)	5,08±0,32 (min 4,2; max 5,5)	3,4–6,1
Постпрандиальная гликемия*, ммоль/л	9,57±1,65 (min 6,9; max 12,4)	7,7±1,04 (min 5,9; max 10,2)	6,57±0,51 (min 5,6; max 7,4)	До 7,8

* – p<0,001 между группами.

7,23±1,62%) к началу исследования. Тем не менее 18 пациентам данной группы удалось достигнуть уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ на одно- и двухкомпонентной сахароснижающей терапии.

В нашем исследовании у 13 пациентов с СД2 уровень HbA_{1c} превышал 7,5%, у 5 из них этот параметр превысил 9%, а у 6 пациентов гликемия натощак превосходила 8 ммоль/л.

У пациентов 2-й группы с ожирением разной степени выраженности уровень HbA_{1c} составил $5,76 \pm 0,42\%$, гликемия натощак – $5,57 \pm 0,32$ ммоль/л, постпрандиальная гликемия – $7,7 \pm 1,04$ ммоль/л. При отсутствии должного контроля образа жизни пациенты данной группы имеют высокие риски как развития, так и прогрессирования нарушений углеводного обмена.

В 2011 г. Всемирная организация здравоохранения одобрила возможность использования HbA_{1c} для диагностики СД [19]. Критерием установки диагноза сахарного диабета является $HbA_{1c} \geq 6,5\%$. Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association, ADA) предложила свои критерии диагностики преддиабетических состояний при уровне HbA_{1c} от 5,7 до 6,4% [20]. По рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов нормальным считается уровень HbA_{1c} до 6,0%.

Более тщательный анализ данных 2-й группы показал, что у 20 из 35 пациентов с ожирением уровень HbA_{1c} был $\geq 5,7\%$, из них у 12 пациентов $> 6,0\%$.

Всем пациентам из 2-й группы при уровне HbA_{1c} 6,0–6,5% с целью уточнения характера нарушения углеводного обмена проводили СГТТ. В результате исследования нарушенная толерантность к глюкозе выявлена у 8 пациентов, у 1 диагностирован СД2 и еще у 1 установлена нарушенная гликемия натощак (рис. 2).

Как мы видим, 13 пациентов из 2-й группы имеют ИМТ < 40 кг/м². Среди 22 пациентов с ИМТ ≥ 40 кг/м² и выше, т.е. страдающих морбидным ожирением, у 12 не выявлено достоверных данных нарушения углеводного обмена, а у 10 (45,5%) пациентов впервые установлены нарушения углеводного обмена различной степени выраженности.

В группе условно здоровых пациентов достоверных данных о нарушении углеводного обмена не выявлено: HbA_{1c} составил $5,42 \pm 0,34\%$, гликемия натощак – $5,08 \pm 0,32$ ммоль/л, постпрандиальная гликемия – $6,57 \pm 0,51$ ммоль/л. Несмотря на нормальные среднестатистические показатели HbA_{1c} в 3-й группе исследования, при более тщательном анализе мы обратили внимание на колебание уровня HbA_{1c} в диапазоне 5,7–5,9% у 11 пациентов. Данное наблюдение может свидетельствовать о высоком риске развития нарушений углеводного обмена вплоть до СД в будущем.

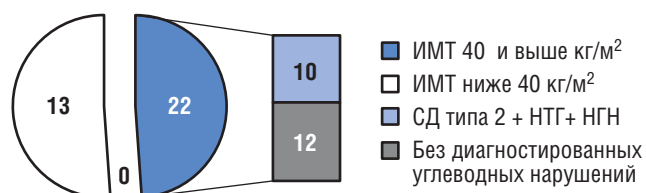


Рис. 2. Нарушения углеводного обмена у пациентов в группе с ожирением

Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Длительность работы в ночные смены и риск развития углеводных нарушений

У машинистов и диспетчеров с большим (> 5 лет) стажем работы изменения в характеристиках сна становятся более однотипными. Происходит сокращение представленности глубоких стадий дельта-сна, увеличивается представленность стадии быстрого сна, нарушается распределение дельта-сна по циклам сна в пользу последних циклов, приуроченных к утренним часам, имеет место смещение стадий сна, на фоне быстрого сна могут появляться сонные веретена [21]. Сменная работа с ночными сменами за счет нарушения стадии сна, а также нарушения циркадного ритма секреции гормонов, неправильного пищевого поведения способствует возникновению метаболического синдрома: ожирения, гипертонической болезни и СД2 [22].

В нашей работе оценена корреляционная взаимосвязь между ИМТ, нарушениями углеводного обмена и стажем работы у 30 работников локомотивных бригад, работающих по сменному графику с ночными сменами более 5 лет.

По результатам исследования установлена прямая заметная взаимосвязь по шкале Чеддока между стажем работы и ИМТ пациентов: $0,357$ ($p < 0,05$).

Прослеживается определенная закономерность по частоте случаев СД2 в зависимости от продолжительности рабочего стажа (табл. 3). Обращает на себя внимание тот факт, что уже при продолжительности рабочего стажа от 5 до 10 лет верифицированы 2 случая СД2. Нарастание частоты случаев ожирения ассоциируется преимущественно со стажем работы в ночные часы более 10 лет.

Вероятно, большую лепту в ухудшение процессов метаболизма вносит изменение циркадных ритмов секреции гормонов и пищевого поведения за счет изменения светового дня. Более того, в настоящее время, как известно, ожирение рассматривается не только и не столько как заболевание, основу которого составляет превосходство потребления энергии над дефицитом ее расхода, а как заболевание со сложнейшим механизмом взаимодействия различных генетических факторов и образом жизни человека [23]. Сеем предположить, что именно образ жизни наших пациентов на рабочем месте и стал активатором нарушения этих взаимодействий.

Выводы

1. 91% работников локомотивных бригад железнодорожного транспорта со сменным графиком и наличием ночных смен страдают избыточной массой тела и ожирением различной степени. Для предотвращения развития метаболического синдрома и вероятности развития в будущем СД2 у таких лиц необходимо разработать индивидуальные рекомендации по изменению их стиля жизни, пищевого поведения во время ночных смен.

2. У 10 пациентов 2-й группы исследования впервые установлены нарушения углеводного обмена различной степени, что диктует необходимость проведения более тщательного обследования работников локомотивных депо с целью раннего выявления нарушений углеводного обмена. Всем пациентам при уровне HbA_{1c} от 6,0 до 6,5% для уточнения характера углеводных нарушений рекомендуется проведение СГТТ [23].

Таблица 3. Распределение пациентов по стажу работы внутри исследуемых групп* и частота встречаемости сахарного диабета типа 2 и ожирения

Стаж работы, годы	Сахарный диабет типа 2 (n=15)	Ожирение (n=15)
>5	2 (13,3%)	2 (13,3%)
>10	5 (33,3%)	6 (40%)
>20	8 (53,3%)	7 (46,7%)

* – $p > 0,05$ между группами.

При выявлении ранних нарушений углеводного обмена необходимо диспансерное наблюдение за пациентами с контролем гликемии, HbA_{1c} 1 раз в 3 мес, а также при показании проведение СГТТ 1 раз в полгода [24]. Также пациентам с преддиабетом необходимо назначение комплексной терапии, включающей рекомендации по коррекции образа жизни, рациональному питанию с ограничением легкоусвояемых углеводов и углеводного компонента пищи в ночные перекусы, а также возможно подключение в качестве профилактики СД2 медикаментозной терапии [25].

3. Ночные смены способствуют развитию метаболического синдрома, СД и других заболеваний за счет десинхроноза дня и ночи, нарушения питания, неблагоприятных социальных факторов. У работников локомотивных бригад со стажем работы более 5 лет изменения в характеристиках сна становятся более однотипными, что повышает риск развития заболеваний, в том числе СД2 [21]. Таким образом, СД2 ассоциируется у работников локомотивных бригад со стажем работы. Пациенты со стажем работы более 5 лет нуждаются в более тщательном наблюдении.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гариева Майя Акакиевна – врач-эндокринолог, аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

E-mail: mariami115@mail.ru

Кондратьева Лариса Васильевна – кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

E-mail: kondratieva88@mail.ru

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

E-mail: parlodel@mail.ru

Черникова Наталья Альбертовна – кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

E-mail: nachendoc@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации // Сахарный диабет. 2011. № 1. С. 15–18.
2. Engelgau M.M., Narayan K.M., Herman W.H. Screening for type 2 diabetes // Diabetes Care. 2000. Vol. 23, N 10. P. 1563–1580.
3. Lawrence J., Robinson A. Screening for diabetes in general practice // Prev. Cardiol. 2003. Vol. 6, N 2. P. 78–84.
4. Kawasaki R., Wang J.J., Wong T.Y., Kayama T. et al. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with retinopathy in Japanese population: the Funagata study // Diabetes Obes. Metab. 2008. Vol. 10, N 6. P. 514–515.
5. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., Meisinger C. et al.; KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3 // Pain Med. 2009. Vol. 10, N 2. P. 393–400.
6. Калинина И.В. Особенности метаболического синдрома и его компонентов у работников железнодорожного транспорта : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2013.
7. Морозова Е.П. Факторы риска и особенности внутренней патологии у работников железнодорожного транспорта : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород. 1996. 19 с.
8. Цфасман А.З., Гутникова О.В., Ильина Т.В. Лекарственные средства и безопасность движения поездов : методическое пособие. М. : МГУПС, РАПС, 2008. 68 с.
9. Цфасман А.З., Алпаев Д.В. Циркадная ритмика артериального давления при измененном суточном ритме жизни. М., 2010. 91 с.
10. Цфасман А.З. Курс железнодорожной медицины. М. : Репроцентр, 2009. 328 с.
11. Дедов И.И., Шестакова М.В. Клинические рекомендации «Алгоритм специализированной помощи больным сахарным диабетом». М., 2015. С. 7–9.
12. International Diabetes Federation. Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence. Brussels : IDF, 2011. 130 p.
13. Окорочков П.Л., Васюкова О.В., Воронцов А.В. Методы оценки количества и распределения жировой ткани в организме и их клиническое значение // Пробл. эндокринологии. 2014. № 3. С. 54.
14. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. М., 2011. 115 с.
15. Каминский Л.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных. Л. : Медицина, 1964. 251 с.
16. Маркова Т.Н., Кичигин В.А. Оценка объема жировой ткани антропометрическими и лучевыми методами и его связь с компонентами

- метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. 2013. № 2. С. 26.
17. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 61.
18. Аметов А.С., Абдулкадирова Ф.Р. Опыт применения Редуксина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Эндокринология. 2014. № 2. С. 32–37.
19. Мисникова И.В., Древал А.В. Алгоритм диагностики сахарного диабета 2 типа и контроль углеводного обмена. М. : ГБУЗ МО Моники им. М.В. Владимирского, 2015. С. 12.
20. Древал А.В., Мисникова И.В., Барсуков И.А., Пончакова Г.В. и др. Распространенность сахарного диабета 2-го типа и других нарушений углеводного обмена в зависимости от критериев диагностики // Сахарный диабет. 2010. № 1. С. 116–121.
21. Цфасман А.З. Профессия и гипертония. М. : ЭКСМО, 2012. С. 130–156.
22. Hurt R.T., Frazier T.H., Kaplan L.M. Obesity epidemic overview, pathophysiology and the intensive care unit conundrum // J. Parenter. Enteral Nutr. 2011. Vol. 35. P. 4–13.
23. Гариева М.А., Аметов А.С., Кондратьева Л.В. Влияние ночных смен у работников локомотивных бригад железнодорожного транспорта на развитие нарушений углеводного обмена // III Всероссийский эндокринологический конгресс с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии»: сборник тезисов. М., 2017. URL: <https://rae-org.ru/events/iii-vserossiyskiy-endokrinologicheskij-kongress-s-mezhdunarodnym-uchastiem-innovacionnye>.
24. Urek R., Crncevic-Urek M., Cubrilo-Turek M. Obesity a global public health problem // Acta Med. Croatica. 2007. Vol. 61. P. 161–164.
25. Цфасман А.З., Алпаев Д.В. Методические рекомендации по режиму питания лиц, работающих с ночными сменами. М., 2016. С. 19.

REFERENCES

1. Suntsov Yu.I., Bolotskaya L.L., Maslova O.V., Kazakov I.V. Epidemiology of diabetes mellitus prognosis of its prevalence of the Russian Federation. Sakharniy diabet [Diabetes mellitus]. 2011; (1): 15–8. (in Russian)
2. Engelgau M.M., Narayan K.M., Herman W.H. Screening for type 2 diabetes. Diabetes Care. 2000; 23 (10): 1563–80.
3. Lawrence J., Robinson A. Screening for diabetes in general practice. Prev Cardiol. 2003; 6 (2): 78–84.
4. Kawasaki R., Wang J.J., Wong T.Y., Kayama T., Yamashita H. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with retinopathy in Japanese population: the Funagata study. Diabetes Obes Metab. 2008; 10 (6): 514–5.
5. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., Meisinger C., et al.; KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. Pain Med. 2009; 10 (2): 393–400.
6. Kalinina I.V. Features of the metabolic syndrome and its components in workers of a railway transportation: Diss. Barnaul, 2013. (in Russian)
7. Morozova E.P. the risk Factors and characteristics of internal diseases in workers of railway transport: Diss. Nizhny Novgorod, 1996: 19 p. (in Russian)
8. Tsfasman A.Z., Gutnikova O.V., Ilyina T.V. Medicines and traffic safety of trains. Moscow: MGUPS, RAPS, 2008: 68 p. (in Russian)
9. Tsfasman A.Z., Alpaev D.V. Circadian rhythms of arterial blood pressure in altered diurnal life pattern. Moscow, 2010: 91 p. (in Russian)
10. Tsfasman A. Z. Course in railway medicine. Moscow: Reprintsent, 2009: 328 p. (in Russian)
11. Dedov I.I., Shestakova M.V. Standards of specialized diabetes care. 7th ed. Moscow, 2015. P. 7–9. (in Russian)
12. International Diabetes Federation. Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence. Brussels: IDF, 2011: 130 p.
13. Okorokov P. L., Vasyukova, O. V., Vorontsov A. V. Methods of assessment the quantity and distribution of adipose tissue in the body and their clinical importance. Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]. 2014. (3): 54. (in Russian)
14. Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabetes mellitus: diagnosis, treatment, profilaxis. Moscow, 2011: 115 p. (in Russian)
15. Kaminsky L.S. Statistical processing of laboratory and clinical data. Leningrad: Medicine, 1964: 251 p. (in Russian)
16. Markova T.N., Kichigin V.A. Evaluation of adipose tissue mass with anthropometric and visualization methods; its relation to the components of the metabolic syndrome. Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]. 2013; (2): 26. (in Russian)
17. Ametov A.S. Type 2diabetes mellitus. Problems and solutions. Moscow: GEOTAR-Media, 2015: 61. (in Russian)
18. Ametov A.S., Abdulkadirova F.R. Experience with the use Reduxine in patients with type 2 diabetes mellitus. Endokrinologiya [Endocrinology]. 2014; (2): 32–37. (in Russian)
19. Misnikova I.V., Dreval A.V. Algorithm for the diagnosis of type 2 diabetes mellitus and the control of glycemic disorders. Moscow: GBUZ MO MONIKI. im. M.V. Vladimirovskogo. M., 2015: 12. (in Russian)
20. Dreval A.V., Misnikova I.V., Barsukov I.A., Ponchakova G.V., et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and other abnormalities of carbohydrate metabolism depending on diagnostic criteria. Sakharniy diabet [Diabetes mellitus]. 2010; (1): 116–21. (in Russian)
21. Tsfasman A.Z. Profession and hypertension. Moscow: EKSMO, 2012: 130–56. (in Russian)
22. Hurt R.T., Frazier T.H., Kaplan L.M. Obesity epidemic overview, pathophysiology and the intensive care unit conundrum. J Parenter Enteral Nutr. 2011; 35: 4–13.
23. Garieva M. A., Ametov A. S., Kondratieva L. V. Influence of night shifts workers of locomotive brigades of railway transport on the development of disorders of carbohydrate metabolism. In: III All-Russian Congress of endocrinology with international participation «Innovative Technologies in Endocrinology». Book of abstracts. Moscow. 2017. URL: <https://rae-org.ru/events/iii-vserossiyskiy-endokrinologicheskij-kongress-s-mezhdunarodnym-uchastiem-innovacionnye> (in Russian)
24. Urek R., Crncevic-Urek M., Cubrilo-Turek M. Obesity a global public health problem. Acta Med Croatica. 2007; 61: 161–4.
25. Tsfasman A.Z., Alpaev D.V. Methodological recommendations on the diet of persons working in night shift. Moscow, 2016: 19. (in Russian)

Связь биологически активного тестостерона с жесткостью сосудистой стенки у женщин в постменопаузальном периоде



Магкаева О.В.,
Улубиева Е.А.,
Автандилов А.Г.

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

Цель исследования – оценить влияние биологически активного тестостерона на жесткость сосудистой стенки у женщин с возрастом.

Материал и методы. Обследованы 107 пациенток, разделенных на 2 группы. В 1-ю группу были включены 57 женщин 30–35 лет с сохраненной менструальной функцией, обследованных во вторую фазу менструального цикла, во 2-ю группу – 50 женщин в постменопаузальном периоде, срок которого варьировал от 2 до 5 лет. Всем женщинам проводили суточное мониторирование артериального давления с определением показателей ригидности артерий, центрального аортального давления, кровотока осциллометрическим методом, сосудистой жесткости фотоплетизмографическим методом, лабораторное определение уровней андрогенов и эстрогенов.

Результаты. В ходе исследования установлено, что у женщин в периоде постменопаузы без дополнительных факторов риска отмечается развитие жесткости сосудов, что проявляется увеличением модуля упругости, индекса аугментации, скорости пульсовой волны, индекса отражения, а также ряда других показателей, уменьшение содержания не только эстрогенов, но и биологически активного тестостерона.

Заключение. Определение свободного андрогенного индекса является более информативным показателем для прогнозирования скорости старения сосудистой стенки, чем определение уровня общего тестостерона, при этом концентрация биологически активного тестостерона оказывает положительное действие на сосуды при физиологических концентрациях.

Ключевые слова:

женщины, постменопауза, сосудистая жесткость, свободный андрогенный индекс, индекс ригидности, податливость сосудистой системы

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 2. С. 95–102.

Статья поступила в редакцию: 18.04.2017. Принята в печать: 03.05.2017.

Relationship of biologically active testosterone with vascular stiffness in postmenopausal women

Magkaeva O.V., Ulubieva E.A.,
Avtandilov A.G.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

The **aim** of the study was to rate impact of the biologically active testosterone to vascular stiffness in women with age.

Material and methods. Patients were divided into 2 groups: 1 group – 30–35 years old women with stored menstrual function in the second phase of the menstrual cycle; 2 group – 50–55 years old women with

menopausal period 2–5 years. All women have conducted daily blood pressure study, defined stiffness index, central aortic pressure, blood flow indicators were studied by method of volumetric compression oscillometry, indicators of vascular stiffness were studied by method of photoplethysmography, they also determined the level of androgen and estrogens.

The results. The study found that vascular stiffness develop in women without risk factors in postmenopause, increases the modulus of elasticity, augmentation index, decreases the level of biologically active androgens and estrogens.

Conclusion. Free androgen index at physiological concentrations is more informative indicator predicting the aging speed of vessels, than total testosterone.

Keywords:

women, postmenopause, vascular stiffness, free androgen index, stiffness index, give of the vascular system

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2017; (2): 95–102.

Received: 18.04.2017. Accepted: 03.05.2017.

Роль андрогенов у женщин в разные возрастные периоды привлекает все большее внимание исследователей. До недавнего времени андрогены рассматривались исключительно как мужские половые гормоны, но у женщин они являются предшественниками эстрогенов, а их концентрация в несколько раз превышает концентрацию эстрогенов [1]. Общий тестостерон в организме представлен двумя фракциями:

I фракция – тестостерон, который циркулирует в крови в свободном состоянии. Этот тестостерон оказывает биологическое воздействие на клетки организма – миоциты мышечной ткани, костную, жировую ткань и т.д.;

II фракция – тестостерон, связанный с транспортными белками крови:

- 1) с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ);
- 2) с белком альбумином.

Количество тестостерона, доступного для использования тканями организма, зависит от колебания уровня ГСПГ. В нормальном состоянии с ГСПГ связано от 40 до 60% тестостерона, большая часть оставшегося слабо соединена с альбумином, и только около 2% свободного тестостерона непосредственно доступно для тканей. Таким образом, содержание фракций тестостерона зависит как от уровня тестостерона, так и от содержания белков. Белок плазмы крови, который участвует в связывании/транспорте половых гормонов, синтезирующийся в печени, называется ГСПГ. Уровень синтеза ГСПГ в печени прямо пропорционально зависит от концентрации половых гормонов в организме: эстрогены увеличивают, а андрогены снижают его продукцию. В связи с этим содержание ГСПГ у женщин почти вдвое выше, чем у мужчин. При снижении продукции андрогенов увеличение синтеза ГСПГ обуславливает поддержание на постоянном уровне общего тестостерона, а концентрация его свободной фракции снижается. Исходя из вышесказанного для оценки биодоступного тестостерона используется простой непрямой параметр – свободный андрогенный индекс (САИ).

Тестостерон оказывает действие на организм путем связывания с внутриклеточными рецепторами, после чего он переходит в активированное состояние, а комплекс гормон–рецептор перемещается к гормончувствительному элементу в ядре. Связывание с определенными генами увеличивает уровень их транскрипции [1, 2]. Благодаря использованию иммуногистохимии со специфическими поли- и моноклональными антителами установлено, что рецепторы к андрогенам локализованы практически во всех типах тканей, в том числе и в мышечной оболочке сосудистой стенки [2].

Указанные половые гормоны, как известно, меняют свою концентрацию с возрастом. Одним из значимых периодов в жизни женщины является наступление менопаузы. Термин «естественная менопауза» подразумевает закономерное прекращение менструаций, вследствие снижения активности фолликулярного аппарата яичников. О наступившей менопаузе можно судить при наличии аменореи в течение 12 последовательных месяцев. Период после менопаузы считается постменопаузальным [3].

Несмотря на важную функцию андрогенов в жизнедеятельности организма женщин в разные возрастные периоды, их роль изучена недостаточно. Остаются нерешенными вопросы о влиянии андрогенов на сердечно-сосудистую систему, так как результаты многочисленных исследований противоречивы [4, 5]. Vernini и соавт. обследовали пациенток с физиологической менопаузой. Исследовали уровни общего и свободного тестостерона, андростендиона, измеряли толщину интима–медиа сонных артерий. Была отмечена обратная корреляция между уровнем андрогенов и толщиной интима–медиа. У женщин с наименьшей толщиной интима–медиа уровни андрогенов находились в верхней трети нормального диапазона, а с наибольшей – в нижней четверти. Авторы пришли к выводу, что андрогены могут оказывать благоприятное воздействие на стенку сонных артерий у женщин в постменопаузе [5, 6]. К аналогичному выводу в своих исследованиях пришли и другие авторы [7, 8]. В ряде исследований отмечено отрицательное воздей-

ствии тестостерона на липидный профиль у женщин. Действительно, во многих исследованиях отмечено, что более высокий уровень общего тестостерона и индекс свободных андрогенов прямо пропорционально связаны с более высоким уровнем атерогенных фракций и снижением антиатерогенных фракций [8].

R. Bell и соавт. обследовали 587 женщин в возрасте от 18 до 75 лет, не предъявлявших никаких жалоб. Не выявлено статистически значимой взаимосвязи между концентрацией эндогенного тестостерона, его надпочечниковых предшественников и уровнем липопротеинов высокой плотности, а уровень ГСПГ был обратно пропорционален уровням липопротеинов низкой плотности и триглицеридов [9].

В последние десятилетия активно изучается изменение эластичности сосудистой стенки как предиктора целого ряда заболеваний, которое сопровождается увеличением жесткости сосудистой стенки под влиянием различных факторов риска. Возраст является основным фактором, определяющим жесткость в больших упругих артериях [10, 11]. Жесткость этих артерий значительно увеличивается после 50 лет. Старение приводит к дегенерации и ремоделированию упругих компонентов артериальной стенки [11, 12]. В доступной литературе обнаружена работа A. Kolyviris и соавт. (2014) о связи САИ с изменением сосудистой жесткости у женщин в постменопаузе. Эти изменения проявляются в большей степени, чем влияние таких факторов риска, как ожирение и артериальная гипертензия [13]. В свою очередь, артериальная жесткость может быть интегральным показателем сердечно-сосудистого риска, который отражает воздействие на организм отрицательных факторов в течение жизни человека [14, 15]. Таким образом, представляет интерес оценка влияния изменений гормонального статуса на увеличение жесткости сосудистой стенки у женщин без дополнительных факторов риска с возрастом.

Цель работы – оценить влияние андрогенов на жесткость сосудистой стенки у женщин с возрастом.

Материал и методы

Обследованы 130 женщин, из них при скрининговом обследовании критериям включения соответствовали 107 пациенток, разделенных на 2 группы (табл. 1). В 1-ю группу ($n=57$) включены женщины 30–35 лет с сохраненной мен-

струальной функцией, обследованные во вторую фазу менструального цикла и не получавшие гормональную терапию. Во 2-ю группу ($n=50$) – женщины в постменопаузальном периоде, срок которого составил от 2 до 5 лет.

Критерии исключения: из исследования исключали женщин с гинекологическими заболеваниями, заболеваниями эндокринной и сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и др.), нарушением липидного обмена, ожирением, курением и другими модифицируемыми факторами риска.

Помимо общеклинических методов исследования (сбор анамнеза, осмотр) проводили исследования показателей гемодинамики с помощью:

- суточного мониторингирования артериального давления (АД) МДП-НС-02с («ДМС Передовые технологии», Россия). **Показатели ригидности артерий:** индекс аугментации (в %), модуль упругости артерий (в динах), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС, $\text{дин}\times\text{с}\times\text{см}^5$). **Показатели центрального АД:** систолическое аортальное давление, среднее аортальное давление, диастолическое аортальное давление, пульсовое аортальное давление (в мм рт.ст.), амплификация пульсового давления (в %), индекс ригидности аорты, индекс отражения в аорте (в %), индекс аугментации в аорте (в %);
- объемной компрессионной осциллометрии с использованием аппарата АПК0-8-РИЦ-М (ООО «СИМТ», Россия). **Показатели линейной скорости кровотока** (ЛинСкКров, см/с), скорости пульсовой волны (СПВ, см/с), удельного периферического сосудистого сопротивления (УПСС), систолического АД (САД, по Короткову) и диастолического АД (ДАД, по Короткову);
- фотоплетизмографии при помощи аппарата «Pulse Trace PCA 2» («Mikro Medical», Великобритания, 2000) – определение индекса жесткости (SI, м/с), индекса отражения (RI, %) сосудистой стенки.

Проводили лабораторную диагностику: определяли свободный андрогенный индекс, уровни тестостерона и эстрадиола (метод исследования – хемолюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах; лабораторное оборудование ARCHITECT).

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием программы SPSS Statistica 23. Пока-

Таблица 1. Антропометрические параметры и параметры артериального давления у женщин репродуктивного (1-я группа) и постменопаузального периода (2-я группа)

Показатель	1-я группа	2-я группа
Возраст, годы	33±3	53±3
Период после менопаузы, годы	–	3,5±1,5
Холестерин, ммоль/л	3,2±0,8	4±1,3
Триглицериды, ммоль/л	1,5±0,6	1,8±0,5
ЛПНП, ммоль/л	1,8±0,7	2,2±0,9
САД, мм рт.ст.	122±3,5	128±4,3
ДАД, мм рт.ст.	76±2,2	78±4,9
ИМТ, кг/см ²	22±3	23±5

Примечание. ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

Таблица 2. Результаты суточного мониторинга артериального давления с помощью МДП-НС-02с («ДМС Передовые технологии», Россия)

Показатель	1-я группа (30–35 лет)	2-я группа (50–55 лет)
Время распространения пульсовой волны, мс	64,4±6,3	66,8±6,28
Индекс ригидности артерий	144,3±38,2	152,4±22,2
Индекс отражения, %	94,2±4,95	95,8±4,36
Индекс аугментации, %	-5,7±4,7	-4,3±2,35*
Модуль упругости артерий, дин	10382±2171,3	11113,1±2079,4
Объемная скорость кровотока, мл/мин	126,2±59,8	134,3±51,1
Систолическое аортальное давление, мм рт.ст.	110,3±10,2	113,4±13,12
Среднее аортальное давление, мм рт.ст.	90,5±7,58	91,7±12,4
Амплификация пульсового давления, %	1,05±0,28	1,1±0,3
Индекс ригидности аорты	144,7±34,3	172,8±46,9
Модуль упругости аорты, дин	13238,6±4527,7	14895,4±1015

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$, * $p < 0,05$ – при сравнении 1-й и 2-й групп.

Таблица 3. Результаты объемной компрессионной осциллометрии с помощью аппарата АПК0-8-РИЦ-М (ООО «СИМТ», Россия)

Показатель	1-я группа (30–35 лет)	2-я группа (50–55 лет)
ЛинСкКров, см/с	47,5±7,8	56,1±9,3*
СПВ, см/с	749,4±93,04	826,4±122,9
ПСС, мл/мм рт.ст.	1,69±0,24	1,86±0,32*
ОПСС, дин×см ⁵ ×с	1416,5±243	1284,6±186,4
Степень проходимости периферических сосудов, %	103,5±8,7	97,7±21,7
УПСС	37,6±8,17	29,7±4,02
САД (по Короткову), мм рт.ст.	122,2±26,6	128±9,3
ДАД (по Короткову), мм рт.ст.	76,8±16,7	78,3±6,7

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$, * $p < 0,05$ – при сравнении 1-й и 2-й групп. Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

затели представлены в виде $M \pm SD$. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполнен путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

При проведении лабораторного исследования уровня эстрадиола оказалось, что в 1-й группе женщин он составил $42 \pm 3,2$ пг/мл, во 2-й – < 10 пг/мл, что соответствует физиологическим нормам для каждой возрастной группы женщин.

При исследовании параметров центральной гемодинамики с помощью суточного мониторинга АД (табл. 2) во 2-й группе отмечено достоверное увеличение индекса аугментации артерий с $-5,7 \pm 4,47$ до $-4,3 \pm 2,35\%$ ($p < 0,05$), что свидетельствует о росте показателей отраженной пульсовой волны по отношению к прямой и сохранении эластических свойств сосудистой стенки. В постклимактерическом периоде определяется тенденция к увеличению показателя модуля упругости артерий, по сравнению с подобным показателем женщин среднего возраста: из контрольной группы с $10\ 382 \pm 2172,3$ до $11\ 113,1 \pm 2079,4$ дин. Наблюдалась тенденция к увеличению времени распространения пульсовой волны с $64,4 \pm 6,3$ в 1-й группе до $66,8 \pm 6,28$ мс во 2-й. Это свидетельствовало об уменьшении эластического компонента, что проявлялось замещением эластических волокон в стенке сосудов коллагеновыми [12]. Во 2-й группе определялась тенденция к увеличе-

нию податливости сосудистой системы, системного артериального и среднего аортального давления, увеличивалась ригидность сосудистой стенки. При оценке изменений стенки аорты в постменопаузальном периоде менялись параметры ее эластичности: увеличивался индекс ригидности аорты с $144,7 \pm 34,3$ до $172,8 \pm 46,9$, модуль упругости аорты с $13238,6 \pm 4527,7$ до $14895,4 \pm 1015$ дин. Динамика изменений полученных показателей свидетельствовала о росте сосудистой жесткости, связанной с возрастом и резким снижением защитной роли эстрогенов после менопаузы [14].

По данным объемной компрессионной осциллометрии (табл. 3) отмечалось достоверное увеличение линейной скорости кровотока с $47,5 \pm 7,8$ в 1-й группе до $56,1 \pm 9,3$ см/с во 2-й группе ($p < 0,05$); также отмечалась тенденция к росту скорости пульсовой волны с $749,4 \pm 93,04$ в 1-й группе до $826,4 \pm 122,9$ см/с во 2-й. Достоверно увеличивалась податливость сосудистой стенки (ПСС) с $1,69 \pm 0,24$ в 1-й группе до $1,86 \pm 0,32$ мл/мм рт.ст. во 2-й ($p < 0,05$). В группе женщин с утраченной менструальной функцией также отмечалась тенденция к росту показателей индекса отражения с $51,2 \pm 9,6$ до $56,58 \pm 9,3\%$, достоверно увеличивался индекс жесткости артериальной стенки по сравнению с показателями 1-й группы по данным фотоплетизмографии с $5,52 \pm 0,46$ до $7,14 \pm 1,22$ мс ($p < 0,05$) (табл. 4). Полученные данные свидетельствовали о нарастании тонуса периферических артерий (индекс RI), примерно в равной степени с ростом тонуса крупных сосудов (индекс SI) с возрастом [18].

Таблица 4. Результаты фотоплетизмографии с помощью аппарата «Pulse Trace PCA 2» («Mikro Medical», Великобритания, 2000)

Показатель	1-я группа (30–35 лет)	2-я группа (50–55 лет)
RI, %	51,2±9,6	56,58±9,3
SI, м/с	5,52±0,46	7,14±1,22*

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$, при * $p < 0,05$ – при сравнении показателей 1-й и 2-й групп. Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

При исследовании параметров андрогенного статуса отмечено достоверное снижение всех показателей. Уровень общего тестостерона уменьшился с возрастом с $0,33 \pm 0,24$ в группе женщин 30–35 лет до $0,22 \pm 0,05$ нг/мл в группе 50–55-летних женщин. Уровень ГСПГ уменьшился с $68,7 \pm 10,6$ до $47,8 \pm 13,4$ нмоль/л соответственно снижению значения САИ с $1,72 \pm 0,48$ в 1-й группе до $1,65 \pm 0,6\%$ во 2-й.

Обсуждение

Таким образом, проведенное исследование показало, что с возрастом отмечается повышение жесткости сосудов, которое обусловлено снижением содержания эластина и увеличением коллагена в сосудистой стенке, а также качественными изменениями, происходящими в мышечной стенке и адвентиции [12, 14]. По результатам исследования не обнаружено связи общего тестостерона с параметрами сосудистой жесткости.

Индекс жесткости (SI) отражает среднюю скорость распространения пульсовых волн по крупным резистивным сосудам, таким как аорта и ее ветви. Параметр является расчетным и соответствует отношению длины аорты испытуемого к временному интервалу между максимумами прямой и отраженной пульсовой волны [14, 15]. Физиологический смысл жесткости заключается в оценке скорости прохождения пульсовой волны от сердца до участка отражения. С увеличением жесткости крупных резистивных сосудов, в первую очередь аорты, скорость распространения пульсовых волн возрастает, что отражается на увеличении данного индекса. При этом у женщин в период постменопаузы несколько увеличивается степень корреляционной связи САИ и индекса жесткости (SI), что свидетельствует о вкладе дополнительного фактора – САИ наряду с возрастом в развитие сосудистой жесткости (рис. 1) [17, 18].

В проведенном исследовании у женщин в постменопаузе податливость сосудистой системы рассматривается как согласованная с АД пропускная способность артериального русла в целом и функционально ассоциирована не только с АД и ударным выбросом, но и с изменением эластичности сосудов. Указанный параметр зависит от возраста. С увеличением артериальной жесткости податливость сосудистой системы уменьшается, чаще всего данные изменения бывают обусловлены артериальной гипертензией. Полученные в ходе исследования парадоксальные данные об отсутствии снижения податливости сосудистой системы, имеющей тенденцию даже к некоторому росту с возрастом, могут косвенно свидетельствовать о возможном влиянии биологически активного тестостерона. Это связано с тем, что в исследовании участвовали практически здоровые жен-

щины, без дополнительных факторов риска, с небольшим сроком постменопаузы (от 2 до 5 лет), в течение которого, вероятно, сохранялось протективное действие физиологических концентраций андрогенов.

Связи обсуждаемых выше гемодинамических параметров с андрогенным статусом в 1-й группе не обнаружено. Однако у женщин в постменопаузе выявлялась слабая прямая корреляционная связь между уровнем САИ и податливостью сосудистой системы ($r=0,3$) ($p < 0,05$) (рис. 2). Все это позволяет предполагать, что сохранение нормальной податливости сосудистой системы, вероятно, связано с нормальным уровнем биологически активного тестостерона.

Определялась также прямая корреляционная связь между уровнем САИ и степенью проходимости периферических сосудов у женщин в постменопаузе (рис. 3, табл. 5). Обнаружение данной связи свидетельствует, чем выше степень проходимости сосудов, тем выше САИ, и наоборот. Степень проходимости периферических сосудов – вели-

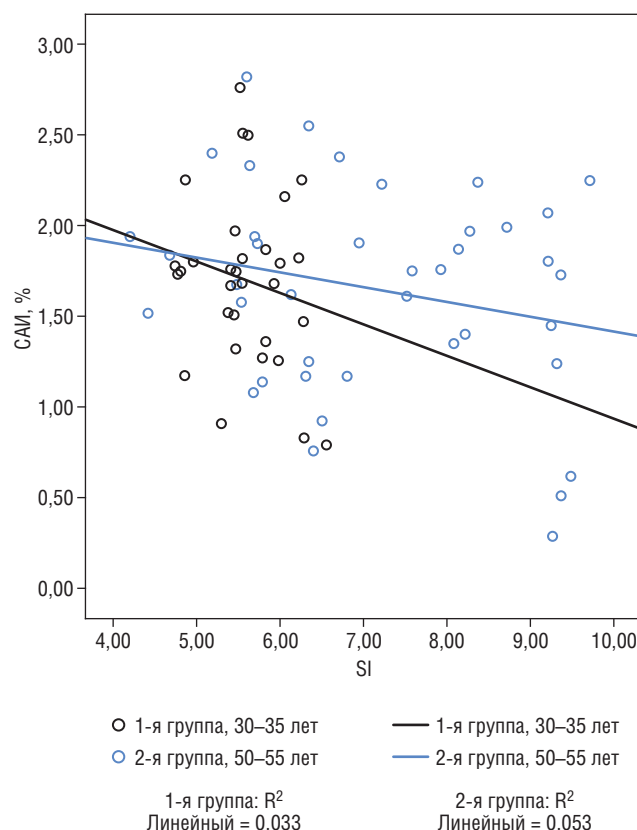


Рис. 1. Показатели свободного андрогенного индекса (САИ) и индекса жесткости (SI) у женщин 1-й группы (30–35 лет; $r=-0,2$) и 2-й группы (50–55 лет; $r=-0,3$) ($p < 0,05$ для всех случаев)

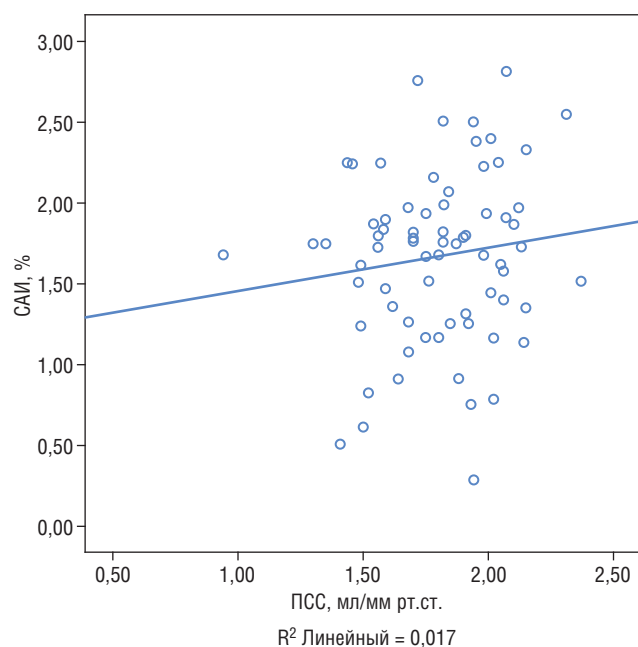


Рис. 2. Показатели свободного андрогенного индекса (САИ) и податливости сосудистой системы (ПСС) у женщин 2-й группы (50–55 лет) ($r=0,3$, $p<0,05$ для всех случаев)

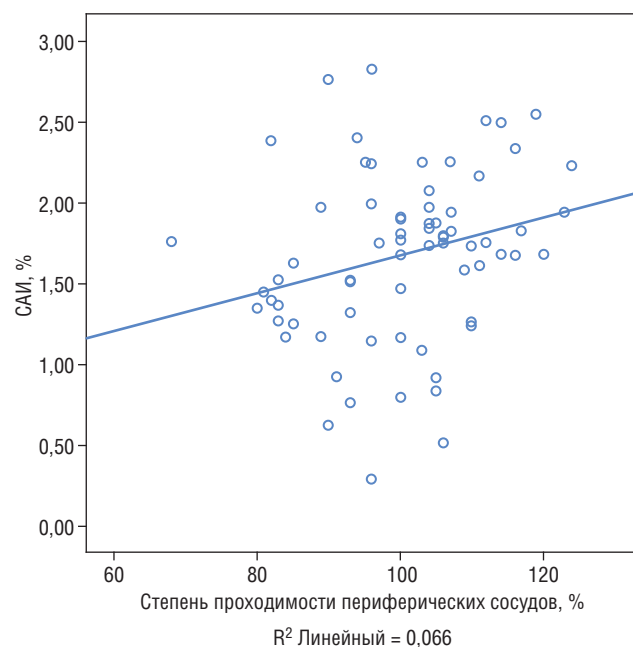


Рис. 3. Показатели свободного андрогенного индекса (САИ) и степень проходимости периферических сосудов у женщин 2-й группы (50–55 лет) ($r=0,3$, $p<0,05$ для всех случаев)

Таблица 5. Результаты лабораторных исследований андрогенного статуса

Показатель	1-я группа (30–35 лет)	2-я группа (50–55 лет)
Тестостерон, нг/мл	0,33±0,06	0,22±0,05*
ГСПГ, нмоль/л	68,7±10,6	47,8±13,4*
САИ, %	1,72±0,48	1,65±0,6*
Эстрадиол, пг/мл	42±3,2	<10

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$, при * $p<0,05$ – при сравнении 1-й и 2-й групп. Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

чина, отражающая уровень соответствия сопротивления периферических сосудов сердечному выбросу. В норме соотношение удельного сопротивления периферических сосудов фактического (УСПСф) к рабочему (УСПСр) должно находиться в пределах 85–115%, превышение или снижение этого диапазона свидетельствует о констрикторной или дилататорной реакции периферических сосудов соответственно. В связи с этим снижение степени проходимости периферических сосудов с $103,5 \pm 8,7$ в 1-й группе до $97,7 \pm 21,7\%$ во 2-й обусловлено нарастанием RI, которое в свою очередь свидетельствует о нарастании тонуса артериол.

Таким образом, более медленное снижение уровня тестостерона по сравнению с эстрогенами, уровень которых снижается быстрее в период наступления менопаузы [17], позволяет предположить возможное положительное влияние биологически активного тестостерона на состояние сосудистой стенки. Указанные изменения могут лежать в основе одного из механизмов поддержания эластичности и сохранения физиологической упругости сосудистой стенки, что проявляется замедлением сосудистого старения. Определение САИ в процессе физиологического старения организма женщин, предположительно, позволяет

оценить морфофункциональный статус сосудов и формирование патологической жесткости у пациентов в постменопаузальном периоде, чего не позволяет сделать оценка уровня общего тестостерона.

Следовательно, более длительное поддержание физиологических норм биологически активного тестостерона, вероятно, способствует сохранению физиологической эластической компоненты сосудистой стенки, что может замедлить процесс старения сосудов.

Выводы

1. САИ является одним из показателей, вносящих вклад в сохранение эластичности сосудистой стенки в постменопаузе.
2. У практически здоровых женщин независимо от возраста при сравнении значений общего тестостерона с параметрами сосудистой жесткости связи не обнаружено.
3. Сохранение САИ способствует повышению проходимости периферических сосудов, увеличению податливости сосудистой системы, что может свидетельствовать о возможном влиянии биологически активного тестостерона на поддержание эластичности сосудистой стенки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва:
Магкаева Оксана Валерьевна – аспирант кафедры терапии и подростковой медицины

E-mail: oxana.magkaeva@yandex.ru

Улубиева Елена Арсеновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и подростковой медицины

Автандилов Александр Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины

ЛИТЕРАТУРА

- Manolakou P., Angelopoulou R., Bakoyiannis Ch., Bastounis E. The effects of endogenous and exogenous androgens on cardiovascular disease risk factors and progression // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2009. Vol. 7. P. 44–52.
- Mooradian A.D., Morley J.E., Korenman S.G. Biological actions of androgens // *Endocr. Rev.* 1987. Vol. 8, N 1. P. 1–28.
- Артымук Н.В. Пострелиз 14-го Международного конгресса по менопаузе, Канкун, Мексика, 1–4 мая 2014 г. // *Гинекология.* 2014. № 4. С. 53–57.
- Bernini G. P., Sgro M., Moretti A., Argenio G. F. et al. Endogenous androgens and carotid intimal-medial thickness in women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 2008–2012.
- Golden S.H., Maguire A., Ding J., Crouse J.R. et al. Endogenous postmenopausal hormones and carotid atherosclerosis: a case-control study of the Atherosclerosis Risk in Communities Cohort // *Am. J. Epidemiol.* 2002. Vol. 155. P. 437–445.
- Montalcini T., Gorgone G., Gazzaruso C., Sesti G. et al. Role of endogenous androgens on carotid atherosclerosis in non-obese postmenopausal women // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2007. Vol. 17. P. 705–711.
- Debing E., Peeters E., Duquet W., Poppe K. et al. Endogenous sex hormone levels in postmenopausal women undergoing carotid artery endarterectomy // *Eur. J. Endocrinol.* 2007. Vol. 156. P. 687–693.
- Mudali S., Dobs A.S., Ding J., Cauley J.A. et al. Endogenous postmenopausal hormones and serum lipids: the Atherosclerosis Risk in Communities Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 1202–1209.
- Bell R.G., Davison S.L., Papalia M.-A., McKenzie D. et al. Endogenous androgen levels and cardiovascular risk profile in women across the adult life span // *Menopause.* 2007. Vol. 14, N 4. P. 630–638.
- Zieman S.J., Melenovsky V., Kass D.A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25. P. 932–943.
- Евсеева М.Е., Сергеева О.В., Добросельский В.Н., Особенности центрального аортального давления и индекса аугментации у лиц молодого возраста с учетом факторов сердечно-сосудистого риска // *Артериал. гипертензия.* 2015. Т. 21, № 1. С. 59–68.
- O'Rourke M.F., Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging. A clinical perspective // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50. P. 1–13.
- Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35 (Abst. Suppl.). P. 196.
- Кочкина М.С., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение // *Кардиология.* 2005. № 1. С. 63–71.
- Nathorst-Boos J., Floter A., Jarcander-Rollf M. Treatment with percutaneous testosterone gel in postmenopausal women with decreased libido-effects on sexuality and psychological well-being // *Maturitas.* 2006. Vol. 53. P. 11–18.
- Ling Sh., Komesaroff P. A., Sudhir K. Cardiovascular physiology of androgens and androgen testosterone therapy in postmenopausal women // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2009. Vol. 9, N 1. P. 29–37.
- Davison S.L., Bell R., Donath S., Montalto J.G. et al. Androgen levels in adult females: Changes with age, menopause, and oophorectomy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 3847–3853.
- Millasseau S.C., Ritter J.M., Takazawa K., Chowienicz P.J. Contour analysis of the photoplethysmographic pulse measured at the finger // *J. Hypertens.* 2006. Vol. 24. P. 1449–1456.

REFERENCES

- Manolakou P., Angelopoulou R., Bakoyiannis Ch., Bastounis E. The effects of endogenous and exogenous androgens on cardiovascular disease risk factors and progression. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009; 7: 44–52.
- Mooradian A.D., Morley J.E., Korenman S.G. Biological actions of androgens. *Endocr Rev.* 1987; 8 (1): 1–28.
- Артымук Н.В. Пострелиз 14th International Menopause Congress, Cancun, Mexico, May 1-4, 2014. *Ginekologiya [Gynecology].* 2014; 4: 53–7. (in Russian)
- Bernini G.P., Sgro M., Moretti A., Argenio G.F., et al. Endogenous androgens and carotid intimal-medial thickness in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 2008–12.
- Golden S.H., Maguire A., Ding J., Crouse J.R., et al. Endogenous postmenopausal hormones and carotid atherosclerosis: a case-control study of the Atherosclerosis Risk in Communities Cohort. *Am J Epidemiol.* 2002; 155: 437–45.
- Montalcini T., Gorgone G., Gazzaruso C., Sesti G., et al. Role of endogenous androgens on carotid atherosclerosis in non-obese postmenopausal women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007; 17: 705–11.
- Debing E., Peeters E., Duquet W., Poppe K., et al. Endogenous sex hormone levels in postmenopausal women undergoing carotid artery endarterectomy. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156: 687–93.
- Mudali S., Dobs A.S., Ding J., Cauley J.A., et al. Endogenous postmenopausal hormones and serum lipids: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 1202–9.
- Bell R.G., Davison S.L., Papalia M.-A., McKenzie D., et al. Endogenous androgen levels and cardiovascular risk profile in women across the adult life span. *Menopause.* 2007; 14 (4): 630–8.
- Zieman S.J., Melenovsky V., Kass D.A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 932–43.

11. Evseyeva M.E., Sergeeva O.V., Dobroselskiy V.N. Central aortic pressure and augmentation index in young adults with regard to cardiovascular risk factors. *Arterialnaya gipertenziya [Arterial Hypertension]*. 2015; 21(1): 59–68. (in Russian)
12. O'Rourke M. F., Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging. A clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 1–13.
13. *Eur Heart J*. 2014; 35 (Abst. Suppl.): 196.
14. Kochkina M.S., Zateyshchikov D.A., Sidorenko B.A. Measurement of Arterial Stiffness and Its Clinical Value. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2005; (1): 63–71. (in Russian)
15. Nathorst-Boos J., Floter A., Jarcander-Rollf M. Treatment with percutaneous testosterone gel in postmenopausal women with decreased libido-effects on sexuality and psychological well-being. *Maturitas*. 2006; 53: 11–8.
16. Ling Sh., Komesaroff P. A., Sudhir K. Cardiovascular physiology of androgens and androgen testosterone therapy in postmenopausal women. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2009; 9 (1): 29–37.
17. Davison S.L., Bell R., Donath S., Montalto J.G., et al. Androgen levels in adult females: Changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 3847–53.
18. Millasseau S.C., Ritter J.M., Takazawa K., Chowienczyk P.J. Contour analysis of the photoplethysmographic pulse measured at the finger. *J Hypertens*. 2006; 24: 1449–56.

Случай первичного гиперальдостеронизма в клинической практике



Аглиуллина Т.Ф.,
Авзалетдинова Д.Ш.,
Моругова Т.В.,
Хусаинова Л.Н.,
Хамидулина З.З.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Уфа

Синдром первичного гиперальдостеронизма впервые описал J. Conn (1955) в связи с альдостерон-продуцирующей аденомой коры надпочечников (альдостеромой), удаление которой привело к исчезновению метаболических и клинических проявлений. По данным литературы, распространенность первичного гиперальдостеронизма среди лиц с эссенциальной артериальной гипертензией составляет почти 10%.

Современная диагностика первичного гиперальдостеронизма основана на определении отношения концентрации альдостерона к активности ренина плазмы у больных с артериальной гипертензией. Однако выявляемость первичного гиперальдостеронизма остается низкой из-за переоценки гипокалиемии и стойкой артериальной гипертензии как основных диагностических критериев. Несвоевременная диагностика отражается на качестве жизни пациента и влияет на прогноз заболевания. В этой связи целесообразно описание новых случаев первичного гиперальдостеронизма с анализом тактических и диагностических ошибок.

Ключевые слова:

первичный гиперальдостеронизм, артериальная гипертензия, альдостерон

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 2. С. 103–107.

Статья поступила в редакцию: 29.04.2017. Принята в печать: 01.06.2017.

Case of primary aldosteronism in clinical practice

Agliullina T.F., Avzaletdinova D.Sh., Morugova T.V., Khusainova L.N., Khamidullina Z.Z. Bashkir State Medical University, Ufa

The syndrome of primary aldosteronism was first described by J. Conn (1955) in connection with the aldosterone-producing adrenal adenoma (aldosterome), the removal of which led to the disappearance of metabolic and clinical manifestations. According to the literature, the prevalence of primary aldosteronism among persons with essential hypertension is almost 10%.

Modern diagnostics of primary aldosteronism is based on the determination of the ratio of aldosterone concentration to plasma renin activity in patients with arterial hypertension. However, the detectability of primary aldosteronism remains low due to a reassessment of hypokalemia, persistent hypertension, as the main diagnostic criteria. Untimely diagnosis affects the quality of life of a patient and affects the prognosis of the disease. In this regard, it is useful to describe new cases of primary aldosteronism with the analysis of tactical and diagnostic errors.

Keywords:

diabetes, metformin, non-alcoholic fatty liver, polycystic ovary syndrome

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2017; (2): 103–7.

Received: 29.04.2017. Accepted: 01.06.2017.

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) – это клинический синдром, развивающийся в результате избыточной продукции альдостерона корой надпочечников, при котором секреция альдостерона полностью или частично автономна по отношению к ренин-ангиотензиновой системе, что обуславливает развитие низкорениновой артериальной гипертензии [1].

Причинами ПГА являются альдостерон-продуцирующая аденома (АПА), первичный идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА), обусловленный двусторонней гиперплазией надпочечников, односторонняя гиперплазия надпочечника (ОГН), альдостерон-продуцирующая карцинома, эктопированная опухольная продукция альдостерона, семейный гиперальдостеронизм 1-го (глюкокортикоидзависимый гиперальдостеронизм – ГЗГА) и 2-го типа [1].

Впервые ПГА был описан в 1955 г. американским эндокринологом J. Conn. Он установил взаимосвязь между альдостерон-продуцирующей аденомой надпочечников, артериальной гипертензией (АГ) и гипокалиемией и рекомендовал проводить обследование всех пациентов с эссенциальной АГ для исключения наличия у них альдостерон-продуцирующей аденомы надпочечника [2, 3]. Однако взгляды J. Conn не нашли поддержки у современников, которые считали, что этот вид патологии встречается только у 1% пациентов с эссенциальной АГ [4]. Накопленные данные способствовали пересмотру взглядов: распространенность ПГА среди лиц с эссенциальной АГ составляет почти 10% [1].

В последние годы выявлены молекулярно-генетические механизмы ПГА. Так, в 40% случаев у пациентов европеоидного происхождения причинно-значимые мутации при альдостеромах обнаружены в гене *KCNJ5*, кодирующем так называемые калиевые каналы внутреннего выпрямления Kir 3.4. В исследованиях *in vitro* данные мутации обуславливают потерю селективности каналов Kir 3.4 по отношению к ионам калия, усиление проводимости ионов натрия, что приводит к деполяризации мембраны, проникновению кальция внутрь клеток и в конечном счете к синтезу альдостерона. Каким образом мутации в гене *KCNJ5* приводят к пролиферации клеток и формированию опухоли, до конца не понятно и требует дальнейшего изучения [5–8].

Клиническую картину ПГА составляют следующие основные синдромы – сердечно-сосудистый, нейромышечный, почечный [4].

К сердечно-сосудистому синдрому относится АГ и ее проявления – головные боли, головокружения, боли в области сердца. АГ является практически постоянным симптомом, ее частота составляет 75–98% [9]. У пациентов с ПГА более выражена гипертрофия левого желудочка и выше частота сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с эссенциальной АГ и аналогичными уровнями артериального давления [9].

При нейромышечном синдроме наблюдается мышечная слабость, парестезии, судороги. Эти симптомы обусловлены наличием и степенью выраженности гипокалиемии, которая выявляется у 9–37% больных [9, 10].

Проявлениями почечного синдрома являются полиурия, полидипсия и никтурия [10].

Особенность клинической картины ПГА заключается в том, что в начале заболевания она может быть малосимп-

томной, за исключением наличия АГ. Через некоторое время, иногда спустя многие годы, появляются симптомы, обусловленные гипокалиемией.

Ранее диагностический алгоритм при подозрении на ПГА строился на убеждении, что углубленное обследование показано только больным с гипокалиемией, что приводило к гиподиагностике заболевания. До 50% случаев ПГА могут протекать с нормальным уровнем калия в сыворотке и до 30% – с допустимыми значениями концентрации альдостерона [11]. Для первичного выявления ПГА, по данным клинических рекомендаций по диагностике и лечению ПГА (Международное эндокринологическое общество, 2008), необходимо определить альдостерон-рениновое соотношение (АРС) в следующих группах пациентов:

- АГ I и II стадии по классификации Объединенного национального комитета США (Joint National Commission, JNC);
- АГ, резистентная к медикаментозной терапии;
- АГ и гипокалиемия, спонтанная или индуцированная приемом диуретиков;
- АГ и инциденталомы надпочечников;
- АГ и отягощенный семейный анамнез в отношении раннего развития АГ или острых цереброваскулярных нарушений в возрасте до 40 лет;
- родственники I степени пациентов с ПГА, имеющие АГ [1].

Определение АРС – это самый надежный и доступный метод скрининга ПГА. При определении АРС необходимо отменить препараты, влияющие на показатели АРС, не менее чем за 4 нед. При необходимости контроля АГ лечение проводят препаратами с минимальным влиянием на уровень альдостерона. Из-за отсутствия единого подхода в диагностических протоколах и методах отмечается значительная вариабельность в определении диагностических величин АРС в отношении ПГА. По данным различных исследователей, диагностическое значение АРС колеблется от 20 до 40 (альдостерон, нг/дл, активность ренина плазмы, нг/мл/ч). Пациентам с положительным АРС рекомендовано проведение одного из подтверждающих тестов (тест с натриевой нагрузкой, супрессивный тест с флудрокортизоном, тест с каптоприлом, тест с физиологическим раствором).

Тест с физиологическим раствором обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Данный тест заключается в проведении 4-часовой внутривенной инфузии 2 л физиологического раствора с забором крови на ренин, альдостерон, кортизол, калий исходно и через 4 ч. Диагноз ПГА маловероятен при постинфузионном уровне альдостерона менее 5 нг/дл; высоковероятен при уровне альдостерона более 10 нг/дл.

После определения АРС и проведения подтверждающих тестов для определения подтипа ПГА и исключения аденокарциномы надпочечников рекомендовано проведение компьютерной томограммы (КТ) надпочечников: при нативной плотности опухоли менее 10 единиц Хаунсфилда (HU) опухоль носит предположительно доброкачественный характер [1, 9]. Важно дифференцировать одностороннюю функциональную активность надпочечника (АПА и ОГН) и двустороннюю гиперпродукцию альдостерона (ИГА и ГЗГА), поскольку под-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика различных форм первичного гиперальдостеронизма (ПГА)

Форма ПГА	Компьютерная томография надпочечников	Сравнительный селективный венозный забор крови	Дополнительные исследования
Альдостерон-продуцирующая аденома надпочечника	Диаметр образования <2 см, плотность <10 НУ	Соотношение уровня альдостерона между сторонами с повышенной и низкой секрецией 4:1	Маршевая проба: уровень альдостерона снижается
Односторонняя гиперплазия надпочечника	Увеличение размеров надпочечника или неизменные надпочечники	Соотношение уровня альдостерона между сторонами с повышенной и низкой секрецией 3:1	Маршевая проба: уровень альдостерона повышается
Идиопатический гиперальдостеронизм	Неизменные надпочечники или узловое изменения в них	-	Выявление мутации <i>CYP11B1</i>
Глюкокортикоидзависимый ПГА	-	-	-
Альдостерон-продуцирующая карцинома	Диаметр образования >4 см, плотность >10 НУ	-	-

ходы к лечению этих групп кардинально отличаются (табл. 1). «Золотым стандартом» дифференциальной диагностики одностороннего поражения надпочечников от двустороннего является сравнительный селективный венозный забор крови (ССВЗК). Данный метод является дорогостоящим и инвазивным, поэтому вопрос о его проведении в различных клиниках решается индивидуально.

При нерезультативном ССВЗК и односторонней опухоли на КТ вспомогательное значение имеет маршевая проба. Она основана на том, что концентрация альдостерона при АПА не отвечает на постуральное стимулирующее влияние уровня ангиотензина II, тогда как при ИГА концентрация альдостерона чувствительна к изменениям уровня ангиотензина II. Сравнивают уровни альдостерона, ренина и калия крови после ночного покоя и после 4-часовой ходьбы. При альдостероме содержание альдостерона и АРП в крови после нагрузки будет ниже, чем до нагрузки.

В 2014 г. F. Pizzolo и соавт. предложили использовать в качестве дополнительного к АРС теста определение концентрации N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [12].

Несмотря на накопленный опыт, наличие клинических рекомендаций, совершенствование лабораторно-инструментальных методов исследования, проблема диагностики ПГА в повседневной практике сохраняет свою высокую актуальность.

Клинический случай

Пациентка Г., 59 лет, считает себя больной с 2007 г., когда впервые отметила повышение артериального давления (АД) до 140–150/80–90 мм рт.ст. По рекомендации кардиолога длительное время получала лозартан 100 мг с гидрохлортиазидом 25 мг – без выраженного положительного эффекта, периодически принимала спиронолактон 50 мг. В дальнейшем длительное время по поводу гипертонической болезни получала различную гипотензивную терапию. В анамнезе отмечались эпизоды повышения АД до 210/120 мм рт.ст., сопровождающиеся носовым кровотечением. По данным амбулаторной карты пациента, впервые снижение уровня калия ($K^+=2,58$ ммоль/л) выявлено в октябре 2012 г. при госпитализации в кардиологическое отделение по месту жительства.

В ноябре 2014 г. была госпитализирована в экстренном порядке в один из стационаров Уфы в связи с повышением АД до 220/100 мм рт.ст. За время госпитализации выявлено снижение уровня калия до 2,48 ммоль/л, по поводу чего проводились внутривенные инфузии хлорида калия. При дальнейшем обследовании по данным КТ с контрастным усилением было выявлено объемное образование левого надпочечника размерами 21×20×20 мм, плотностью 2–10 НУ (рис. 1).

На основании анамнеза, клинической картины, данных лабораторных и инструментальных методов исследования был заподозрен диагноз: «Альдостерома левого надпочечника. Симптоматическая артериальная гипертензия».

При выписке назначен спиронолактон 25 мг утром, бисопролол 5 мг утром, комбинация амлодипина и валсартана 5/80 мг с положительным эффектом. Рекомендовано обратиться к эндокринологу.

Амбулаторно определен уровень альдостерона – 56,9 нг/дл, ренин плазмы – 1,341 мкМЕ/мл. Активность ренина плазмы (АРП) не определялась. Был произведен перерасчет плазменной концентрации ренина в АРП с использованием конверсионного коэффициента: уровень АРП в количестве 1 нг/мл/ч соответствует плазменной концентрации ренина

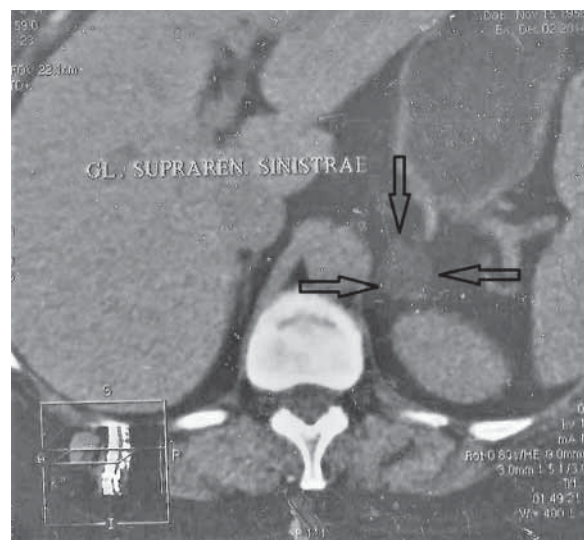


Рис. 1. Данные компьютерной томограммы органов брюшной полости. Стрелками обозначено объемное образование левого надпочечника

Дата	СД	ДД	СД	ДД
10.06.15	130	80	130	80
11.06.15	127	80	127	80
12.06.15	127	80	127	80
13.06.15	127	80	127	80
14.06.15	127	80	127	80
15.06.15	127	80	127	80
16.06.15	127	80	127	80
17.06.15	127	80	127	80
18.06.15	127	80	127	80
19.06.15	127	80	127	80
20.06.15	127	80	127	80
21.06.15	127	80	127	80
22.06.15	127	80	127	80
23.06.15	127	80	127	80
24.06.15	127	80	127	80
25.06.15	127	80	127	80
26.06.15	127	80	127	80
27.06.15	127	80	127	80
28.06.15	127	80	127	80
29.06.15	127	80	127	80
30.06.15	127	80	127	80
01.07.15	127	80	127	80
02.07.15	127	80	127	80
03.07.15	127	80	127	80
04.07.15	127	80	127	80
05.07.15	127	80	127	80
06.07.15	127	80	127	80
07.07.15	127	80	127	80
08.07.15	127	80	127	80

Рис. 2. Дневник артериального давления пациентки с альдостеромой после оперативного лечения

приблизительно 8,2 мЕд/л (мкМЕ/мл). Следовательно, формула для пересчета плазменной концентрации ренина в АРП выглядит следующим образом:

$$\text{АРП (нг/мл/ч)} = \frac{\text{плазменная концентрация ренина (мЕд/л)}{8,2}$$

В представленном клиническом случае АРП (нг/мл/ч) = 1,341/8,2 = 0,163 нг/мл/ч. Далее было подсчитано соотношение между концентрацией альдостерона плазмы и активностью ренина плазмы по формуле:

$$\text{АРС} = \frac{\text{концентрация альдостерона плазмы}}{\text{АРП}} = \frac{56,9 \text{ нг/дл}}{0,163 \text{ нг/мл/ч}} = 424,31$$

Таким образом, АРС составил 424,31. Уровни тиреотропного и аденокортикотропного гормонов, а также, кортизола в утренние часы были в пределах референсных значений.

С целью уточнения диагноза и определения тактики лечения пациентка была направлена в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

При обследовании в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России в марте 2015 г. по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшинного пространства в медиальной ножке левого надпочечника выявлено объемное образование овоидной формы, с четкими контурами, размерами 21×20×20 мм, диффузно неомогенной структуры, средней нативной плотностью 5,5 НУ. Размеры и плотность опухоли предположительно свидетельствовали о доброкачественном ее характере.

По данным биохимического исследования крови была выявлена гипокалиемия, в связи с чем проводилась парентеральная и пероральная терапия препаратами калия. Проведена коррекция антигипертензивной терапии, на фоне которой удалось достичь снижения и стабилизации показателей АД. На фоне нормокалиемии, целевых значений АД выполнена проба с физиологическим раствором.

Результаты пробы с физиологическим раствором: 0-я точка: K⁺=3,5 ммоль/л; альдостерон 31,3 нг/дл; корти-

зол 276,1 нмоль/л; через 4 ч: K⁺ 3,0 ммоль/л; альдостерон 10,0 нг/дл. Заключение: по результатам пробы с физраствором адекватного подавления уровня альдостерона не достигнуто, что свидетельствует о наличии ПГА.

С целью исключения смешанной гормональной активности объемного образования надпочечника проведены исследование суточной мочи на метанефрины, норметанефрины, малая дексаметазоновая проба – данных за эндогенный гиперкортицизм не получено, уровень метилированных катехоламинов в пределах референсных значений.

В результате обследования у пациентки подтвержден ПГА, альдостерома левого надпочечника, рекомендовано хирургическое лечение.

1 июня 2015 г. в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России выполнено оперативное вмешательство в объеме радиочастотной термоабляции опухоли левого надпочечника.

В послеоперационный период была проведена КТ с контрастированием, заключение: кистозная трансформация объемного образования левого надпочечника, с выраженными поствоспалительными изменениями в прилежащей клетчатке.

На рис. 2 представлен дневник регистрации АД в течение 4 мес после оперативного лечения. На 12-й день после оперативного вмешательства пациентка полностью отменила гипотензивные препараты.

Через 3 мес после операции концентрация альдостерона плазмы – 102 пг/мл (референсные значения – 24,4–403 пг/мл), что соответствует 10,2 нг/дл; ренин плазмы – 22,24 мкМЕ/мл (референсные значения – 4,4–46,1 мкМЕ/мл), что соответствует АРП 2,7 нг/мл/ч; АРС=3,7. В настоящее время (по истечении 2 лет после удаления опухоли) состояние пациентки удовлетворительное, гипотензивные препараты она не принимает, АД в пределах 120/70 мм рт.ст., нормокалиемия.

Заключение

У данной пациентки ПГА был диагностирован только через 7 лет после манифестации, что привело к гипертрофии левого желудочка (по данным эхокардиограммы); отклонению оси сердца влево; изменениям предсердного компонента (перегрузка предсердий); изменениям миокарда левого желудочка вследствие снижения коронарного кровоснабжения, перегрузки полостей сердца, электролитно-метаболических нарушений; нарушению внутрижелудочковой проводимости по передней ветви левой ножки пучка Гиса (по данным электрокардиограммы), гипокалиемии.

Таким образом, на примере представленного клинического случая показано, что скрининг больных с АГ на ПГА позволит своевременно поставить диагноз и назначить оптимальное патогенетическое лечение.

У ПГА нет специфичных симптомов, что чрезвычайно затрудняет его диагностику. Пациенты с диагнозом ПГА обращаются за медицинской помощью именно по причине повышения АД. В ежедневной практике врачи должны помнить о ПГА как о причине АГ и о АРС как о тесте первичной диагностики ПГА.

Проведение скрининга на ранних этапах, руководствуясь Международными клиническими рекомендациями по ПГА, позволит врачам заподозрить ПГА, избежать необоснован-

ных оперативных вмешательств, а также избыточных материальных затрат в связи с дорогостоящими исследованиями.

Конфликт интересов отсутствует.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа:

Аглиуллина Тансылу Фаргатовна – ординатор кафедры эндокринологии

E-mail: agltan89@mail.ru

Авзалетдинова Диана Шамилевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии

Моругова Татьяна Вячеславовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии

Хусаинова Леонора Нурфаизовна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая терапевтическим отделением № 1 Клиники

Хамидулина Земфира Закиевна – ординатор кафедры эндокринологии

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельцевич Д.Г. Клинические рекомендации по материалам консенсуса по первичному гиперальдостеронизму / пер. Д.Г. Бельцевич // Эндокринная хирургия. 2008. № 2. С. 6–30.

2. Conn J.W. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome // J. Lab. Clin. Med. 1955. Vol. 45. P. 3–17.

3. Фадеев В.В., Бельцевич Д.Г., Роголь Е.Ю., Молашенко Н.В. и др. Лечение первичного гиперальдостеронизма // Пробл. эндокринологии. 2010. № 3. С. 41–46.

4. Проташчик Д.В., Ворохобина Н.В., Шафигуллина З.Р. Клинические особенности первичного гиперальдостеронизма // Вестн. Северо-Западного гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова. 2013. № 4. С. 114–119.

5. Azizan E.A., Murthy M., Stowasser M. et al. Somatic mutations affecting the selectivity filter of KCNJ5 are frequent in 2 large unselected collections of adrenal aldosteronomas // Hypertension. 2012. Vol. 59, N 3. P. 587–591.

6. Monticone S., Hattangady N.G., Nishimoto K. et al. Effects of KCNJ5 mutations on gene expression in aldosterone-producing adenomas and adrenocortical cells // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97, N 8. P. E1567–E1572.

7. Oki K., Plonczynski M.W., Luis Lam M. et al. Potassium channel mutant KCNJ5 T158A expression in HAC-15 cells increases aldosterone synthesis // Endocrinology. 2012. Vol. 153, N 4. P. 1774–1782.

8. Gomez-Sanchez C.E., Gomez-Sanchez E.P. Mutations of the potassium channel KCNJ5 causing aldosterone-producing adenomas: one or two hits? // Hypertension. 2012. Vol. 59, N 2. P. 196–197.

9. Молашенко Н.В., Трошина Е.А. Первичный идиопатический гиперальдостеронизм в клинической практике // Ожирение и метаболизм. 2012. № 4. С. 3–9.

10. Роголь Е.Ю., Бельцевич Д.Г., Фадеев В.В., Молашенко Н.В. и др. Диагностика первичного гиперальдостеронизма // Пробл. эндокринологии. 2010. № 2. С. 47–52.

11. Денека И.Э., Светанкова А.А., Родионов А.В. Резистентная артериальная гипертензия: эпидемиология и факторы риска // Рационал. фармакотер. в кардиологии. 2016. Т. 12. № 4. С. 459–464.

12. Pizzolo F., Zorzi F., Chiecchi L. et al. NT-proBNP, a useful tool in hypertensive patients undergoing diagnostic evaluations for primary aldosteronism // Endocrine. 2014. Vol. 45, N 3. P. 479–486.

REFERENCES

1. Beltsevich D.G., eds. Clinical practice guidelines on consensus materials on primary aldosteronism. Endokrinnyaya khirurgiya [Endocrine Surgery]. 2008; (2): 6–30. (in Russian) 2. Conn J.W. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. J Lab Clin Med. 1955; 45: 3–17.

3. Fadeev V.V., Beltsevich D.G., Rogal' E.Yu., Molashenko N.V., et al. The treatment of primary hyperaldosteronism. Problemy Endocrinologii [Problems of Endocrinology]. 2010; (3): 41–6. (in Russian) 4. Protashchik D.V., Vorokhobina N.V., Shafigullina Z.R. Clinical aspects of primary aldosteronism. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova [Newsletter of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov]. 2013; (4): 114–9. (in Russian) 5. Azizan E.A., Murthy M., Stowasser M., et al. Somatic mutations affecting the selectivity filter of KCNJ5 are frequent in 2 large unselected collections of adrenal aldosteronomas. Hypertension. 2012; 59 (3): 587–91.

6. Monticone S., Hattangady N.G., Nishimoto K., et al. Effects of KCNJ5 mutations on gene expression in aldosterone-producing adenomas and adrenocortical cells. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97 (8): E1567–72.

7. Oki K., Plonczynski M.W., Luis Lam M., et al. Potassium channel mutant KCNJ5 T158A expression in HAC-15 cells increases aldosterone synthesis. Endocrinology. 2012; 153 (4): 1774–82.

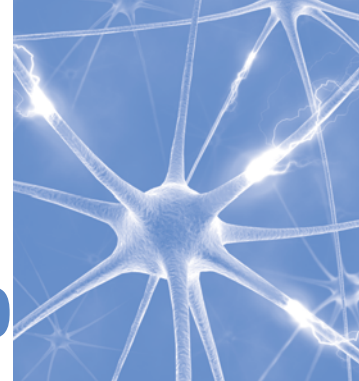
8. Gomez-Sanchez C.E., Gomez-Sanchez E.P. Mutations of the potassium channel KCNJ5 causing aldosterone-producing adenomas: one or two hits? Hypertension. 2012; 59 (2): 196–7.

9. Molashenko N.V., Troshina E.A. Primary idiopathic hyperaldosteronism in clinical practice. Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]. 2012; (4): 3–9. (in Russian)

10. Rogal' E.Yu., Beltsevich D.G., Fadeev V.V., Molashenko N.V., et al. Diagnosis of primary hyperaldosteronism. Problemy Endocrinologii [Problems of Endocrinology]. 2010; (2): 47–52. (in Russian)

11. Deneka I.E., Svetankova A.A., Rodionov A.V. Resistant hypertension: epidemiology and risk factors. Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]. 2016; 12 (4): 459–64. (in Russian)

12. Pizzolo F., Zorzi F., Chiecchi L., et al. NT-proBNP, a useful tool in hypertensive patients undergoing diagnostic evaluations for primary aldosteronism. Endocrine. 2014; 45 (3): 479–86.



Материалы конференции молодых ученых ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России «Актуальные вопросы эндокринологии» (24 апреля 2017 г.)

Эффективность применения ингибитора натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа в составе ранней комбинированной терапии сахарного диабета типа 2.
Клинический разбор

Благова В.Н.

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

Сегодня сахарным диабетом (СД) страдают более 415 млн человек на планете, это примерно 6% взрослого населения земного шара. Своевременное выявление и лечение СД типа 2 (СД2) позволяет избежать или отсрочить развитие осложнений заболевания. В управлении СД2 важно обратить особое внимание на необходимость строгого контроля не только углеводного обмена, но и липидного, нефропротекцию, а также показателей артериального давления с целью оценки риска развития осложнений СД2, сердечно-сосудистых осложнений. Механизм развития СД2 многокомпонентен. Имеется физиологическая основа для применения ранней комбинированной терапии, что может иметь преимущества с учетом того, что монотерапия не справляется с длительным удержанием контроля гликемии. С этой точки зрения перспективен новый класс препаратов с инсулиннезависимым механизмом действия, ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа, в частности дапаглифлозин.

Цель работы – оценить эффективность ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (дапаглифлозина, 10 мг) в качестве дополнительной терапии к лечению метформином по сравнению с монотерапией метформином в управлении СД2.

Материал и методы. Обследован амбулаторный пациент с установленным диагнозом СД2 (длительность СД2 менее 3 мес). После подписания информированного согласия проведено лабораторно-инструментальное обследование, включая непрерывное суточное мониторирование глюкозы, самостоятельный контроль портативным глюкометром показателей гликемии за 14 дней месяца при троекратном измерении в день.

Результаты. На фоне ранней комбинированной сахароснижающей терапии у пациента отмечена положительная динамика – уменьшение вариабельности гликемии.

Выводы. Добавление дапаглифлозина в состав ранней комбинированной терапии СД2 улучшает гликемический контроль.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, вариабельность гликемии, комбинированная терапия, дапаглифлозин

Effectiveness of a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor as a part of early combined therapy in diabetes mellitus type 2. Clinical case

Vlagova V.N.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Nowadays over 415 mln individuals, or 6% adults, suffer from diabetes mellitus type 2 worldwide. Timely diagnosis and treatment of diabetes mellitus type 2 can prevent from and delay development of complications. It is crucial to focus on control of carbohydrate

and lipid metabolism, nephroprotection, and blood pressure indicator as well as cardiovascular complications. Development of diabetes mellitus type 2 is a multicomponent mechanism. Considering that monotherapy fails to control glycemia in the long term, early combined therapy is physiologically based and advantageous. A new class of drugs with insulin-independent mechanism of action, sodium glucose cotransporter 2 inhibitors like dapagliflozin, is promising.

Objective – to evaluate effectiveness of a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor (dapagliflozin, 10 mg) as adjuvant therapy in metformin treatment as compared to metformin monotherapy as a part of diabetes mellitus type 2 management.

Material and methods. An inpatient with established diagnosis of diabetes mellitus type 2 (DM2 duration of <3 months). After informed consent had been obtained, laboratory and imaging assessments were performed. They included continuous glucose monitoring, threefold daily self-control of glycemic indicators with a portable glucose meter during 14 days.

Results. A positive change, decreased glycemia variability, has been observed in early combined glucose-lowering therapy.

Conclusion. Use of dapagliflozin as a part of DM2 early combined therapy improves glycemic control.

Keywords: diabetes mellitus type 2, glycemia variability, early combined therapy, dapagliflozin

Сахарный диабет типа 2 (СД2) – это прогрессирующее хроническое метаболическое заболевание, которое характеризуется гипергликемией. Сегодня СД страдают более 415 млн человек на планете, это примерно 6% взрослого населения земного шара. В России, по данным Государственного регистра на 2015 г., распространенность СД2 составила 2,5% (3,7 млн человек), а по данным первого в Российской Федерации национального эпидемиологического исследования распространенности СД2 NATION, доля таких пациентов составляет 5,4%, численность больных – более 6 млн человек. При этом почти каждый 2-й человек не знает о своем заболевании. Почти половина больных диабетом находятся в возрастной категории 40–59 лет. У больных СД смертность от болезней сердца и инсульта выше в 2–3 раза, слепота отмечается в 10 раз чаще, нефропатия – в 12–15 раз, гангрена нижних конечностей – почти в 20 раз, чем среди населения в целом [1].

Своевременное выявление и лечение СД2 позволяет избежать или отсрочить развитие осложнений заболевания. Согласно данным, полученным в ходе клинических исследований, проведенных в Великобритании, увеличение концентрации гликированного гемоглобина на 1% повышает риск сердечно-сосудистой смертности на 28% [4]. Принципиально важным моментом лечения СД2 являются объективные цифровые критерии. В последние годы уделяется особое внимание достижению гликемического контроля у больных СД2 как фактору, определяющему низкий риск макро- и микрососудистых осложнений заболевания. Вместе с этим имеющиеся на сегодняшний день методы его оценки [уровни гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), гликемии натощак, пре- и постпрандиальная гликемия] не отражают в полной мере особенности поведения гликемии, в частности на фоне сахароснижающей терапии. В связи с этим целесообразно проводить комплексный анализ состояния гликемического контроля у больных СД2 с назначенной таблетированной сахароснижающей терапией. Это стало возможно благодаря использованию в оценке контроля гликемии прибора Continuous Glucose Monitor System (CGMS), который осуществляет непрерывный мониторинг уровня глюкозы в интерстициальной жидкости, сохранение данных измерений в памяти и их передачу в персональный компьютер с целью проведения последующего анализа [3].

СД тесно связан с ожирением и метаболическим синдромом. Хорошо известно, что многие пациенты с СД2 часто одновременно страдают артериальной гипертензией, ожирением, дислипидемией, что является проявлением общего для таких больных метаболического нарушения – повышения резистентности тканей к инсулину [2]. В связи с этим в управлении СД2 важно обратить особое внимание на необходимость строгого контроля не только углеводного обмена, но и липидного, нефропротекции, показателей артериального давления с целью оценки риска развития осложнений СД2, а также сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, вероятно, уменьшение вариабельности гликемии можно рассматривать как одну из терапевтических целей при лечении СД.

Современные методы сахароснижающей терапии позволяют эффективно контролировать уровень HbA_{1c}. Однако на результаты лечения могут воздействовать сопутствующие патологии пациента, любые возможные нежелательные явления, связанные с проводимой терапией; кроме того, поскольку СД2 непрерывно прогрессирует, необходимо модифицировать лечебные схемы, чтобы компенсировать снижение функций β-клеток и чувствительности к инсулину.

На основании вышеизложенного руководство Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета/Американской ассоциации диабетологов (EASD/ADA) предлагает следовать клиническим протоколам, которые основаны на доказанно эффективных методах терапии. Кроме того, поскольку противодиабетическая терапия в основном сфокусирована на инсулинозависимых механизмах в таких органах, как печень и поджелудочная железа, не стоит забывать о том, что почки также играют важную роль в поддержании гомеостаза глюкозы [5]. Существует ряд помех, препятствующих достижению оптимального гликемического контроля. Современные лекарственные средства для лечения СД2 оказывают потенциальные нежелательные эффекты: например, могут вызвать гипогликемию и набор массы тела. Гипогликемия – это ограничивающий фактор для интенсификации терапии при гликемическом контроле у пациентов с прогрессирующим СД2. Чаще всего гипогликемия обуславливает развитие неврологических симптомов (от легкой до тяжелой степени), а в некоторых случаях может привести к смерти. Помимо этого, у пациентов с СД2 с симптоматической или бессимптомной гипогликемией по сравнению с пациентами с гипергликемией или стабильной нормогликемией повышен риск возникновения ишемии. Риск гипогликемии увеличивается с возрастом, при одновременном применении нескольких лекарственных средств, на последующих стадиях заболевания, а также при интенсивном лечении такими гипогликемическими лекарственными препаратами, как производные сульфонилмочевины. По сравнению с традиционным лечением (целевой уровень HbA_{1c} ≥7,0%; 2–10%) интенсивное лечение (целевой уровень HbA_{1c} <7,0%) чаще приводит к развитию у пациентов тяжелых гипогликемических явлений (3–21%), хотя интенсивная терапия может

обеспечить более благоприятный результат в условиях пониженного риска возникновения микроваскулярных осложнений [6, 7]. Вследствие этого гипогликемия – один из нескольких факторов, включая набор массы тела, повышение частоты связанных с СД2 сердечно-сосудистых заболеваний и общий уровень смертности, которые могут ограничить преимущества интенсивного лечения в отношении микроваскулярных явлений. Таким образом, продолжается поиск принципиально новых терапевтических средств, которые могут помочь пациентам избежать этих ограничивающих побочных эффектов, обеспечивая при этом адекватный гликемический контроль.

Механизм развития СД2 многокомпонентен. Существует физиологическая основа для применения ранней комбинированной терапии, что может иметь преимущества с учетом того, что монотерапия не справляется с длительным удержанием контроля гликемии [8]. С этой точки зрения перспективен новый класс препаратов – ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа, в частности дапаглифлозин.

Цель работы – оценить эффективность ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (дапаглифлозина 10 мг) в качестве дополнительной терапии к лечению метформинном по сравнению с монотерапией метформинном в управлении СД2.

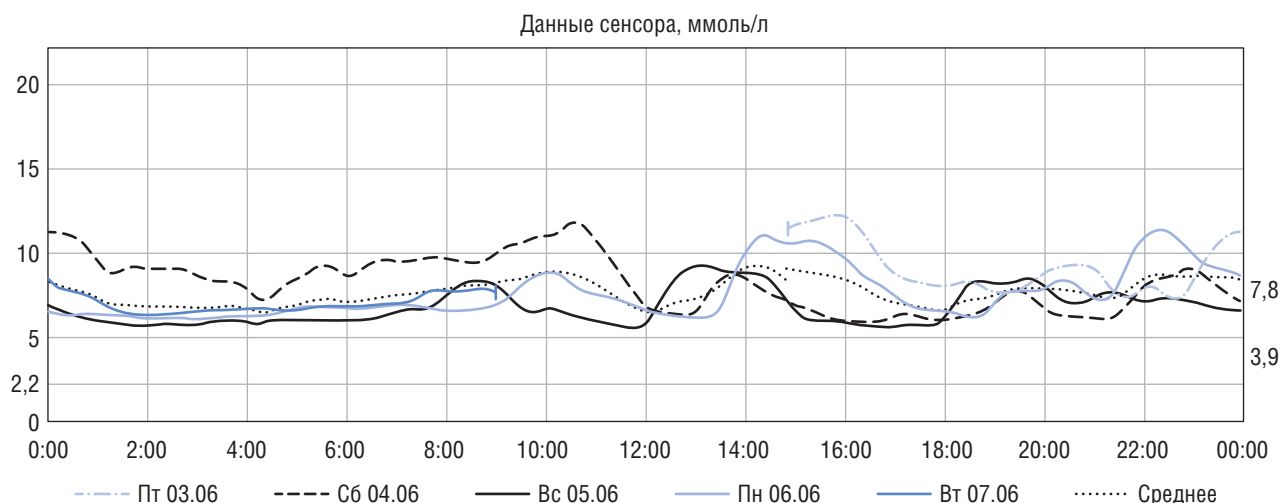
Клинический случай

Пациентка Р., 46 лет, кассир. Диагноз СД2 верифицирован в 2016 г. Рекомендована терапия: метформин 1000 мг утром после еды и 1000 мг на ночь. Самоконтроль нерегулярный. Диеты не придерживается. Предъявляет жалобы на сухость во рту, общую слабость.

По данным объективного осмотра: масса тела – 75 кг, рост – 155 см, индекс массы тела (ИМТ) – 32 кг/м², окружность талии – 92 см, окружность бедер – 98 см, артериальное давление (АД) – 140/80 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 71 в минуту. По данным лабораторного обследования: HbA_{1c} 7,8 % (<6,0%), глюкоза натощак 8,9 ммоль/л (4,1–5,9 ммоль/л), С-пептид 1,9 нг/мл (0,8–5,1 нг/мл через 12 ч после приема пищи), общий белок 72,46 г/л (64,00–83,00), мочевины 5,1 ммоль/л (2,8–7,2), креатинин 69 мкмоль/л (58–96), СКФ по формуле MDRD = 84 мл/мин/1,73м², билирубин общий 5,9 мкмоль/л (5–21), АЛТ – 26,5 Ед/л (0–34), АСТ – 21,7 Ед/л (0–31), холестерин общий 5,16 ммоль/л (0–5,2), ЛПВП 1,13 ммоль/л (1,04–5,00), ЛПНП 3,86 ммоль/л, триглицериды 1,96 ммоль/л (0,00–1,70), в клиническом анализе крови гемоглобин 151 г/л (130–160), гематокрит 47,6% (43–50), количество лейкоцитов – 6,4×10⁹/л (4–10), в общем анализе мочи лейкоциты – 2–3 в поле зрения (1–4).

Диагноз: СД2. Целевой уровень HbA_{1c} <7%. Сопутствующие заболевания: ожирение I степени (ИМТ=32 кг/м²). Артериальная гипертензия I степени, риск 4.

На фоне монотерапии метформинном (1000 мг утром после еды и 1000 мг на ночь) проведено непрерывное мониторирование глюкозы крови, на 3-и сутки проведена коррекция сахароснижающей терапии (отменен метформин, 1000 мг утром), к терапии (метформин, 1000 мг на ночь) добавлен препарат дапаглифлозин (форсига, 10 мг утром). Проведен анализ показателей гликемического контроля на основании данных непрерывного мониторирования глюкозы и самоконтроля.



Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica v.8.0. Для оценки значимости различия уровня гликемии использовали метод Краскела–Уоллиса. Индекс гипогликемии и гипергликемии рассчитывали с помощью программы EasyGV (version 8.0), предложенной N. Hill (2011).

Гликемия ночи 04.06 ($Me=9,04$) статистически значимо ($p=0,000001$) снизилась к ночи 05.06. В дальнейшем наблюдался рост ночных показателей гликемии, максимально 07.06 ($Me=6,7$), но по всем датам показатели гликемии были статистически значимо ниже исходных за 04.06, несмотря на погрешность в диете 06.06 (табл. 1, 2, рис. 1).

Минимальное значение гликемии – 05.06 день ($Me=7$) на комбинированной терапии, что статистически значимо ($p=0,00002$) отличается от 04.06 день ($Me=7,5$). Статистически значимо различается также 03.06 день и 04.06 день на монотерапии. Дальнейшие значения статистически значимо не превысили исходные значения гликемии, несмотря на погрешность в диете (табл. 3, рис. 2).

Средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE) за сутки – в пределах нормальных значений (табл. 4).

Таблица 1. Показатели суточного мониторингирования глюкозы (данные CGM)

Показатель	На фоне монотерапии (метформин 1000 мг утром + 1000 мг на ночь) 04.06	На фоне комбинированной терапии (дапаглифлозин 10 мг утром + метформин 1000 мг на ночь) 05.06
Наибольшее значение гликемии, ммоль/л	11,8	9,3
Наименьшее значение гликемии, ммоль/л	5,9	5,6
Средняя гликемия, ммоль/л	8,2	6,8
Стандартное отклонение	1,6	1,0
Время гипергликемии, %	58	34
Время нормогликемии, %	42	66
Время гипогликемии, %	0	0

Таблица 2. Гликемия (ночь) по датам

Дата, ночь	Количество измерений	Средняя гликемия	Медиана	Минимальная гликемия	Максимальная гликемия	Стандартное отклонение
4	70	9,04	9,00	7,20	11,30	0,98
5	70	5,96	5,90	5,60	7,00	0,26
6	70	6,35	6,30	6,10	6,80	0,24
7	67	6,78	6,70	6,30	8,40	0,48

Таблица 3. Гликемия (день) по датам

Дата, день	Количество измерений	Средняя гликемия	Медиана (Me)	Минимальная гликемия	Максимальная гликемия	Стандартное отклонение
3	98	9,07	8,40	7,30	12,30	1,52
4	199	7,92	7,50	5,90	11,80	1,68
5	197	7,10	7,00	5,60	9,30	1,07
6	197	8,06	7,60	6,20	11,40	1,55
7	34	7,40	7,70	6,80	7,80	0,42

Таблица 4. Средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE) за сутки

Дата	Средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), сут
04.06	2,6
05.06	2,0
06.06	2,5

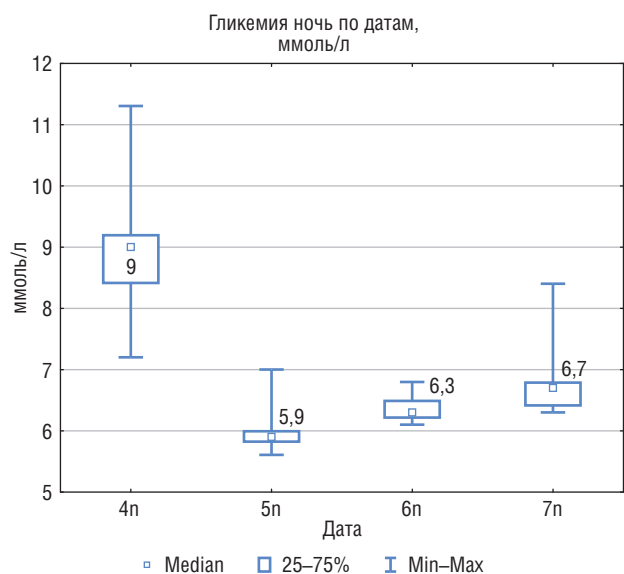


Рис. 1. Гликемия (ночь) по датам

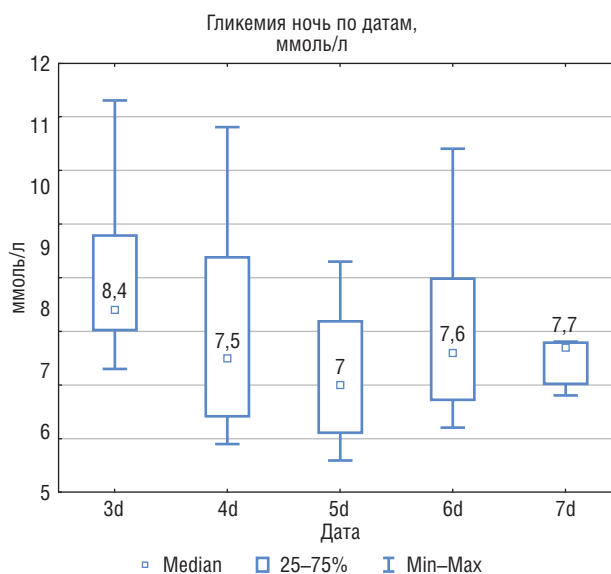


Рис. 2. Гликемия (день) по датам

Отмечена тенденция к уменьшению максимальной гликемии и максимальной скорости изменения гликемии ночью V_{max} 00:00–06:00 ч на фоне приема первой дозы дапаглифлозина (10 мг, утро) + глюкофаж (1000 мг, на ночь) в сравнении с терапией глюкофаж (1000 мг, утро) + глюкофаж (1000 мг, на ночь) (табл. 5).

Таблица 5. Максимальная скорость изменения гликемии ночью

Дата	Время, ч	Гликемия max, ммоль/л	Гликемия min, ммоль/л	Максимальная скорость изменения гликемии (V_{max}), ммоль/мин
04.06	00:00–03:00	11,3	8,7	0,01
04.06	03:00–06:00	9,3	7,2	0,03
06.06	00:00–03:00	6,5	6,1	0,003
06.06	03:00–06:00	6,8	6,1	0,006

Для индекса гипогликемии (LBGI) все значения менее 2,5, что указывает на низкий риск развития гипогликемии как днем, так и ночью, для индекса гипергликемии (HBGI) значение менее 4,5 – на низкий риск развития гипергликемии. Интегральный индекс (HBGL–LBGL) имеет тенденцию к снижению на фоне комбинированной терапии, отражает размах колебаний гликемии, ее стабильность и компенсацию углеводного обмена, не дублируя при этом значение HbA_{1c} , кроме того, он чувствителен к изменениям гликемического статуса в процессе лечения (табл. 6).

Таблица 6. Интегральный индекс гликемии (HBGL–LBGL)

Дата	Время, сут	Индекс гипергликемии (HBGL)	Индекс гипогликемии (LBGL)	Интегральный индекс гликемии (HBGL-LBGL)
04.06	Ночь 00:00–06:00	4,99	0,0	4,99
	День 06:00–24:00	3,77	0,03	3,74
05.06	Ночь 00:00–06:00	0,14	0,14	0,0
	День 06:00–24:00	1,69	0,18	1,51
06.06	Ночь 00:00–06:00	0,09	0,01	0,08
	День 06:00–24:00	3,32	0,0	3,32

Проведена оценка индекса дисгликемии (ADRR) по данным самоконтроля гликемии за 14 дней. Исходно (первый месяц наблюдения) индекс дисгликемии низкий, ADRR=0,05 (ADRR <20) на фоне приема ранней комбинированной терапии: дапаглифлозин 10 мг утро + глюкофаж 1000 мг на ночь.

Сведения об авторах

Благова Виктория Николаевна – аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

E-mail: vika-blagova@mail.ru

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

E-mail: alexander.ametov@gmail.com

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т. 19, № 2. С. 104–112.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Эпидемиология сахарного диабета // Сахарный диабет. Рук. для врачей. М. : Универсум Паблишинг, 2003. 10 с.
3. Древал А.В. и др. Исследование новых возможностей в оценке контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Проблемы эндокринологии. 2009. Т. 55. № 2. С. 35–40.
4. KhawK.T. et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk // Ann. Intern. Med. 2004. 141. P. 413–421.
5. Triplitt C.L. Understanding the kidneys' role in blood glucose regulation // Am. J. Manag. Care. 2012. Vol. 18. P. 11–16.
6. Ferrannini E. et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients // J. Clin. Invest. 2014. Vol. 124, N 2. P. 499–508.
7. Chao E.C. SGLT-2 Inhibitors: a new mechanism for glycemic control // Clinical. Diabetes. 2014. Vol. 32. P. 4–11.
8. Pantalone K.M. et al. Intensification of diabetes therapy and time until A1c goal attainment among patients with newly diagnosed type 2 diabetes who fail metformin monotherapy within a large integrated health system // Diabetes Care. 2016. Vol. 39, N 9. P. 1527–1534.

Информативность стимуляционных проб с гонадолиберинем и хорионическим гонадотропином в диагностике конституциональной задержки пубертата у мальчиков

Бржезинская Л.Б.

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

Цель исследования – оценить чувствительность и специфичность проб с гонадолиберинем и хорионическим гонадотропином в диагностике конституциональной задержки пубертата у мальчиков.

Материал и методы. В исследование были включены 30 мальчиков с задержкой полового развития. При первичном обращении в возрасте $14,5 \pm 1$ год оценивали антропометрические показатели, костный возраст, объем гонад, уровни тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина, кортизола, ДГЭА-с, ИФР-1, инсулина, ингибина В, антимюллерова гормона, базальных и стимулированных гонадолиберинем лютеинизированного (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов и хорионическим гонадотропином тестостерона. У всех пациентов через 2 года оценивали стадию полового развития. В зависимости от объема яичек пациентов разделили на 2 группы: мальчиков, имевших объем гонад более 3 см^3 , рассматривали как группу с конституциональной задержкой полового развития ($n=25$), а с объемом гонад менее 3 см^3 рассматривали как группу с гипогонадотропным гипогонадизмом ($n=5$).

Результаты. При первичном обращении пациенты обеих групп имели одинаковые показатели роста ($p=0,1$), массы тела ($p=0,1$), костного возраста ($p=0,08$) и не различались по содержанию антимюллерова гормона ($p=0,4$), ТТГ ($p=0,4$), пролактина ($p=0,1$), кортизола ($p=0,4$), ДГЭА-с ($p=0,08$), ИФР-1 ($p=0,7$), инсулина ($p=0,3$). Однако выявлено, что у пациентов с конституциональной задержкой пубертата были достоверно больше объем гонад ($p=0,002$) и содержание в сыворотке крови половых гормонов: ЛГ ($p=0,003$), ФСГ ($p=0,001$), тестостерона ($p=0,05$) и ингибина В ($p=0,0006$).

В группе пациентов с конституциональной задержкой пубертата истинно положительные результаты на пробах с гонадолиберинем и хорионическим гонадотропином получены в 88% (22/25) и в 91% (20/22) случаев соответственно, в то время как в группе пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом в 100% (5/5) случаев получены истинно отрицательные результаты проб.

Заключение. При дифференциальной диагностике задержки полового развития у мальчиков стимуляционные пробы с гонадолиберинем и хорионическим гонадотропином имеют чувствительность 100%, а специфичность – 88 и 91% соответственно. Роль и место таких показателей, как объем гонад, ингибин В, базальные ЛГ, ФСГ и тестостерон, в диагностике конституциональной задержки пубертата у мальчиков требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: задержка пуберта, проба с гонадолиберинем, проба с хорионическим гонадотропином, антимюллеров гормон, ингибин В, тестостерон

The informativity of the gonadotropin-releasing hormone stimulation test and the human chorionic gonadotropin stimulation test in diagnosing of constitutional delay of puberty in boys

Brzhezinskaya L.B.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Objective – to examine the sensitivity and specificity of the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) stimulation test and the human chorionic gonadotropin (hCG) stimulation test in diagnosing of constitutional delay of puberty in boys (CDP).

Material and methods. The study included 30 boys with delayed puberty. Patients were examined at the age of $14,5 \pm 1$ (first medical visit). We evaluated anthropometric indicators, bone age, testicular volume; TSH, prolactin, cortisol, DHEA-s, IGF-1, insulin, inhibin B, anti-mullerian hormone; basal LH, FSH and testosterone; simulated LH and testosterone. All patients were examined after 2 years (second medical visit). We evaluated the stage of sexual development. The patients were divided into two groups depending on testicular volume: the first group had $\geq 3 \text{ cm}^3$, there was a group with constitutional delay of puberty ($n=25$) and the second group had $< 3 \text{ cm}^3$, there was a group with hypogonadotropic hypogonadism ($n=5$).

Results. At the first visit all patients had the same height ($p=0,1$), weight ($p=0,1$), bone age ($p=0,08$) and anti-mullerian hormone ($p=0,4$), TSH ($p=0,4$), prolactin ($p=0,1$), cortisol ($p=0,4$), DHEA-s ($p=0,08$), IGF-1 ($p=0,7$), insulin ($p=0,3$). However, in boys with CDP, testicular volumes were much more ($p=0,002$) and hormones were significantly higher, such as, LH ($p=0,003$), FSH ($p=0,001$), inhibin B ($p=0,0006$), testosterone ($p=0,5$), than in boys with hypogonadotropic hypogonadism.

In the first group of patients with CDP true positive results were in 88% (22/25) of cases in the GnRH test and in 91% (20/22) of cases in the hCG test. In the second group of patients with hypogonadotropic hypogonadism 100% boys (5/5) had true negative results in these two tests.

Conclusion. In differential diagnosing of delay of puberty in boys the GnRH test has a sensitivity of 100% and a specificity of 88% and the hCG test has a sensitivity of 100% and a specificity of 91%. The role and place of such indicators as the testicular volume, inhibin B, basal LH, FSH, testosterone requires further study in the diagnosis of constitutional delay of puberty in boys.

Keywords: delayed puberty, gonadotropin-releasing hormone test, human chorionic gonadotropin test, anti-mullerian hormone, inhibin B, testosterone

Цель исследования – оценить чувствительность и специфичность проб с гонадолиберином и хорионическим гонадотропином в диагностике конституциональной задержки пубертата у мальчиков.

Методы

В исследование были включены 30 мальчиков с задержкой полового развития. Из исследования исключены подростки с гипергонадотропным гипогонадизмом. При первичном обращении в возрасте $14,5 \pm 1$ год оценивали антропометрические показатели (SDS роста, SDS отставание от целевого роста, SDSимт), костный возраст по методу Грейлиха–Пайля (SDS костного возраста), объем гонад, содержание гормонов в сыворотке крови (ЛГ, ФСГ, тестостерон, ингибин В, антимюллеров гормон, ТТГ, пролактин, кортизол, ДГЭА-С, ИФР-1, инсулин). С целью дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки пубертата пациентам проведены стимуляционные пробы с гонадолиберином (диферелин 0,1 мг) и хорионическим гонадотропином (однодневная проба из расчета 2000 МЕ/м^2). Диагностические тесты считались положительными при повышении ЛГ $>9 \text{ мМЕ/л}$ на пробе с гонадолиберином и тестостерона более $3,5 \text{ нмоль/л}$ на пробе с хорионическим гонадотропином.

У всех пациентов через 2 года оценивали стадию полового развития по Таннеру и объем гонад. Критерием начала полового развития считали увеличение объема яичек более 3 см^3 по данным эхолометрии. В зависимости от данного критерия пациентов разделили на две группы: имевших объем гонад более 3 см^3 [$Me \ 6,4 (4,8; 7,5)$] рассматривали как группу с конституциональной задержкой полового развития ($n=25$), имевших объем гонад менее 3 см^3 [$Me \ 0,5(0,4; 0,8)$] рассматривали как пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом ($n=5$).

Результаты

При первичном обращении пациенты обеих групп имели одинаковые показатели роста ($Me \ \text{SDS}_{\text{роста}} -1,6 \text{ vs } -0,1, p=0,1$; $Me \ \text{SDS}$ отставание от целевого роста $-1,5 \text{ vs } -0,9, p=0,2$), массы тела ($Me \ \text{SDSимт} \ 0,02 \text{ vs } 1,4, p=0,1$), костного возраста ($Me \ \text{SDS}$ костного возраста $-1,8 \text{ vs } 0,3, p=0,08$) и не отличались по содержанию антимюллерова гормона ($Me \ 23,4 \text{ vs } 22,4 \text{ пг/мл}, p=0,4$), ТТГ ($Me \ 2 \text{ vs } 2,3 \text{ мМЕ/л}, p=0,4$), пролактина ($Me \ 158 \text{ vs } 100 \text{ мМЕ/л}, p=0,1$), кортизола ($Me \ 309 \text{ vs } 223,1 \text{ нмоль/л}, p=0,4$), ДГЭА-С ($Me \ 4,9 \text{ vs } 2,7 \text{ мкмоль/л}, p=0,08$), ИФР-1 ($Me \ 199 \text{ vs } 214 \text{ нг/мл}, p=0,7$), инсулина ($Me \ 6,7 \text{ vs } 9,3 \ 3 \text{ мкЕД/мл}, p=0,3$). Однако выявлено, что у пациентов с конституциональной задержкой пубертата достоверно больше объем гонад ($Me \ 1,6 \text{ vs } 0,4 \text{ см}^3, p=0,002$) и содержание в сыворотке крови базальных половых гормонов: ЛГ ($Me \ 1,1 \text{ vs } 0,1 \text{ мЕД/мл}, p=0,003$), ФСГ ($Me \ 2,8 \text{ vs } 0,2 \text{ МЕ/л}, p=0,001$), тестостерона ($Me \ 1,3 \text{ vs } 0,9 \text{ нмоль/л}, p=0,05$), ингибина В ($Me \ 135,7 \text{ vs } 31,3 \text{ пг/мл}, p=0,0006$).

При анализе результатов пробы с гонадолиберином выявлено, что в группе пациентов с конституциональной задержкой полового развития 88% (22/25) мальчиков имели истинно положительный результат пробы Me_{max} ЛГ $20,7 \text{ мМЕ/мл}$ (16,1; 23,4) и 12% (3/25) ложноотрицательный результат – Me_{max} ЛГ $3,6; 4,3; 6,4 \text{ мМЕ/мл}$. При этом в группе пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом 100% (5/5) подростков имели истинно отрицательный результат пробы с диферелином – Me_{max} ЛГ $0,8 \text{ мМЕ/мл}$ (0,5; 0,6).

При анализе результатов пробы с хорионическим гонадотропином выявлено, что в группе пациентов с конституциональной задержкой полового развития 91% (20/22) мальчиков имели истинно положительный результат пробы $Me \ \Delta$ тестостерона $16,1 \text{ нмоль/л}$ (9,9; 18,5) и 9% (2/22) ложноотрицательный результат – Δ тестостерона $2,5$ и $3,3 \text{ нмоль/л}$. При этом в группе пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом 100% (5/5) подростков имели подлинно отрицательный результат пробы – $Me \ \Delta$ тестостерона $1,2 \text{ нмоль/л}$ (0,8; 1,2).

Более того, во второй группе пациентов имелись часто сочетающиеся с гипогонадотропным гипогонадизмом клинико-лабораторные проявления: дефект гена *Prop-1* – 1 пациент, синдром Прадера–Вилли – 1 пациент, аносемия – 2 пациента, гипосемия – 1 пациент.

Заключение

При дифференциальной диагностике задержки полового развития у мальчиков проба с гонадолиберином имеет чувствительность 100%, специфичность 88%, а проба с хорионическим гонадотропином имеет чувствительность 100%, специфичность 91%. Роль и место таких показателей, как объем гонад, ингибин В, базальные ЛГ, ФСГ, тестостерон, в диагностике конституциональной задержки пубертата у мальчиков требуют дальнейшего изучения.

Сведения об авторе

Бржезинская Любовь Борисовна – аспирант кафедры детской эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

E-mail: lubov.b.osipova@yandex.ru

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

Генетические факторы развития сахарного диабета

Горшков И.П., Волынкина А.П.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

В представленном обзоре приведены гены-кандидаты, ассоциированные с развитием сахарного диабета типа 1: выделяют класс протективных и предрасполагающих генов сахарного диабета типа 1.

Ключевые слова: сахарный диабет, комплекс гистосовместимости, гены-предикторы, мутация генов

Genetic factors of diabetes mellitus development

Gorshkov I.P., Volynkina A.P.

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

In presented review, candidate genes associated with development of type 1 diabetes are listed: a class of type 1 diabetes mellitus protective and predisposing genes is isolated.

Keywords: diabetes mellitus, human leucocytes antigen, predictor genes, gene mutation

Сахарный диабет (СД) – тяжелое хроническое мультифакторное заболевание, распространенность которого в России продолжает неуклонно расти [1, 7]: в 2015 г. были официально зарегистрированы 4,1 млн человек с СД, из них 340 тыс. – пациенты с СД типа 1 и 3 млн 700 тыс. – с СД типа 2. К 2040 г. СД займет 7-е место в списке наиболее частых причин смерти. На фоне постоянного развития медицинских технологий особую актуальность приобретает предиктивная медицина: предупредительное генетическое тестирование. Одним из активно внедряющихся в медицинскую практику методов является исследование общегеномных ассоциаций [Genome Wide Association Studies (GWAS)], ставшее основным для поиска генов-кандидатов всех моногенных и многих мультифакторных заболеваний [2, 8]. Однонуклеотидные замены (SNP) наиболее удобны для исследования генетических основ мультифакторных заболеваний [2, 5].

Генетическая предрасположенность к СД типа 1 рассматривается как комбинация функционально неблагоприятных аллелей разных групп генов [5, 6]. Для многих генов – кандидатов СД хорошо установлен полиморфизм, четко идентифицированы неблагоприятные аллели [5]. Гены II класса HLA, а именно *DRB*, *DQA*, *DQB*, – играют наибольшую роль в восприимчивости к СД типа 1. HLA I класса презентуют антиген цитотоксическим Т-клеткам ($CD8^+$), в то время как Т-хелперы ($CD4^+$) обычно распознают антиген с помощью HLA класса II [5, 6]. Более 90% пациентов с СД типа 1 являются носителями либо HLA-DR3, *DQB1*0201*, либо DR4, *DQB1*0302*. Распространенность HLA-DR2 снижается у пациентов с СД типа 1 и *DQA1*0102/DQB1*0502/DRB1*1601* гаплотипов и определяет невосприимчивость к болезни в DR2-ассоциированных случаях. Локус IDDM2, определяющий предрасположенность к СД типа 1, отождествляется с геном инсулина (*INS*). Локусы HLA и *INS* взаимодействуют друг с другом через продукты экспрессии, участвующие в схожих физиологических путях, нарушение которых приводит к развитию СД типа 1.

Ген *CTLA-4* наряду с геном *PDCD2*, кодирующим активатор апоптоза, в комплексе с генами локуса HLA (IDDM1) активирует процесс апоптоза аутореактивных Т-клеток в тимусе. При изучении роли *PTPN2* (кодирует лимфоидную протеин-тирозин-фосфатазу) в секреции инсулина показано, что *PTPN2* инактивирует рецептор инсулина дефосфорилированием его β -цепи, ослабляя сигнал *STAT3* и снижая уровень глюкозы [3, 4, 6]. Дефицит экспрессии *PTPN2* приводит к цитокин-индуцированному апоптозу β -клеток поджелудочной железы [2, 5]. У людей с более высоким уровнем *IFN1* (индуцирует синтез интерферонов) вирусные инфекции стимулируют пути *IFN1*, активируя противовирусный иммунитет и выработку *IFN I* типа. Инактивация *IFN1* ведет к снижению риска СД типа 1. Интерлейкин-2 (*IL-2*) – цитокин, который синтезируется Т-лимфоцитами в ответ на активацию антигеном. *IL-2* действует как специфический фактор роста Т-лимфоцитов. Впервые ассоциация локуса хромосомы 4q27, содержащего ген *IL-2*, с СД типа 1 была показана при обнаружении, что минорный аллель А полиморфного маркера rs17388568 является фактором повышенного риска развития СД типа 1 [5, 6].

Ген *TRAFD1* кодирует белок из семейства факторов, ассоциированных с рецептором TNF (*TRAF*). Важная роль этих белков в клетке обусловлена их способностью связываться с цитоплазматическим доменом рецепторов TNF и *IL-1* и передавать сигнал активации на *NF- κ B*, *MAPK*. Таким образом, благодаря исследованиям установлена ассоциация с СД типа 1 ряда новых генетических маркеров, список которых постоянно расширяется.

Сведения об авторах

Горшков Иван Петрович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Волынкина Анна Петровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Научный руководитель: Золоедов Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
E-mail: en-do@yandex.ru

Литература

1. Волюнкина А.П., Горшков И.П., Мананникова В.И. Сахарный диабет – опасный вызов мировому сообществу // Науч.-мед. вестник Центрального Черноземья. 2016. № 63. С. 166–171.
2. Воронько О.Е., Бодоев Н.В., Арчаков А.И. Использование SNPмаркеров для оценки индивидуальной генетической предрасположенности к сахарному диабету типа 1 и 2 // Биомед. химия. 2007. Т. 53, №4. С. 373–385.
3. Горшков И.П., Волюнкина А.П. Роль ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа в коррекции адипокинового статуса при метаболическом синдроме // Врач-аспирант. 2015. Т. 70. № 3, С. 32–39.
4. Горшков И.П., Золоедов В.И. Роль адипокинов в патогенезе сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома (обзор) // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 1. С. 132–134.
5. Носиков В.В., Серегин Ю.А. Молекулярная генетика сахарного диабета 1-го типа: достижения и перспективы // Молекулярная биология. 2008. Т. 42, № 5. С. 867–879.
6. Панков Ю.А. Сахарный диабет и другая патология у пациентов с мутациями в генах INS или INSR // Сахарный диабет. 2012. № 4. С. 11–16.
7. Горшков И.П., Волюнкина А.П., Логвинова О.В. и др. Скрининг факторов риска развития сахарного диабета 2 типа среди жителей города Воронежа // Тез. докладов 7-го Всеросс. диабетологического конгр. М., 2015. С. 9.
8. Шахтарин В.В. Результаты исследования геномных ассоциаций (Genome Wide Association Studies) – в эндокринологическую практику // РМЖ. 2012. №3. С. 133.

История открытия инсулина

Ефимова А.П.

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

В статье подробно освещены история открытия инсулина, эндокринной функции поджелудочной железы и первые шаги в изучении сахарного диабета.

Ключевые слова: инсулин, история открытия инсулина, Фредерик Бантинг, Чарльз Бест, Джон Маклеод, поджелудочная железа, островки Лангерганса, сахарный диабет, первая инъекция инсулина, Нобелевская премия, нобелевские лауреаты, лечение сахарного диабета

History of insulin discovery

Efimova A.P.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

In the article history of insulin and pancreas endocrine function discovery, first steps in diabetes mellitus study are elucidated in detail.

Keywords: insulin, history of insulin discovery, Frederick Banting, Charles Best, John Macleod, pancreas, islets of Langerhans, diabetes, first injection of insulin, Nobel prize, Nobel laureates, treatment of diabetes

Понимание эндокринной функции поджелудочной железы и природы сахарного диабета развивалось постепенно. 1869 г. – Пауль Лангерганс открыл в поджелудочной железе группы клеток, которые не участвовали в продукции ферментов (островки Лангерганса).

1889 г. – физиолог Оскар Минковски и врач Джозеф фон Меринг экспериментально доказали, что при удалении поджелудочной железы у собаки развивается сахарный диабет.

1910 г. – Э. Шарпи-Шафер предположил, что клетки островков Лангерганса секретируют вещество, участвующее в обмене углеводов и предложил назвать это вещество инсулин (от лат. *insula* – островок).

1920 г. – М. Баррон опубликовал статью о случае закупорки протоков поджелудочной железы желчными камнями и разбившейся в результате этого атрофии ацинозных клеток поджелудочной железы. Эта статья навела Ф. Бантинга на мысль о возможном эксперименте. Ф. Бантинг обратился к Д. Маклеоду (профессору Университета Онтарио) со своей идеей. Д. Маклеод выделил лабораторию и дал ассистента – Чарльза Беста.

1921 г. – Бантинг и Бест начали проводить опыты на собаках. У одной группы собак удаляли поджелудочные железы и наблюдали у них развитие сахарного диабета. У собак второй группы перевязывали проток поджелудочной железы, получали экстракт островков Лангерганса, обходя разрушающее действие ферментов. Делали инъекцию экстракта собакам с кетоацидозом и наблюдали уменьшение симптомов диабета.

Далее Бантинг и Бест начали использовать поджелудочные железы крупного рогатого скота (больше материала). К исследованиям присоединился канадский биохимик Джеймс Коллип, который занимался очисткой инсулина.

Первые инъекции инсулина Бантинг и Бест испытывали на себе.

Первым пациентом, которому была успешно сделана инъекция инсулина, стал 14-летний Леонард Томпсон. После инъекции у него снизилось количество кетонов в моче (пациент был в состоянии кетоацидоза), улучшилось самочувствие.

В 1923 г. Ф. Бантингу и Д. Маклеоду за открытие инсулина была присуждена Нобелевская премия в области физиологии и медицины.

Сведения об авторе

Ефимова Анастасия Павловна – студентка VI курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

E-mail: Anastasia20854@gmail.ru

Литература

- The Discovery of Insulin. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014.
- Banting F.G. Biographical. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014.
- University of Toronto Archives.
- The story of insulin discovery. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21864746>.

АКТГ-эктопированный синдром. Клинический случай

Черникова Н.А., Коклина А.В.

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

Основная проблема в ведении пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом заключается в своевременной установке локализации нейроэндокринной опухоли, которая может приводить к развернутой клинической картине гиперкортицизма и его осложнениям даже при размерах в несколько миллиметров. Данный клинический случай служит примером успешного применения алгоритма диагностики АКТГ-эктопированного синдрома в реальной клинической практике.

Ключевые слова: АКТГ-эктопированный синдром, клинический случай, трудности диагностики

Clinical case of the ectopic ACTH syndrome

Chernikova N.A., Koklina A.V.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

The main diagnostic difficulty of ACTH-ectopic syndrome is to localize neuroendocrine tumor. Even small-sized neuroendocrine tumor may lead to bright clinical picture of complicated hypercorticism. This clinical case is an example of successful application of diagnostic algorithm in real clinical practice.

Keywords: Ectopic ACTH syndrome, clinical case, diagnostic difficulties

В структуре эндогенного гиперкортицизма АКТГ-зависимые формы составляют 80%; из них на долю АКТГ-эктопированного синдрома (АКТГ-ЭС) приходится около 15%. Его субстратом служит нейроэндокринные опухоли (НЭО). Основная проблема АКТГ-ЭС – своевременная установка локализации НЭО, которая может приводить к развернутой клинической картине гиперкортицизма и его осложнениям даже при размерах опухоли в несколько миллиметров.

Клинический случай

Пациентка, 59 лет. Анамнез: повышение артериального давления (АД) до 150/90 мм рт.ст. в течение 30 лет, без терапии. Ухудшение состояния в последние 3 мес: появились слабость, гиперемия лица, при экстракции зуба АД повысилось до 190/100 мм рт.ст. По месту жительства: антигипертензивная терапия без положительной динамики, появление отека синдром; после добавления к терапии торасемида появилась боль в мышцах. Госпитализирована в частную клинику с гипертоническим кризом, выявлены: гипокалиемия (2,17 ммоль/л), повышение АКТГ (111 пг/мл), гипергликемия. По данным магнитно-резонансной томограммы (МРТ) головного мозга с контрастированием нельзя исключить микроаденому гипофиза. С подозрением на болезнь Иценко–Кушинга (БИК) госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Центральной клинической больницы гражданской авиации в связи с жизнеугрожающим уровнем калия. В ОРИТ: стойкая длительно не купирующаяся внутривенным введением больших доз калия и верошпирона (400 мг/сут) гипокалиемия.

В дальнейшем удалось постепенно перевести пациентку на пероральный прием калия хлорида (0,6 г по 2 таблетки 4 раза в день) с прекращением инфузионной терапии. Переведена в отделение эндокринологии, где подтвержден эндогенный гиперкортицизм: ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона отрицательный (кортизол – 1380 нмоль/л). По результатам консилиума с врачами отделения лучевой диагностики: по данным МРТ ГМ диффузная неоднородность гипофиза, данных за аденому нет. Выполнена мультиспиральная компьютерная томограмма (МСКТ) органов грудной клетки без контраста, в сегменте S₈ нижней доли левого легкого обнаружено образование диаметром 7 мм. Выставлен диагноз: АКТГ-ЭС тяжелого течения, осложненный гипокалиемией, стероидным сахарным диабетом и артериальной гипертензией; очаговое образование S₈ левого легкого. Выписана в состоянии нормокалиемии (4,9 ммоль/л).

Для проведения селективного забора крови из нижних каменных синусов со стимуляцией десмопрессинном (окончательная дифференциальная диагностика между БИК и АКТГ-ЭС) госпитализирована в отделение нейроэндокринологии ЭНЦ. По результатам пробы подтвержден АКТГ-ЭС. Проведена МСКТ органов грудной клетки с контрастированием, в сегменте S₈ нижней доли левого легкого выявлено образование диаметром до 1 см, умеренно накапливающее контраст; по результатам комплексного обследования данных о наличии объемных образований внелегочной локализации нет. В отделении торакальной хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского проведена резекция нижней доли (сегментэктомия S₈) левого легкого. Послеоперационный период протекал без осложнений. При контрольном гормональном исследовании: утренний кортизол (606 нмоль/л) и АКТГ (16,6 пг/мл) – в пределах референсных значений.

Вывод

При ведении пациентов с АКТГ-ЭС особо важную роль играет своевременная локализация опухолевого процесса.

Сведения об авторах

Коклина Анастасия Владимировна – ординатор кафедры эндокринологии 1-го года обучения ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

E-mail: nastabkoklina@mail.ru

Научные руководители:

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

Черникова Наталья Альбертовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Взаимосвязь сахарного диабета и онкологических заболеваний.

Аналитический обзор

Черникова Н.А., Коклина А.В.

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

Сахарный диабет (СД) и онкологические заболевания представляют собой медико-социальную проблему международного значения. Доказано, что СД типа 2 повышает риск развития определенных видов рака, что объясняется общностью факторов риска, а также прямыми проонкогенными эффектами метаболических нарушений. Имеются данные о влиянии сахароснижающих препаратов на риск развития опухолей: так, метформин обладает потенциальным онкопротективным действием. Кроме того, медикаментозная противоопухолевая терапия приводит к нарушениям углеводного обмена в большом проценте случаев; гипергликемия, в свою очередь, может влиять на исходы противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет, метаболические нарушения, рак, канцерогенез, сахароснижающая терапия, противоопухолевая терапия

Diabetes and cancer: cross points of two diseases

Chernikova N.A., Koklina A.V.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Both diabetes and cancer are medical social problems all over the world. Studies showed that diabetes mellitus (DM) type 2 increases incidence of some cancer types. DM and cancer have the same risk factors. Moreover metabolic disorders have direct pro-oncogenic effects. According to literature data antidiabetic drugs may affect cancer risk, for example metformin has oncoprotective properties. In turn anticancer drugs also can cause metabolic disorders that can worsen cancer prognosis.

Keywords: diabetes, metabolic disorder, cancer, cancerogenesis, antidiabetic drugs, anticancer drugs

Сахарный диабет (СД) и онкологические заболевания (ОЗ) представляют собой медико-социальную проблему международного значения. Распространенность СД в 2015 г. составила 415 млн человек, смертность от СД – 1,6 млн, а ежегодные диабет-ассоциированные траты превышают сотни миллиардов долларов. Ежегодная заболеваемость ОЗ, по данным на 2012 г., – 14,1 млн, смертность от ОЗ за 2015 г. – 8,8 млн, что также определяет экономическое бремя ОЗ. Доказано, что СД типа 2 значимо (в 2–3 раза) повышает риск развития рака следующей локализации: печени и внутрипеченочных протоков, поджелудочной железы, эндометрия. Умеренное повышение риска (в 1,2–1,5 раза) наблюдается для колоректального рака, рака молочной железы (РМЖ) у женщин, рака мочевого пузыря у мужчин. Интересно, что у мужчин с СД заболеваемость раком простаты (РП) ниже, чем у мужчин с нормальной массой тела без метаболических нарушений, однако смертность от РП у мужчин с СД и ожирением выше, что связывают со снижением эффективности антиандрогенной терапии. Данные о СД типа 1 противоречивы: имеются наблюдения, что у пациентов с СД типа 1 повышен как общий онкологический риск (ООР), так и заболеваемость отдельными видами опухолей, однако необходимы дальнейшие исследования.

Патогенетические аспекты взаимодействия метаболических нарушений и канцерогенеза

Следует отметить, что для СД типа 2 и канцерогенеза характерна общность факторов риска. Кроме того, практически все метаболические нарушения, ассоциированные с СД и ожирением, обладают проонкогенным эффектом. Гиперинсулинемия (ГИ) приводит к избыточной стимуляции инсулиновых рецепторов (ИР), напрямую запуская анаболические процессы в злокачественных клетках (ЗК). Важно, что ЗК гиперэкспрессируют ИР и рецепторы к инсулиноподобному фактору роста (ИФР) обоих типов, могут избирательно экспрессировать определенные изоформы этих рецепторов, обладающих большим митогенным потенциалом. Непрямой эффект ГИ реализуется через подавление синтеза белка, связывающего ИФР-1, что сопровождается повышением свободного ИФР-1. Установлено, что гипергликемия, являясь энергетическим субстратом для опухолевых клеток, напрямую рост ЗК не ускоряет; соответственно ее проонкогенный потенциал реализуется опосредованно через стимуляцию ГИ. В масштабных эпидемиологических исследованиях показано, что дислипидемия значительно повышает ООР; предполагается, что гиперстимуляция рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на ЗК запускает внутриклеточные сигнальные пути, приводящие к усилению их пролиферативной активности. Хроническое воспаление (ХВ), поддерживаемое повышенными концентрациями свободных жирных кислот (СЖК), лептина, резистина, ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α , конечных продуктов гликозилирования и рядом других веществ, приводит к ускорению процессов малигнизации, опухолевой прогрессии и подавлению противоопухолевого иммунитета. Доказано, что изменения в кишечном микробиоме могут усугублять инсулинорезистентность и поддерживать хроническое воспаление, а значит, характер микробиоты косвенно влияет на онкологический риск. Кроме того, гиперэстрогения, наблюдающаяся у женщин с ожирением в постменопаузе, приводит к увеличению риска развития гормонально-зависимых опухолей (РМЖ, рак эндометрия).

Сахароснижающая терапия и канцерогенез

Сводные сведения о влиянии ведущих классов сахароснижающих препаратов на риск развития опухолей представлены в таблице. Метформин обладает доказанным онкопротективным эффектом, более того, в опытах на животных обнаружена его способность избирательно уничтожать клетки – предшественники РМЖ, в связи с чем в настоящее время изучается возможность его потенциального применения в качестве адъювантной терапии при РМЖ у женщин без СД. Имеются данные, что терапия ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы позволяет снизить общую онкологическую смертность.

Влияние сахароснижающих препаратов на риск развития опухолей

Препарат	Влияние
Метформин	Онкопротективное (прямое и не прямое)
Сульфаниламиды	Нейтральное
Тиазолидиндионы	Онкопротективное (прямое и не прямое). Есть данные о повышении риска рака мочевого пузыря
аГПП-1	Неоднозначные данные: снижают риск колоректального рака и рака молочной железы, по некоторым данным, повышают риск рака поджелудочной и щитовидной желез
иДПП-4	Предполагается наличие онкопротективного эффекта; доказано только для ситаглипитина в отношении колоректального рака
иНГТ-2	Нет однозначных данных
Инсулин	Нейтральное

Противоопухолевая терапия и метаболические нарушения

По результатам исследований среди онкологических пациентов, получающих химиотерапию и антигормональные препараты, высока распространенность впервые выявленных нарушений углеводного обмена. При этом гипергликемия у онкологических пациентов ухудшает исходы (риск инфекций и неонкологической смертности), повышает вероятность токсических эффектов терапии и снижает ответ на противоопухолевую терапию.

Вывод

Наличие связи между метаболическими нарушениями и канцерогенезом свидетельствует о необходимости проведения тщательного скрининга наиболее распространенных форм рака у пациентов с СД. Кроме того, это еще один довод в пользу

многофакторного управления СД. Среди онкологических пациентов, получающих противоопухолевую терапию, необходимо проводить скрининг метаболических нарушений. Понимание патогенетических основ этого взаимодействия в дальнейшем может дать новые точки приложения в лечении некоторых видов рака. Онкопротективный потенциал сахароснижающих препаратов требует дальнейшего изучения.

Сведения об авторах

Коклина Анастасия Владимировна – ординатор 1-го года кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Научные руководители

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии

Черникова Наталья Альбертовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Влияние ингибитора натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа на эффективность управления сахарным диабетом типа 2

Кривошеева А.А.

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

Цель исследования – оценка эффективности управления сахарным диабетом типа 2 (СД2) на фоне комплексной сахароснижающей терапии с добавлением препарата эмпаглифлозин из группы ингибиторов SGLT 2.

Материалы и методы исследования: Пациентам с СД2 и ожирением проведен общеклинический осмотр, оценены показатели углеводного обмена, уровень С-пептида, проведено сочетанное мониторирование глюкозы крови и показателей функции сердечно-сосудистой системы.

Результаты. Обследованы 20 пациентов с СД2. Пациенты были распределены на 2 группы: пациенты основной группы находились на терапии метформин и эмпаглифлозином, больные группы сравнения получали метформин и глимепирид. Через 3 мес оценивали динамику показателей в основной группе пациентов и по сравнению с контрольной группой.

Вывод. Назначение препарата эмпаглифлозин у пациентов с СД2 обеспечивает эффективный и безопасный гликемический контроль с низким риском развития гипогликемии. Добавление эмпаглифлозина показало снижение вариабельности гликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, эмпаглифлозин, непрерывное мониторирование глюкозы крови, вариабельность гликемии

Effect of sodium-glucose linked transporter 2 inhibitor on effectiveness of type 2 diabetes mellitus management

Krivosheeva A.A.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Objective – to evaluate the effectiveness of management of type 2 diabetes on the background of complex hypoglycemic therapy with the addition of empagliflozin from the group of inhibitors of SGLT 2.

Materials and methods. Patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and obesity underwent general clinical examination, carbohydrate metabolism, the level of C-peptide, conducted monitoring of blood glucose and cardiovascular function.

Results. 20 patients with type 2 diabetes were examined. Patients were divided into 2 groups – the patients of the main group were on the therapy of metformin and empaglyflosin, the comparison group was metformin and glimepiride. After 3 months, the dynamics of the indices in the main group of patients and in comparison with the control group was evaluated.

Conclusions. The appointment of the drug empagliflozin in patients with type 2 diabetes provides an effective and safe glycemic control with a low risk of hypoglycemia. The addition of empagliflozin showed a decrease in the variability of glycemia.

Keywords: diabetes mellitus type 2, empagliflozin, continuous monitoring of blood glucose, variability of glycemia

Материал и методы

Пациентам с СД2 и ожирением [индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²], продолжительностью заболевания более 5 лет, уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 7,0–9,5% проведен общеклинический осмотр, оценены показатели углеводного обмена, уровень С-пептида. Также проведено сочетанное мониторирование глюкозы крови и показателей функции сердечно-сосудистой системы посредством суточного мониторирования АД и холтер-ЭКГ.

Результаты

Обследованы 20 пациентов с СД2 (11 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 42 до 69 лет (средний возраст – 59,4±5 лет) со средней длительностью СД2 12,9±4 года, средним индексом массы тела 34,39±3,49 кг/м². Пациенты были распределены на 2 группы. Основная группа включала 10 пациентов, находящихся на комбинированной терапии метформином и эмпаглифлозином, группа сравнения – 10 пациентов, находящихся на комбинированной терапии метформином и глимепиридом. Исходные характеристики основной группы: средние уровни гликемии натощак – 8,57±1,18 ммоль/л, постпрандиальной гликемии – 10,29±2,03 ммоль/л, HbA_{1c} – 8,39±0,57 %, С-пептида – 2,66±0,968 нг/мл (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика групп

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	Всего
Пол:			
женщины	4	5	9
мужчины	6	5	11
Возраст, годы	55±5,2	63,7±3,16	59,4±5,0
Продолжительность СД2, годы	15,2±5,9	10,4±2,2	12,9±4,8
Индекс массы тела, кг/м ²	34,35±3,78	34,43±3,21	34,39±3,49

Критериями оценки вариабельности гликемии послужили данные суточного мониторинга глюкозы крови: среднее значение гликемии, продолжительность периода нормо-, гипер-, гипогликемии. Критериями оценки показателей функции сердечно-сосудистой системы были показатели среднего уровня АД, ЧСС, наличие экстрасистолий и депрессии сегмента ST.

Через 3 мес оценивали динамику показателей в основной группе пациентов и по сравнению с контрольной группой. В основной группе наблюдалось снижение уровня гликированного гемоглобина на 0,3%, гликемии натощак – на 1,41 ммоль/л, постпрандиальной гликемии – на 1,59 ммоль/л, С-пептида – на 0,88 нг/мл. Также отмечено снижение вариабельности гликемии, отсутствие значительного влияния на АД, ЧСС (табл. 2–4). По сравнению с контрольной группой в группе эмпаглифлозина не зарегистрировано эпизодов гипогликемии.

Таблица 2. Лабораторные данные

Показатель	Исходно	Через 3 мес терапии	Контрольная группа
Гликированный гемоглобин, %	8,39±0,57	8,09±0,53	9,13±0,97
Гликемия натощак, ммоль/л	8,57±1,18	7,16±0,76	7,51±1,86
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	10,29±2,03	8,7±0,6	10,1±2,09
С-пептид, нг/мл	2,66±0,96	1,78±0,58	2,43±1,44

Таблица 3. Показатели суточного мониторинга глюкозы крови

Показатель	Исходно	Через 3 мес терапии	Контрольная группа
Средняя гликемия, ммоль/л	8,38±0,84	7,95±1,07	9,23±1,91
Минимальная гликемия, ммоль/л	5,29±0,48	5,06±0,76	5,21±2,79
Максимальная гликемия, ммоль/л	13,77±1,93	10,68±1,62	14,45±3,08
Стандартное отклонение	1,59±0,27	1,64±0,27	2,32±0,64
Время гипергликемии, %	30,9±15,9	14±8,6	40,53±29,99
Время нормогликемии, %	6,91±15,9	85,6±8,8	56,95±29,77
Время гипогликемии, %	0	0	2,52±3,2

Таблица 4. Показатели суточного мониторинга артериального давления и электрокардиографии

Показатель	Исходно	Через 3 мес терапии	Контрольная группа
Среднесуточное артериальное давление, мм рт.ст.	126±8,4/77,2±7,4	125±3,3/75,6±3,4	134,1±6,92/78,6±3,24
Частота сердечных сокращений в минуту	77,8±8,2	73,4±5,6	75,3 ± 6,96
Депрессия ST	0	0	0

Вывод

Назначение препарата эмпаглифлозин у пациентов с СД2 обеспечивает эффективный и безопасный гликемический контроль с низким риском развития гипогликемии. Добавление препарата эмпаглифлозин показало снижение вариабельности гликемии. Представленные данные свидетельствуют о постепенной компенсации углеводного обмена, что приводит к снижению глюкозотоксичности и, следовательно, к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Сведения об авторах

Кривошеева Анна Анатольевна – аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
E-mail: aa_krivosheeva@mail.ru

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

Информативность цитологического метода исследования в морфологической диагностике узлов щитовидной железы у детей

Рогова О.С., Самсонова Л.Н.

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

Цель исследования – оценить чувствительность и специфичность цитоморфологического метода в диагностике нозологического варианта узлового зоба у детей.

Материал и методы. Сопоставлены результаты цитологического и гистологического исследований узлов щитовидной железы (ЩЖ) у 76 пациентов (55 девочек, средний возраст 15,1±1,8 года, и 21 мальчик, средний возраст 14,2±3 года), оперированных в многопрофильном стационаре с 2003 по 2015 г. по поводу узлового зоба (стационар не лицензирован на лечение пациентов со злокачественными новообразованиями). Цитологические заключения были разделены на 4 категории: «неинформативный материал», «доброкачественное образование», «фолликулярная неоплазия», «злокачественное образование».

Результаты. Анализ результатов цитологического исследования показал, что в 37 (49%) из 76 случаев даны заключения «неинформативный материал», в 29 (38%) из 76 – «доброкачественное образование», в 10 (13%) из 76 – «фолликулярная неоплазия» и ни одного заключения «злокачественное образование». Категория «неинформативный материал» была представлена с одинаковой частотой как истинно неинформативным материалом (отсутствие/недостаточное количество клеточного материала) в 21 (57%) из 37 случаев, так и некорректно сформулированными заключениями (без признаков атипии, больше данных, подтверждающих зоб, данных об онкопатологии нет, злокачественные клетки не обнаружены) в 16 (43%) из 37 случаев ($p > 0,05$) случаев.

По результатам гистологического исследования в категории неинформативных цитологических заключений в 54% (20/37) случаев диагностированы коллоидные в разной степени пролиферирующие узлы, в 38% (14/37) – фолликулярная аденома, в 8% (3/37) – папиллярный рак. При этом как при истинно неинформативном материале (9%, 2/21), так и в случае некорректно сформулированных заключений (6%, 1/16, $p > 0,05$) по результатам гистологического исследования диагностирован папиллярный рак. Среди заключений категории «доброкачественное образование» в 62% (18/29) случаев по результатам гистологического исследования диагностированы коллоидные в разной степени пролиферирующие узлы, в 35% (10/29) – фолликулярная аденома, в 3% (1/29) случаев – папиллярный рак. Среди заключений категории «фолликулярная неоплазия» в 60% (6/10) случаев – фолликулярная аденома, в 30% (3/10) – коллоидные в разной степени пролиферирующие узлы, в 10% (1/10) – папиллярный рак.

Чувствительность цитоморфологического метода диагностики узлового коллоидного зоба составила 44%, специфичность – 69%, фолликулярной неоплазии – 20 и 91%.

Заключение. Результаты исследования показали высокий процент заключений категории «неинформативный материал» и выявленных злокачественных образований в данной категории, что значительно снижает чувствительность цитоморфологического метода диагностики на дооперационном этапе у детей с узловым зобом и требует унификации и оптимизации как техники тонкоигольной аспирационной биопсии, так и цитологической классификации.

Ключевые слова: узловой зоб у детей, тонкоигольная аспирационная биопсия, узлы щитовидной железы у детей, чувствительность и специфичность, цитоморфологический метод, цитологическая классификация Bethesda Thyroid Classification

Informativeness of cytological method of investigation in the morphologic diagnosis of thyroid nodules in children

Rogova O.S., Samsonova L.N.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Objective. To appreciate the sensitivity and specificity of the cytomorphological method with diagnostic of the nosological variant of children's nodular goiter.

Material and methods. A comparison of the results of cytological and histological studies of thyroid nodules in 76 patients (55 girls, mean age 15.1±1.8 years, and 21 boys, mean age 14.2±3 years), which were operated in a multidisciplinary hospital from 2003 to 2015 because of the nodular goiter (the hospital is not licensed to treat patients with malignant neoplasms). Cytological findings were divided for 4 categories: "non-informative material", "benign education", "follicular neoplasia", "malignant formation".

Results. Analysis of the results of the cytological study showed that in 49% (37/76) of cases the conclusions were "non-informative material", 38% (29/76) – "benign education", 13% (10/76) – "follicular neoplasia", and there was not any conclusion is "malignant education".

The category “non-informative material” was presented with the same frequency as a truly uninformative material (57%, 21/37 cases) and incorrectly formulated conclusions (no signs of atypia, more data for goitre, data for oncopathology No, malignant cells were not found) in 43% (16/37, $p>0.05$) of the cases.

According to the results of a histological study, 54% (20/37) cases of colloidal proliferative sites were diagnosed in a category of non-informative cytological findings, 38% (14/37) – follicular adenoma, 8% (3/37) – papillary cancer. At the same time, as with the truly uninformative material (9%, 2/21), and in case of incorrectly formulated conclusions (6%, 1/16, $p>0.05$), papillary cancer was diagnosed by histological examination. Among the conclusions of the category “benign education” in 62% (18/29) of cases, according to the results of the histological examination, colloidal proliferating nodes were diagnosed in various degrees, in 35% (10/29) – follicular adenoma, in 3% (1/29) cases – Papillary cancer. Among the conclusions of the category “follicular neoplasia” in 60% (6/10) cases – follicular adenoma, in 30% (3/10) – colloid proliferating nodes in different degrees, in 10% (1/10) – papillary cancer.

Sensitivity of the cytomorphological method of diagnosis of nodular colloid goiter was 44%, specificity – 69%, follicular neoplasia 20% and 91%.

Conclusion. The results of the study showed a high percentage of the “non-informative material” category and identified malignant tumors in this category, which significantly reduces the sensitivity of the cytomorphological diagnostic method at the children’s preoperative stage with nodular goiter and requires unification and optimization of both FNAB and cytological classification.

Keywords: nodular goiter in children, fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in children, sensitivity and specificity of the cytomorphological method, cytological classification of Bethesda Thyroid Classification

Частота узловой патологии щитовидной железы (ЩЖ) у детей варьирует от 0,05 до 5,1%, при этом риск развития рака ЩЖ в детском возрасте достигает 3–70%. Учитывая высокий процент малигнизации узлов ЩЖ у детей, на сегодняшний день важным вопросом является дифференциальная диагностика нозологического варианта узлового образования ЩЖ. основополагающим методом дооперационной диагностики нозологического варианта узлового зоба является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) патологических образований ЩЖ с последующим цитологическим исследованием аспирата, что способствует выбору оптимальной лечебной тактики в отношении конкретного пациента.

Сегодня в России интерпретация результатов ТАБ узлов ЩЖ в основном носит описательный характер, а международная цитологическая классификация Bethesda Thyroid Classification, 2009, используется лишь в единичных центрах, что не всегда позволяет на дооперационном этапе установить нозологический вариант патологии и, следовательно, затрудняет выбор оптимального способа лечения узлового зоба у детей.

Цель исследования – оценить чувствительность и специфичность цитоморфологического метода в диагностике нозологического варианта узлового зоба у детей.

Материал и методы

Сопоставлены результаты цитологического и гистологического исследований узлов ЩЖ у 76 пациентов (55 девочек, средний возраст $15,1\pm 1,8$ года, и 21 мальчик, средний возраст $14,2\pm 3$ года), оперированных в многопрофильном стационаре, не лицензированном на лечение пациентов со злокачественными новообразованиями, с 2003 по 2015 г. по поводу узлового зоба. Цитологические заключения были разделены на 4 категории: «неинформативный материал», «доброкачественное образование», «фолликулярная неоплазия», «злокачественное образование».

Результаты

Анализ результатов цитологического исследования показал, что в 37 (49%) из 76 случаев имело место заключение «неинформативный материал», в 29 (38%) из 76 – «доброкачественное образование», в 10 (13%) из 76 – «фолликулярная неоплазия» и ни одного заключения «злокачественное образование».

Категория «неинформативный материал» была представлена с одинаковой частотой как истинно неинформативным материалом (отсутствие/недостаточное количество клеточного материала) в 21 (57%) из 37 случаев, так и некорректно сформулированными заключениями («без признаков атипии», «больше данных за зоб», «данных за злокачественный опухолевой процесс не выявлено», «данных за онкопатологию нет», «злокачественные клетки не обнаружены») в 16 (43%) из 37 случаев ($p>0,05$).

По результатам гистологического исследования в цитологической категории «неинформативный материал» в 20 (54%) из 37 случаев диагностированы коллоидные в разной степени пролиферирующие узлы, в 14 (38%) из 37 – фолликулярная аденома, в 3 (8%) из 37 – папиллярный рак. Так, по результатам гистологического исследования среди истинно неинформативного материала в 10 (48%) из 21 случаев диагностирована фолликулярная аденома, в 9 (43%) из 21 – коллоидные в разной степени пролиферирующие узлы, в 2 (9%) из 21 – папиллярный рак, среди некорректно сформулированных цитологических заключений в 11 (69%) из 16 – коллоидные в разной степени пролиферирующие узлы, в 4 (25%) из 16 – фолликулярная аденома, в 1 (6%) из 16 – папиллярный рак. Таким образом, как при истинно неинформативном материале, так и в случае некорректно сформулированных цитологических заключений по результатам гистологического исследования с одинаковой высокой частотой диагностирован папиллярный рак ($p>0,05$). Среди заключений категории «доброкачественное образование» в 18 (62%) из

29 случаев по результатам гистологического исследования диагностированы коллоидные в разной степени пролиферирующие узлы, в 10 (35%) из 29 – фолликулярная аденома, в 1 (3%) из 29 случаев – папиллярный рак. Среди заключений категории «фолликулярная неоплазия» в 6 (60%) из 10 случаев – фолликулярная аденома, в 3 (30%) из 10 – коллоидные в разной степени пролиферирующие узлы, в 1 (10%) 10 – папиллярный рак. Таким образом, как в цитологической категории «доброкачественное образование», так и в категории «фолликулярная неоплазия» по результатам гистологического исследования с одинаковой частотой диагностированы фолликулярная аденома и рак щитовидной железы ($p>0,05$).

Чувствительность цитоморфологического метода диагностики «узлового коллоидного зоба» составила 44%, специфичность – 69%, в диагностике «фолликулярной неоплазии» – 20 и 91%.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали высокий процент заключений категории «неинформативный материал» и выявленных злокачественных образований в данной категории, что значительно снижает чувствительность цитоморфологического метода диагностики на дооперационном этапе у детей с узловым зобом и требует унификации и оптимизации как техники ТАБ, так и цитологической классификации.

Сведения об авторах

Рогова Ольга Сергеевна – заочный аспирант кафедры детской эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

E-mail: lintuja@live.ru

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

Особенности клинического течения аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа

Хрулева Ю.И., Павлова М.Г.

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

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (АПС-1) – редкое моногенное заболевание, которое проявляется поражением как эндокринных, так и неэндокринных органов. С целью раннего выявления других компонентов синдрома необходимо проводить периодическое обследование пациентов с данной патологией. Лечение АПС-1 проводят с использованием многокомпонентной терапии с высокими дозами лекарственных препаратов.

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром, гипопаратиреоз, кандидоз, первичная надпочечниковая недостаточность, клинический случай

Features of polyglandular autoimmune syndrome type 1 clinical progression

Khruleva Yu.I., Pavlova M.G.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS-1) is a rare monogenic disease that affects both endocrine and non-endocrine organs. Periodic examination of patients with this pathology is necessary for the purpose of early detection of other components of the syndrome. Treatment of APS-1 is carried out using multicomponent therapy with high doses of drugs.

Keywords: autoimmune polyglandular syndrome, hypoparathyroidism, candidiasis, primary adrenal insufficiency, clinical case

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (АПС-1) – редкое заболевание, характеризующееся клиническим полиморфизмом. Знание последовательности развития симптомов позволяет целенаправленно проводить обследование лиц с АПС.

Цель работы – изучить особенности течения АПС-1.

Клинический случай

Пациент Ш., 23 года. Известно, что в течение первых 8 лет жизни у мужчины были диагностированы кандидоз кожи и слизистых оболочек, гипопаратиреоз, первичный гипокортицизм и гипотиреоз. ДНК-диагностика выявила мутацию R257X. С 3 лет получал терапию: L-тироксин – 50 мкг, кортеф – 40 мг/сут, кортинэфф – 0,1 мг, по 1/4 таблетки, кальций – 750 мг/сут, альфа Д3-Тева – 0,25 мкг – по 6 капсул/сут (1,5 мкг), флюконазол – 300 мг/день.

С 2011 г. были отмечены частые эпизоды гипокальциемии, рекомендована замена альфакальцидола на более активный кальцитриол. В декабре 2012 г. больной почувствовал выраженную слабость, которая была связана с нерациональным распределением препарата кортеф, коррекция терапии привела к улучшению состояния.

Последнее обследование проходил в феврале 2016 г. При осмотре: рост 171 см, масса тела 48 кг, индекс массы тела 16,5 кг/м². Артериальное давление 110/70 мм. рт.ст. Гиперпигментация кожных покровов. Тотальная алопеция. Птоз верхних век.

Анализ крови выявил повышение уровня ренина – 113,9 мкМе/мл (2,8–39,9) и низконормальный показатель тестостерона – 13,3 нмоль/л (8,4–28,7).

При увеличении дозы кортефа до 60 мг/сут отмечено посветление кожных покровов, улучшение самочувствия, прибавка массы тела около 1,5 кг. В связи с тенденцией к гипотонии и повышением ренина также увеличена доза кортинефа – 0,1 мг, ³/₄ таблетки утром. Для поддержания нормального уровня кальция в крови больной принимает кальцитриол. Рекомендованы препараты тестостерона.

Вывод

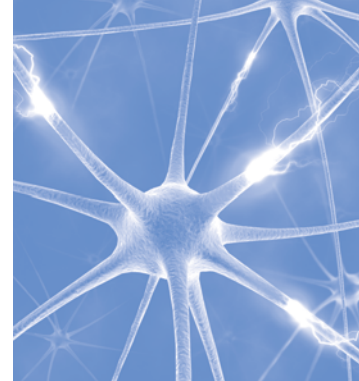
Лечение АПС требует многокомпонентной терапии с высокими дозами препаратов, поскольку кандидоз слизистых оболочек замедляет всасывание лекарственных веществ. Адекватная терапия способна уменьшить симптомы заболевания и улучшить качество жизни пациента.

Сведения об авторах

Хрулева Юлия Игоревна – сотрудник клиники эндокринологии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

E-mail: hruleva1994@mail.ru

Научный руководитель: Павлова Мария Геннадиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии № 1 лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России



Отзывы на проект клинических рекомендаций «Профилактика развития сахарного диабета типа 2: роль и место метформина», опубликованный в журнале «Эндокринология: новости, мнения, обучение» № 1, 2017

Уважаемый Александр Сергеевич!

Проект по предиабету изучали коллективно эндокринологи эндокринологического отделения Республиканской клинической больницы г. Йошкар-Олы, полностью согласны с изложенными рекомендациями. Желаем Вам здоровья и дальнейших успехов! Спасибо!

С уважением,

*Егошина Л.В., главный специалист отдела санаторно-курортной и медицинской помощи
Минздрава Республики Марий Эл, заведующая эндокринологическим отделением
ГБУ РМЭ «Республиканская клиническая больница», главный эндокринолог Республики Марий Эл*

Уважаемый Александр Сергеевич!

Ежедневно я сталкиваюсь с проблемой предиабета в повседневной работе, считаю необходимыми разработку и внедрение четких алгоритмов по выявлению и лечению пациентов на как можно раннем этапе развития нарушений углеводного обмена. Приведенный в проекте вариант алгоритмов считаю доступным, четким и эффективным.

С нетерпением жду окончания Вашей нелегкой работы в виде утвержденных клинических рекомендаций по предиабету.

С уважением,

*Мирончак И.Б., ведущий специалист эндокринолог-диабетолог по Кемеровской области, заведующая
диабетологическим центром Кемеровской областной клинической больницы № 1*

Я думаю, что актуальность клинических рекомендаций «Профилактика развития сахарного диабета типа 2: роль и место метформина» ни у кого не вызывает сомнения. Данные рекомендации очень важны и нужны в работе врача любой специальности – как терапевтического (терапевта, общей врачебной практики, кардиолога, эндокринолога), так и хирургического профиля, поскольку они помогут своевременно выявить группу лиц, подверженных развитию нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых заболеваний, а также предотвратить развитие и прогрессирование данных состояний и заболеваний. К сожалению, на практике предиабет чаще замечают врачи-эндокринологи, а не терапевты. Данные рекомендации облегчат междисциплинарную работу врача-эндокринолога с другими врачами терапевтического профиля, так как даны терминология, четкий алгоритм диагностики и дальнейшей тактики лечения и наблюдения за категорией лиц с предиабетом. Врач любой специальности без помощи эндокринолога может оценить состояние углеводного обмена у конкретного пациента.

Не знаю, как вы к этому относитесь, я очень уважаю мнение рабочей группы, но, возможно, в факторах риска развития нарушений углеводного обмена и проведении скрининга уровень ТГ>2,8 ммоль/л можно изменить на ТГ>1,7 ммоль/л.

Большое спасибо за разработку проекта клинических рекомендаций по профилактике развития сахарного диабета типа 2. Ждем клинические рекомендации.

*С уважением,
Алексеева Н.С., кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики (семейного врача)
Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России*

Актуальность данного вопроса неоспорима. Проект необходим, ожидаем. Считаю важным добавление в аннотацию метформина любых торговых марок показание: предиабет.

*С уважением,
Итинсон А.М., врач эндокринолог, диабетолог, главный диабетолог Комитета здравоохранения Курской области,
Мельчинская Е.Н., доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ, сотрудник кафедры внутренних болезней
№ 2 ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России*

Уважаемый Александр Сергеевич!
Количество пациентов с предиабетом неуклонно растет, и я считаю необходимым согласование алгоритмов по лечению таких больных. Приведенный в проекте вариант алгоритмов считаю понятным и применимым в повседневной практике.
Жду утвержденных клинических рекомендаций по предиабету.

*С уважением,
Золотухина В.Н., главный специалист по терапии г. Кемерово, врач-терапевт, кандидат медицинских наук,
заведующая дневным стационаром МБУЗ «Городская клиническая больница № 2» г. Кемерово*

Александр Сергеевич!
Ознакомилась с текстом рекомендаций: принципиальных замечаний и предложений нет, обратила бы только Ваше внимание на первый абзац, где идет речь об эпидемиологии сахарного диабета: стоит цифра на 2015 г. более 300 млн. Может быть, корректнее указать более 400 млн?
Формулировки понятий «нарушенная толерантность к глюкозе» и «латентный сахарный диабет» получились идентичными. Мои сомнения касаются обязательности наличия нарушения гликемии натощак при НТГ, в то время как тест в группах риска (генетика, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания и т.д.) проводится и при нормогликемии натощак, т.е. при этом натощак – норма, через 2 ч – НТГ. Я бы внесла соответствующие коррективы.

*С уважением,
Петунина Н.А., доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии
ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, член правления «Преподавание эндокринологии» Московской городской ассоциации
эндокринологов, член Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета*

Уважаемый Александр Сергеевич!
Клинические рекомендации, благодаря Вашему руководству, хороши и в особой правке не нуждаются, тем не менее в раздел 4 «Диспансеризация» считаю нужным внести следующие поправки: «Пациенты с предиабетом подлежат ежегодному диспансерному наблюдению терапевтом или эндокринологом...», т.е. основным врачом определить терапевта, а не эндокринолога.
В разделе «Состав рабочей группы» я уточняю место моей работы и свои регалии: 28. Сазонова О.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный диабетолог Новосибирской области.
Спасибо!

*С искренним уважением и наилучшими пожеланиями,
Сазонова О.В., заслуженный врач РФ, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней
лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
заведующая консультативным отделением № 2 ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1»,
главный внештатный диабетолог Новосибирской области, член Российской ассоциации диабетологов-эндокринологов*

Прекрасные рекомендации, замечаний нет.

Мельниченко Г.А., академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, директор Института клинической эндокринологии, председатель Московской ассоциации эндокринологов, вице-президент Российской ассоциации эндокринологов, член Европейской ассоциации нейроэндокринологов, Европейской тиреодологической ассоциации, член Международной ассоциации эндокринологов

Глубокоуважаемый Александр Сергеевич!

После ознакомления с проектом клинических рекомендаций со своей стороны предлагаю следующие дополнения:

1. Предиабет – нарушения углеводного обмена, чаще всего при избыточной массе **или...**
2. 2.1. В настоящее время... или прицельного обследования пациента, имеющего предрасположенность к сахарному диабету (факторы риска) для подтверждения/исключения СД2.
3. Желательно прописать, через какое время после отмены метформина целесообразно проводить ПГТТ.

*С искренним уважением,
Догодин С.А., доктор медицинских наук, профессор, главный эндокринолог
Минздрава Красноярского края, заведующий Эндокринологическим
научным центром КГБУЗ «Краевая клиническая больница»*

Уважаемый Александр Сергеевич! Уважаемые коллеги!

Хочется сказать слова благодарности за важность и своевременность создания проекта клинических рекомендаций, отметить четкость, лаконичность, выверенность каждого представленного раздела.

Основной момент, на который хотелось бы обратить внимание, – проект рекомендаций посвящен максимально ранней профилактике нарушений углеводного обмена. В этой связи в первую очередь в проекте должна быть более четко представлена роль терапевтов. Поскольку в условиях реальной клинической практики именно терапевты, а не эндокринологи являются той группой специалистов, на которых выпадает наиболее значимый груз профилактики и диагностики СД2 и работы с предиабетом. В настоящий момент этот блок работы терапевта полностью выпадает, но в будущем, в том числе благодаря этому проекту, возможно изменение ситуации.

К моменту издания рекомендаций (2-я половина 2017 г.) указанное число больных «на 2015 г. превысило 300 млн человек» выглядит неконкретным и устаревшим и требует обновления.

«На начало 2016 г.» не меняет сути, но воспринимается современной.

Отсутствует ссылка [3].

1.3. Эпидемиология.

В связи с распространением избыточной массы тела, ожирения, метаболического синдрома у лиц подросткового возраста значительно возросли диагностируемые нарушения углеводного обмена и СД2 в этой возрастной группе.

Возможно, следует указать данную информацию одним предложением, так как через 3–5 лет эти подростки пополнят ряды взрослых пациентов с предиабетом или перейдут в разряд пациентов с СД2.

Своевременное начало терапии метформинном пациентов этой возрастной группы может внести коррективы и изменить неблагоприятный прогноз.

Назначение и титрация метформина осуществляются аналогично таковым у взрослых пациентов.

«Как СД2, так и предиабет ассоциировались с увеличением массы тела и возрастом обследуемых лиц».

Однако за последнее десятилетие значительно возросло число подростков с СД2 и предиабетом, требующих наблюдения и своевременного начала терапии.

«Если пациент является метаболически стабильным, монотерапия метформинном является методом выбора. Начинают с 500 мг в день×7 дней. Титровать по 500 мг 1 раз в неделю в течение 3–4 нед до максимальной дозы 1000 мг дважды в сутки (или 2000 мг раз в день продленного инсулина)» (Zeitler P., Fu J, Tandon N., Nadeau K., et al. Type 2 diabetes in the child and adolescent // *Pediatr. Diabet.* 2014. Vol. 15, Suppl. 20. P. 26–46).

2.2. Физикальное обследование.

В разделе указаны: ОТ>80 см у женщин, ОТ>94 см у мужчин. Следует добавить ИМТ>25 кг/м².

В таблице эти показатели указаны все вместе в одной строке.

4. Диспансерное наблюдение.

«Пациенты с предиабетом требуют ежегодного диспансерного наблюдения врачом-эндокринологом или терапевтом».

В условиях колоссальной загрузки врачей-эндокринологов, насколько обосновано наблюдение ими пациентов с предиабетом?

Возможно, следует сделать акцент на наблюдение этой группы терапевтами с разовыми консультациями эндокринологами.

С уважением,

Гирш Я.В., доктор медицинских наук, профессор БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», Медицинский институт; главный внештатный специалист – детский эндокринолог Департамента здравоохранения ХМАО-Югры

Александр Сергеевич!

Проект клинических рекомендаций «Профилактика развития сахарного диабета типа 2: роль и место метформина» крайне актуален, своевременен, обоснован, полноценен.

Представляется целесообразным утверждение проекта в кратчайшие сроки и внедрение его в ежедневную клиническую практику.

С уважением,

Кочергина М.В., кандидат медицинских наук, заведующая эндокринологическим отделением № 2 Городского эндокринологического центра МАУ «Городская клиническая больница № 40», главный внештатный эндокринолог Управления здравоохранения администрации г. Екатеринбурга

Александр Сергеевич!

Ознакомившись с проектом по клиническим рекомендациям по предиабету, полностью поддерживаю необходимость данного документа. Я читаю лекции по СД и, затрагивая тему предиабета, всегда говорю о том, что пациенты нуждаются в обязательном лечении и динамическом наблюдении уже на данной стадии.

С уважением,

Каширина Е.Ж., ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Александр Сергеевич!

Проект клинических рекомендаций «Профилактика развития сахарного диабета типа 2: роль и место метформина», безусловно, актуален и имеет важное значение для определения перспективы в снижении роста заболеваемости СД2.

В отношении критериев диагностики предиабета, может быть, стоит внести дополнительные критерии в качестве альтернативы?

И, по аналогии с диагностикой метаболического синдрома, диагностировать предиабет при выявлении одного из видов нарушений углеводного обмена на фоне ожирения + патологическое изменение одного из показателей:

- 1) HbA_{1c};
- 2) уровень инсулина;
- 3) уровень С-пептида;
- 4) индекс НОМА-IR;
- 5) определение толщины эпикардального жира.

С уважением,

Рыженкова Е.М., кандидат медицинских наук, врач терапевтической клиники ГБУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1»

Александр Сергеевич!

Пациенты с предиабетом встречаются часто, можно сказать ежедневно. Мы их относим к большим ожирением или к НАЖБ. Это связано с тем, что в ОМС есть МЭСы, по которым пройдет оплата. Документ отличный, но по кодам будут проблемы в поли-

клиниках. Очень хорошо написано про прием метформина. Но о пролонгированной форме, где нет показаний к лечению пре-диабетом, может быть, и не нужно писать? Хотя вопрос спорный. Данный проект будет востребован врачами, удаchi в лечении пре-диабета как основе борьбы с СД2.

*С уважением,
Белюсова Н., врач-терапевт, кандидат медицинских наук,
главный внештатный специалист по организации здравоохранения*

Уважаемые коллеги!

Клинические рекомендации «Профилактика развития сахарного диабета типа 2: роль и место метформина» выходят своевременно. Много вопросов у врачей практического здравоохранения по профилактике развития сахарного диабета типа 2. Хотелось высказать ряд пожеланий по оформлению и содержанию клинических рекомендаций:

- дважды на одной странице (стр. 1) дается определение СД2, думаю, это нерационально, нужно оставить определение только в разделе «Термины и определения»;
- определение пре-диабет также дается дважды на стр. 1 (термины и определения) и стр. 2. (раздел 1.1);
- в разделе 1.1 (стр. 2), в соответствии с данными IDF 2015, указать не 300 млн чел., а 415 млн человек;
- в разделе 1.5 «Классификация» необходимо обосновать уровень HbA_{1c} 5,7% (почему не 6%). Нормальным считается уровень HbA_{1c} до 6,0% (42 ммоль/моль);
- из раздела 1.5 перенести фразу «В рамках эпидемиологического исследования (Decode) было показано, что НТГ является мощным фактором риска сердечно-сосудистого поражения и смерти от него» в раздел 1.1;
- раздел 2.3. Лабораторная диагностика – правильно ли писать диагноз «пре-диабет»?
- раздел 3.1. Немедикаментозные методы профилактики – более конкретно изложить рекомендации, так как клинические рекомендации пишутся для врачей практического здравоохранения;
- в алгоритме терапии пре-диабета метформин (стр. 4) – уточнить время отмены метформина перед проведением ПГТТ;
- уровень достоверности доказательств рекомендации проведения ПГТТ 1 раз в 6 мес;
- в приложении А1, пункт 30 (Суплотова Л.А.) убрать «проректор по лечебной работе», добавить – заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии института НМР ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

*С уважением,
Суплотова Л.А., доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом эндокринологии
кафедры реализующей программы дополнительного профессионального образования
ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук,
профессор, заслуженный врач РФ, врач высшей категории, главный внештатный эндокринолог
Тюменской области, вице-президент Российской ассоциации эндокринологов,
член научного совета РАН и Минздрава России по эндокринологии*

Уважаемый Александр Сергеевич!

Компания «Мерк» попросила выслать собственные комментарии по проекту рекомендаций по пре-диабету. У меня возникло несколько вопросов и предложений.

1. В нашей клинической практике врачи-эндокринологи не смогут дополнительно взять под диспансерное наблюдение лиц с пре-диабетом из-за больших диспансерных групп. Мое предложение – осуществлять наблюдение данной группы врачами-терапевтами и врачами общей практики.

2. Для врачей-терапевтов подробнее указать перечень обследований перед назначением метформина.

3. Может быть, необходима стратификация групп риска по уровню HbA_{1c} и последующей стратегии при пре-диабете (как в рекомендациях ADA 2014 г.).

3. Подготовить новые методические рекомендации для пациентов по проблеме пре-диабета. С моей точки зрения, возникнет проблема приверженности пациентов к приему метформина, так как в нашем регионе пациентов не смогут включить в списки на льготное получение препарата. Соответственно, уговорить пациента купить препарат при незначительных, с его точки зрения, изменениях гликемии, будет непросто.

*С уважением,
Чередникова М.А., кандидат медицинских наук, главный внештатный эндокринолог
Управления здравоохранения администрации г. Челябинска, заведующая отделением
эндокринологии МАУЗ «Городская клиническая больница» № 1, г. Челябинск*

Александр Сергеевич!

Согласно рекомендациям ВОЗ, уровень HbA_{1c} 6,0–6,4% сам по себе не позволяет ставить какие-либо диагнозы (см. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, вып. 8). Считаю, что для лабораторной диагностики предиабета необходимо использовать ГПН или/и ПГТТ.

Диспансерное наблюдение в настоящее время осуществляется врачами-терапевтами. Думаю, для пациентов с предиабетом будет достаточно динамического наблюдения.

Спасибо.

Вавулина М.Н., врач эндокринолог-диабетолог, главный внештатный эндокринолог г. Новокузнецка

Уважаемый Александр Сергеевич!

От лица терапевтов Тульской области хочу поблагодарить Вас за профессиональные, понятные врачу первичного звена Рекомендации по профилактике развития сахарного диабета типа 2: роль и место метформина.

С уважением,

Гомова Т.А., кандидат медицинских наук, врач высшей квалификационной категории, заместитель главного врача по общим вопросам ГУЗ «Тульская областная клиническая больница», доцент кафедры внутренних болезней медицинского института Тульского государственного университета

Уважаемый Александр Сергеевич!

У меня единственное замечание, скорее, предложение: в п. 4 «Диспансерное наблюдение» на первое место поставить врача общей практики, участкового врача и потом врача-эндокринолога. Поменять местами. А вообще, есть приказ Минздрава России № 1344 н от 2012 г. по порядку диспансерного наблюдения, куда предиабет не входит, что неправильно.

С уважением,

Славицкая Е.С., кандидат медицинских наук, заслуженный врач РФ, главный врач ГБУЗ Ставропольского края «Краевой эндокринологический диспансер» Ставропольского края, главный эндокринолог Ставропольского края

Здравствуйте!

Ознакомились с проектом клинических рекомендаций, дополнительных предложений по внесению изменений нет.

Шарапова Ю.А., кандидат медицинских наук, ведущий консультант отдела скорой и первичной медико-санитарной помощи Департамента здравоохранения Воронежской области, главный внештатный специалист, терапевт Департамента здравоохранения Воронежской области

Глубокоуважаемые коллеги!

Проект клинических рекомендаций «Профилактика развития сахарного диабета типа 2: роль и место метформина» рассмотрен, предлагаем принять его в клиническую практику.

Видякина Е.Э., главный врач КОГБУЗ «Кировская городская клиническая больница № 1», главный внештатный специалист – терапевт департамента здравоохранения Кировской области

Уважаемый Александр Сергеевич! Уважаемые коллеги!

С участием президента Ассоциации терапевтов Иркутской области, заведующего кафедрой терапии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Кукулина С.Г. и главного специалиста-терапевта Иркутской области, доктора медицинских наук, профессора кафедры терапии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России Онучиной Е.В. рассмотрен проект клинических рекомендаций «Профилактика развития сахарного диабета типа 2: роль и место метформина», разработанный членами экспертной группы РАЭ.

Заключение: проект представляет значительный интерес, замечаний нет, ожидаем публикации рекомендаций.

С уважением,

Онучина Е.В., доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и кардиологии терапевтического факультета Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Глубокоуважаемый Александр Сергеевич!

Актуальность отдельно разработанных рекомендаций по предиабету не вызывает сомнений, учитывая высокую распространенность этого клинического феномена в популяции, неуклонный рост заболеваемости СД2 при отсутствии должной диагностики последнего, что выявило российское исследование NATION (Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета типа 2 у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 2. С. 104–112).

Перспективы эффективной профилактики СД2 – одна из самых обсуждаемых тем в мировой диабетологии. Возможности немедикаментозной профилактики как в реальной клинической практике, так и по результатам клинических исследований существенно ограничиваются комплаенсом пациентов (DPP Research Group. N Engl J Med. 2002; 346: 393–403; DPP Research Group. Lancet. 2009; 374: 1677–86; DPP0S. Lancet Diabetes Endocrinol, published online September 14, 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00291-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00291-0)). В то же время наибольшая доказательная база по долгосрочной предиктивной эффективности накоплена в отношении применения метформина. Тем не менее, результаты недавних исследований демонстрируют, что частота применения препарата в такой клинической ситуации – не более 1% (Tseng E., Yeh H.C., Maruthur N.M. Metformin Use in Prediabetes Among U.S. Adults, 2005–2012. Diabetes Care. 2017; 40 (7): 887–93. doi: 10.2337/dc16-1509).

Медицинская общественность, практикующие врачи, специалисты-организаторы здравоохранения, представители медицинской науки и образования совершенно ясно представляют, что сдержать рост СД2, улучшить прогноз пациентов благодаря наиболее ранним вмешательствам возможно только при наличии разработанных профилактических технологий на уровне популяции в целом. Последнее невозможно без существования национальных экспертных рекомендаций. В связи с вышесказанным предлагаемый проект должен и будет иметь всестороннюю поддержку в регионах.

Позвольте в качестве дискуссии обсудить некоторые возникшие при знакомстве с проектом вопросы.

Согласно приказу Минздрава России от 12.11.2012 № 899н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю “эндокринология”» (цитата: «При отсутствии лабораторно-инструментальных данных, подтверждающих наличие эндокринных заболеваний, больные, входящие в группы риска, регулярно, не реже 1 раза в год, наблюдаются врачом-терапевтом участковым или врачом общей практики (семейным врачом)»), оказание помощи пациентам с предиабетом оказывается врачом терапевтом/ВОП, не эндокринологом. На это следует обратить отдельное внимание, так как разграничение полномочий в реальной практике имеет принципиальное значение и позволит однозначно формировать потоки пациентов.

Шифр по МКБ 10 – это латинские буквы, а не кириллица. Учитывая, что правильное шифрование лежит в основе статистических выводов, желательно оговорить клинические ситуации, в которых используется тот или иной шифр:

R 73.0 дословно это «Отклонения результатов нормы теста на толерантность к глюкозе», т.е. это шифр нарушения толерантности к глюкозе (не нарушенной гликемии натощак);

R 73.9 – может использоваться только на этапе обследования пациента (например, при направлении на проведение ПТТГ), не может быть окончательным заключением.

Таблица «кому и как проводить скрининг» (стр. 3 проекта) требует уточнения: чтобы не было противоречий с действующими Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом (8-й пересмотр, 2017), представляется желательным в таблице (стр. 3 проекта) указать пояснения по столбцу 2 – какое сочетание признаков требует скрининга и в каком возрасте?

Возраст скрининга 40 лет (табл. 1, Приложение Б) или 45 лет (стр. 3 проекта)?

На обсуждение: представляется нерациональным исключать предиабет из отдельной категории, требующей особого скрининга, – 1 раз в год. Так как эти пациенты уже имеют нарушение метаболизма углеводов и, соответственно, наиболее высокий риск перехода в СД2. Таким образом, для ежегодного скрининга подходят пациенты: а) с предиабетом в любом возрасте; б) пациенты с сочетанием «ИМТ>25 + любой другой ФР».

Предиабет не является диагнозом. Если врач-терапевт обозначит предиабет в первой строчке своего диагноза, он лишится оплаты случая. Желательно представить примеры диагнозов и заключений.

Учитывая отдельный характер выпускаемых рекомендаций, немедикаментозные методы, безусловно, требуют отдельного подробного изложения, так как составляют основу здорового образа жизни.

Алгоритм медикаментозной профилактики требует уточнения по следующим пунктам:

а) из алгоритма вытекает, что пациенты с предиабетом больше не скринируются на СД2. Так как определение HbA_{1c} «без отмены метформина» – это не оценка, «есть СД или нет», а оценка эффективности метформина. Таким образом, если это принципиальная позиция авторов, опишите ее отдельной строкой. Поскольку ранее пересмотр заключения «предиабет» проводился ежегодно (подразумевая отмену метформина на 2 нед, расширение рациона питания и проведения оценки гликемического профиля. При этом оценка HbA_{1c} у пациентов, соблюдающих диету и принимающих метформин, как отражение гликемии за 3 предшествующих месяца для такой категории пациентов не может использоваться для диагностики СД2).

Также следует иметь в виду, что при отсутствии пересмотра заключения «предиабет» будут маскироваться для медстатистики, для региональной льготы и, наконец, для своевременной интенсификации терапии пациенты с СД2. Комплаенс пациентов с предиабетом, как правило, ниже, чем у больных с СД2, о чем свидетельствуют не только клинический опыт, но и результаты исследований. Таким образом, для части пациентов с предиабетом это может иметь принципиальное значение;

б) рекомендация «проведение ПГТТ 1 раз в 6 мес на фоне отмены метформина или исследование уровня HbA_{1c} без отмены препарата» содержит внутреннее противоречие. Или не надо вообще отменять метформин, или нельзя использовать HbA_{1c} (смотря какие цели преследуют такие рекомендации – оценку эффективности профилактики или скрининг СД2);

в) применение метформина, согласно инструкции к препарату глюкофаж, показано пациентам с предиабетом и дополнительными ФР. То же обозначено в рекомендациях большинства зарубежных экспертных групп. Это указано в тексте проекта, но не уточнено в самом алгоритме.

Позвольте выразить Вам лично огромную благодарность от врачей нашего региона, эндокринологов, терапевтов, врачей общей практики за Ваше неравнодушие, активную гражданскую и профессиональную позицию, а также признательность за возможность открытого обсуждения проекта рекомендаций, имеющего целью оптимизировать профилактику СД2 и максимально облегчить внедрение рекомендаций в клиническую практику.

*С глубоким уважением и надеждой на дальнейшее сотрудничество,
Кондратьева Н.А., кандидат медицинских наук, заместитель главного врача
БУЗОО «ГК БСМП № 1», главный внештатный терапевт Минздрава Омской области,
Друк И.В., доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней
и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»
Минздрава России, председатель ОРОО «Общество эндокринологов»*

На Ваше письмо от 20.04.2017 № 2 Министерство здравоохранения Республики Адыгея сообщает, что к проекту клинических рекомендаций «Профилактика развития сахарного диабета типа 2: роль и место метформина» предложений и дополнений нет.

Уважаемые коллеги!

Изучив представленный проект клинических рекомендаций, сообщаю следующее.

По моему мнению, данный проект рекомендаций очень своевременный, так как содержит необходимые положения, направленные на сохранение здоровья населения в условиях эпидемии сахарного диабета типа 2.

Позвольте внести на рассмотрение предложения по коррекции.

Раздел 1.4 – Кодирование по МКБ. R73.0 и R73.9 (вместо P73.0 и P73.9).

Раздел 2 – Диагностика. Предлагаю прописать, что интерпретировать результаты исследований и диагностировать нарушение углеводного обмена (предиабет и сахарный диабет) может не только эндокринолог, но и врач любой терапевтической специальности, в том числе общей врачебной практики (подобно тому, как это прописано в российском национальном консенсусе по гестационному сахарному диабету).

Раздел 4 – Диспансерное наблюдение. Считаю правильным предложение о выделении предиабета в отдельную группу диспансерного наблюдения с проведением ежегодного скрининга на сахарный диабет 1 раз в год. Однако, на мой взгляд, нерационально закреплять данную группу за эндокринологами.

Так, в Свердловской области обеспеченность эндокринологами амбулаторного звена государственных медицинских организаций значительно отстает от нормативов, утвержденных приказом Минздрава России от 12.11.2012 № 899н («Об утверждении порядка помощи взрослому населению по профилю эндокринология») и составляет 62% от рекомендованного на количество населения. Вместе с тем эпидемиологическая ситуация по сахарному диабету в Свердловской области коррелирует с ситуацией по РФ. Так, за последние 15 лет количество пациентов, состоящих на диспансерном учете по сахарному диабету в Свердловской области, увеличилось в 2,4 раза и на текущий момент составляет более 142 тыс. пациентов. В настоящее время даже пациенты с сахарным диабетом типа 2 без инсулинотерапии законодательно относятся к диспансерной группе терапевта (на основании приказа Минздрава России № 1344н от 21.12.2012 «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения»).

В связи с этим предлагаю написать, что больные с предиабетом требуют диспансерного наблюдения терапевтом или врачом общей практики по месту территориального прикрепления. В рамках диспансерного наблюдения этой группы терапевту/врачу ОВП необходимо вести учет количества пациентов, проводить назначение немедикаментозной и, по показаниям, фармакологической профилактики сахарного диабета, а также осуществлять ежегодный скрининг на сахарный диабет.

Кроме того, предлагаю рекомендовать врачам всех терапевтических специальностей при консультировании любых пациентов выносить ожирение (индекс массы тела 30 кг/м^2 и более) в диагноз (основной или сопутствующий) и формировать из больных ожирением диспансерную группу наблюдения терапевтом или врачом общей практики для получения истинной статистики распространенности ожирения среди населения и для проведения регулярного скрининга на сахарный диабет больных с ожирением (1 раз в 3 года).

*Малишевская А.С., главный внештатный эндокринолог Минздрава Свердловской области,
заведующая отделением эндокринологии КДП ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»*

Положение проекта, требующее изменений	Обоснование необходимых изменений	Предложение по новому тексту проекта
Сахарный диабет типа 2	В соответствии с классификацией сахарного диабета, утвержденной ВОЗ в 1999 г., с дополнениями	Сахарный диабет 2 типа
Нарушение гликемии натощак (НГН) – нарушение углеводного обмена, характеризующееся повышением глюкозы плазмы натощак (ГПН) от 6,1 до 6,9 ммоль/л	В соответствии с диагностическими критериями сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена, утвержденными ВОЗ в 1999 г., с дополнениями	Нарушение гликемии натощак (НГН) – нарушение углеводного обмена, характеризующееся повышением глюкозы плазмы натощак (ГПН) $\geq 6,1$ и $< 7,0$, через 2 ч после ПГТТ (если определяется) $< 7,8$
Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) – значения глюкозы плазмы после перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) варьируют от 7,8 до 11,0 ммоль/л	В соответствии с диагностическими критериями сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена, утвержденными ВОЗ в 1999 г., с дополнениями	Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) – значения глюкозы плазмы натощак (если определяется) $< 7,0$ ммоль/л после перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) варьируют от $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л
На сегодняшний день СД2 является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний в мире – число больных на 2015 г. превысило 300 млн человек	Рекомендации будут представлены в 2017 г.	СД2 является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний в мире. По прогнозу IDF, количество пациентов с СД к 2040 г. составит 640 млн человек. 90% составляет СД2
На 75 г глюкозы, разведенной в 200–300 мл воды	Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation; WHO/NCD/NCS/1999.02	На 75 г глюкозы, разведенной в 250–300 мл воды
НТГ определяется при значениях глюкозы плазмы от 7,8 до 11,0 ммоль/л через 120 мин (2 ч) при проведении ПГТТ, при этом гликемия натощак составляет $< 7,0$ ммоль/л	В соответствии с диагностическими критериями сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена, утвержденными ВОЗ в 1999 г., с дополнениями	НТГ определяется при значениях глюкозы плазмы от $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л через 120 мин (2 ч) при проведении ПГТТ, при этом гликемия натощак составляет $< 7,0$ ммоль/л
<p>2.2. Физикальное обследование</p> <p>Общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, роста и массы тела. При осмотре у пациентов с предиабетом часто отмечается увеличение окружности талии (> 80 см у женщин и > 94 см у мужчин), распределение жировой массы имеет место преимущественно на туловище с относительным уменьшением в области ягодиц и бедер.</p> <p>У подавляющего числа пациентов отмечаются повышение артериального давления (АД), атерогенные дислипидемии с повышением уровней триглицеридов (ТГ) и относительным снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-хс), гиперурикемия, нарушения фибринолитических свойств крови.</p> <p>2.3. Лабораторная диагностика</p> <p>Диагноз «предиабет» ставят при:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ГПН $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л или/и 		<p>2.2. Физикальное обследование</p> <p>Общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, роста и массы тела, измерения артериального давления, окружности талии.</p> <p>Для пациентов с предиабетом характерно увеличение окружности талии: > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин, распределение жировой массы имеет место преимущественно на туловище с относительным уменьшением в области ягодиц и бедер.</p> <p>У подавляющего числа пациентов отмечаются повышение артериального давления (целевое $< 130/85$ мм рт.ст.).</p> <p>2.3. Лабораторная диагностика</p> <p>Определение уровня ГПН.</p> <p>Проведение ПГТТ.</p> <p>Определение уровня холестерина, липидного профиля, креатинина, мочевой кислоты.</p> <p>Для пациентов с предиабетом характерны атерогенные дислипидемии с повышением уровней триглицеридов (ТГ)</p>

Положение проекта, требующее изменений	Обоснование необходимых изменений	Предложение по новому тексту проекта
<ul style="list-style-type: none"> диапазон глюкозы плазмы после ПГТТ составляет 7,8–11,1 ммоль/л и/или HbA_{1c} 5,7–6,4% <p>3.1. Немедикаментозные методы профилактики</p> <ul style="list-style-type: none"> Успешное изменение образа жизни эффективно в отношении снижения прогрессирования НТГ в СД2. Интенсивное изменение образа жизни в рамках исследования DPP состояло из 16 индивидуальных учебных занятий со специалистом и последующих ежемесячных индивидуальных или групповых занятий. <p>Цель занятий – снижение массы тела на 7%, соблюдение низкокалорийной диеты с ограничением жиров и умеренные физические нагрузки – 150 мин в неделю.</p> <ul style="list-style-type: none"> Мероприятия по изменению образа жизни, которые проводились в исследовании, сложно применить в реальной клинической практике. Системы здравоохранения, особенно в развивающихся странах, могут иметь ограниченные экономические и технические ресурсы. <p>Большинство участников клинических исследований в последующем снова набирали массу тела</p>		<p>и относительным снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-хс), гиперурикемия</p> <p>3.1. Немедикаментозные методы профилактики</p> <p>Успешное изменение образа жизни эффективно в отношении снижения прогрессирования НТГ в СД2. Для пациентов с предиабетом важно проведение занятий по здоровому образу жизни, состоящих из занятий по питанию, повышению физической активности, проведению самоконтроля. Цель занятий – снижение массы тела на 7%, соблюдение низкокалорийной диеты с ограничением жиров и умеренные физические нагрузки – 150 мин в неделю.</p> <p>Основные принципы рекомендаций для занятий физической активностью</p> <ul style="list-style-type: none"> Частота. <ul style="list-style-type: none"> Не менее 3–5 раз в неделю. Продолжительность 20–60 минут: <ul style="list-style-type: none"> разминка (5–10 минут); нагрузка (15–40 минут); расслабление (5–10 минут). Интенсивность. <ul style="list-style-type: none"> Умеренная (от 50 до 70% МЧСС). Интенсивная (70% МЧСС и более). Типы физических упражнений. <ul style="list-style-type: none"> Повторяющаяся ритмическая активность, вовлекающая большие группы мышц
<p>Кому и как часто следует проводить скрининг:</p> <p>Каждые 3 года 1 раз в год, при наличии</p> <p>Лицам старше 45 лет при наличии:</p> <ul style="list-style-type: none"> ИМТ >25 кг/м² и/или ОТ >80 см у женщин, ОТ >94 см у мужчин; семейного анамнеза по СД2 (родители, родные братья и сестры); малоподвижного образа жизни; принадлежности к некоторым этническим группам, например азиатской, афроамериканской, латиноамериканской; начальных нарушений углеводного обмена по результатам предыдущих исследований; у женщин с ГСД или рождением крупного плода (4 кг и более) в анамнезе; ЛПВП-хс <0,9 ммоль/л; 		<p>Кому и как часто следует проводить скрининг:</p> <p>Каждые 3 года 1 раз в год, при наличии</p> <p>Лицам старше 45 лет при наличии:</p> <ul style="list-style-type: none"> ИМТ >25 кг/м² и/или ОТ >80 см у женщин, ОТ >94 см у мужчин; семейного анамнеза по СД2 (родители, родные братья и сестры); малоподвижного образа жизни; принадлежности к некоторым этническим группам, например, азиатской начальных нарушений углеводного обмена по результатам предыдущих исследований; у женщин с ГСД или рождением крупного плода (4 кг и более) в анамнезе; ЛПВП-хс <0,9 ммоль/л; ТГ >2,8 ммоль/л;

Положение проекта, требующее изменений	Обоснование необходимых изменений	Предложение по новому тексту проекта
<ul style="list-style-type: none"> • ТГ >2,8 ммоль/л; • СПКЯ, черного акантоза, НАЖБП; • АГ 		<ul style="list-style-type: none"> • СПКЯ, черного акантоза, НАЖБП; • АГ
		<p>В алгоритме терапии предиабета метформинном убрать контроль ГПН через 3 мес. Достаточно проведения ПГТТ через 6 мес</p>
<p>Пациенты с предиабетом требуют ежегодного диспансерного наблюдения врачом-эндокринологом или терапевтом. Основная задача назначения метформина – профилактика ухудшения состояния углеводного обмена и развития СД₂. В этой связи целесообразно исследовать ГПН и HbA_{1c} как наиболее простые маркеры нарушений углеводного обмена. При невозможности определения HbA_{1c} целесообразно проведение ПГТТ</p>		<p>Динамическое наблюдение пациентов с предиабетом.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Общее физикальное обследование (общий осмотр, рост, вес, измерение ОТ, АД). 2. Лабораторная диагностика: Биохимический анализ крови: ГПН, проведение ПГТТ, определение уровня холестерина + липидный профиль). <p>ЭКГ по показаниям.</p> <p>В лечении: метформин 1700 мг/сут или метформин лонг 1500 мг/сут.</p> <p>Коррекция АД (гипотензивная терапия до целевых значений).</p> <p>Достижение целевых показателей липидного профиля – прием статинов</p>

С уважением,
Ушакова О.В., доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики и профилактической
медицины КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения»
Минздрава Хабаровского края, главный внештатный специалист эндокринолог Минздрава Хабаровского края

Уважаемый Александр Сергеевич!

Министерством здравоохранения Калужской области совместно с главным внештатным эндокринологом Калужской области С.Л. Гончаровой рассмотрен проект клинических рекомендаций «Профилактика развития сахарного диабета типа 2: роль и место метформина». Считаю, что для уровня ранней диагностики нарушений углеводного обмена у населения желательнее ввести значения гликемии не только в венозной плазме, но и в цельной крови в соответствии с диагностическими критериями СД и других нарушений гликемии (ВОЗ 1999–2013). Уровни убедительных рекомендаций предлагаем не указывать. Для участковых терапевтов и эндокринологов достаточно иметь четкие лаконичные рекомендации по алгоритму терапии предиабета. Применение метформина для профилактики сахарного диабета типа 2 поддерживаем и предлагаем включить в клинические рекомендации.

Стручкова Л.В., главный специалист Минздрава Калужской области,
заместитель министра здравоохранения Калужской области

Глубокоуважаемый Александр Сергеевич! Глубокоуважаемые коллеги!

От лица врачебного сообщества Тюменской области разрешите поблагодарить Вас за представленный проект клинических рекомендаций. Считаю его создание очень важным и нужным для профилактики такого социально значимого заболевания, как сахарный диабет.

Хотелось бы выразить незначительные пожелания.

Если мы хотим предложить данные клинические рекомендации широкому кругу врачей, включая терапевтов первичного звена, на наш взгляд, было бы целесообразно уточнить:

- 1) кратность определения ГПН или повышенного уровня HbA_{1c} для постановки диагноза «предиабет»;
- 2) в трактовке результатов ПГТТ указываются значения по венозной плазме, в то время как в рутинной практике тест проводится с капиллярной кровью. Для практического врача было бы неплохо указать значения и по цельной крови;

З) при динамическом исследовании ПГГТ – за какое время необходима отмена метформина.
Еще раз спасибо за разработанные клинические рекомендации.

*С уважением,
Некрасова М.Р., доктор медицинских наук, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог
Департамента здравоохранения Тюменской области, врач-терапевт, эндокринолог
терапевтического отделения № 2 ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница № 1»*

Добрый день. Вхожу в состав рабочей группы, с предложенным проектом согласна.

*Бова Е.В., главный эндокринолог Ростовской области, кандидат медицинских наук, заведующая областным
эндокринологическим центром, ГУЗ «Областная больница № 2», Ростов-на-Дону*

Хорошо известно, что к основным факторам риска развития СД2 относятся избыточная масса тела и ожирение, являющиеся серьезной медико-социальной и экономической проблемой во всем мире. Риск развития СД2 прогрессивно увеличивается по мере нарастания массы тела, при этом 90% пациентов с СД2 имеют ожирение различной степени выраженности. С 1980 г. во всем мире число лиц, страдающих ожирением, увеличилось более чем в 2 раза. В 2015 г. 2 млрд взрослых людей в возрасте 20 лет и старше страдали от избыточной массы тела, из них 670 млн имели ожирение. Прогнозируется, что к 2025 г. в мире примерно 2,7 млрд взрослых людей будут иметь избыточную массу тела и ожирение.

Не вызывает сомнения, что для радикального решения проблемы избыточной массы тела и ожирения требуется системный мультидисциплинарный подход, включающий разработку персонализированных программ по управлению массой тела, формирование индивидуальных рекомендаций по здоровому питанию, адекватным физическим нагрузкам и долгосрочному изменению образа жизни.

В этой связи разработка клинических рекомендаций «Профилактика развития сахарного диабета типа 2» имеет важное значение не только для своевременного выявления лиц, относящихся к группе высокого риска, но и для проведения превентивных мероприятий, направленных на профилактику развития СД2. В проекте клинических рекомендаций, разработанных экспертами Российской ассоциации эндокринологов, на основе принципов доказательной медицины констатировано, что успешное изменение образа жизни эффективно в отношении снижения прогрессирования нарушения толерантности к глюкозе в СД2. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что наиболее эффективно умеренное поэтапное снижение массы тела при соблюдении низкокалорийной диеты с контролируемым содержанием белков, жиров и углеводов на фоне умеренных физических нагрузок ≥ 150 мин в неделю. Калорийность диетического рациона рассчитывается индивидуально с учетом массы тела, возраста, пола, уровня физической активности и ряда других факторов. Умеренная физическая активность в течение 150 мин в неделю снижает риск развития метаболических заболеваний, в том числе и СД2.

Превентивные мероприятия по снижению риска развития СД2 должны базироваться на использовании персонализированных программ по коррекции избыточной массы тела с внедрением в практику современных технологий диагностики, лечения и профилактики ожирения, с повышением информированности населения по вопросам здорового питания и адекватной физической нагрузке.

*Шарафетдинов Х.Х., главный внештатный специалист – диетолог Минздрава России по Центральному федеральному округу, заведующий отделением обмена веществ клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»,
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России,
ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России*

Уважаемый Александр Сергеевич!

Специалистами Министерства здравоохранения и демографической политики Магаданской области рассмотрено информационное письмо от 24.04.2017 № 2, комментариев и предложений нет.

*И.о. министра Петровский А.В.,
главный специалист по медицинской профилактике Департамента здравоохранения Магаданской области,
главный врач Магаданского областного Центра медицинской профилактики*

Разработка национальной эффективной стратегии профилактики СД2 является крайне актуальной. Высокая распространенность, повышенный риск инвалидизации и смертности вследствие развития поздних осложнений, большие затраты на

лечение делают сахарный диабет типа 2 острой социальной и медицинской проблемой. Вместе с тем результаты целого ряда многолетних исследований подтверждают, что большинство случаев СД2 можно предотвратить, воздействуя на факторы риска его развития.

Клинические рекомендации «Профилактика развития СД типа 2: роль и место метформина» являются необходимым рабочим документом для эндокринологов, терапевтов и врачей общей практики.

Текст рекомендаций хорошо структурирован, аргументирован, доступен для восприятия не только эндокринологами, но и терапевтами.

Рекомендации:

1) Добавить раздел «Идентификация лиц высокого риска», включив модифицируемые и немодифицируемые факторы риска, опросник FINDRISK.

2) Возможно, в раздел «профилактика» следует добавить опыт других стран в принятии программ профилактики СД. В ряде стран действуют государственные программы по профилактике СД. Первая национальная программа профилактики СД2 была принята в Финляндии, National Diabetes Prevention Programme in Finland: FIN-D2D (NHS England. NHS Diabetes Prevention Programme. [cited 2016 Dec 5]. <https://www.england.nhs.uk/ourwork/qual-clin-lead/diabetes-prevention>). В Австралии с 2006 г. действует государственная программа профилактики СД Greater Green Triangle Diabetes Prevention Program и уже опубликованы ее 10-летние результаты (Diabetes Metab J. 2017;41:e3.). В 2013 г. Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) анонсировал Национальную программу профилактики диабета в США (Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Prevention Program. <https://www.cdc.gov/diabetes/prevention/index.html>).

3) Несколько расширить и реструктурировать раздел «Немедикаментозная профилактика», добавив основные цели/задачи профилактики, современные рекомендации по диете (не менее 15 г клетчатки/1000 ккал; исключение напитков с подсластителями, не менее $\frac{1}{2}$ цельного зерна от зерновых, доля насыщенных жиров не более 10%) и физической активности (30 мин в день).

4) В разделе «Диспансерное наблюдение» указать, на какой срок следует отменять метформин для проведения ПТТГ. Оценка других индикаторов эффективности [% снижения веса, % продуктов из цельного зерна, количество напитков с подсластителями (мл в неделю), физическая активность (мин в неделю)].

Мисникова И.В.,

*доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии, ведущий научный сотрудник
отделения терапевтической эндокринологии ФУВ ГБУЗ Московской области
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»*

Уважаемый Александр Сергеевич!

Большое спасибо за привлечение к работе над рекомендациями по профилактике СД типа 2. Ваша инициатива, несомненно, имеет огромное значение в связи с распространенностью ожирения, диабета и предиабета в нашей стране.

В связи с этим предлагаем расширить работу над документом и в связи с давно назревшей необходимостью издать рекомендации по профилактике СД типа 2 в целом, а не только о месте метформина в профилактических мероприятиях.

Коллегиально рассмотрев и обсудив предварительную версию документа сотрудники Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, включенные Вами в состав рабочей группы, объединили свои замечания и предложения.

Принципиальными замечаниями к исходному документу являются следующие:

1. Термин «клинические рекомендации» не является оптимальным, так как не выполняются требования Минздрава к такому виду документов. Правомочность этого термина в отношении назначения одного препарата вызывает сомнения. Можно предложить использовать какой-то другой термин, например «консенсусное соглашение».

2. Использование показателя $HbA_{1c} = 5,7-6,4\%$ отсутствует в разделах «Термины и определения», «1.5. Классификация», и, напротив, присутствует в разделах «2.3 Лабораторная диагностика», а также на рисунках с алгоритмами терапии предиабета метформином. Несмотря на то что HbA_{1c} использовался в эпидемиологическом исследовании NATION как инструмент скрининга и действительно используется ADA как один из компонентов предиабета, важно отметить, что это не одобрено ни ВОЗ, ни РАЭ. Данный вопрос очень серьезен и заслуживает отдельного подробного рассмотрения.

3. Отсутствует раздел, посвященный безопасности. Тогда как речь идет о многолетнем применении препарата и, помимо традиционных побочных эффектов, как минимум дефицит витамина B_{12} заслуживает упоминания (что и сделано ADA в 2017 г.).

4. Наиболее принципиальным вопросом является использование торговых наименований в тексте рекомендаций. Во-первых, позиция Федеральной антимонопольной службы в данном вопросе однозначна и предполагает только использование МНН.

5. Вынесение отдельной схемы для метформина ЛОНГ как минимум нецелесообразно, так как в инструкцию к этой форме препарата показание «профилактика СД типа 2» не включено.

6. Нужна бóльшая структурированность документа. Сложно понять, к каким конкретно утверждениям относятся соответствующие «Уровни доказательности». Следует четко выделить утверждение и в скобках написать уровень доказательности.

7. Самым важным вопросом является отсутствие каких-либо рекомендаций по возможной длительности приема. Пожизненно всем потенциальным 20 млн независимо от достигнутых результатов? Мониторинг показателей углеводного обмена расшифрован нечетко.

8. Полное исключение из обсуждения (пусть даже в самой краткой форме в виде классов препаратов) результатов других исследований по медикаментозной и немедикаментозной профилактике СД типа 2 может дезориентировать читателя, неэтично.

9. Следует расширить раздел по немедикаментозным методам профилактики СД типа 2.

С учетом этих замечаний мы очень надеемся, что наши аргументы будут приняты к сведению и работа над документом будет продолжена, а обновленная финальная версия пройдет повторное согласование с другими участникам рабочей группы.

*С уважением и надеждой на дальнейшее сотрудничество в работе над подготовкой документа,
сотрудники Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России:*

Шестакова М.В.,

академик РАН, директор,

Галстян Г.Р.,

доктор медицинских наук, заведующий отделением диабетической стопы,

Майоров А.Ю.,

доктор медицинских наук, заведующий отделением терапии сахарного диабета

с референс-центром обучения управлению диабетом,

Сухарева О.Ю.,

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения диабетической болезни почек

30 августа – 2 сентября
2017 г.

Сидней, Австралия

<http://isp2017.org/>

5-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ ПО ФЕОХРОМОЦИТОМЕ И ПАРААНГЛИОМЕ – 2017
(5th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PHEOCHROMOCYTOMA AND PARAGANGLIOMA – 2017)

В числе прочих будут рассмотрены следующие вопросы:

- Доклинические модели (включая модели животных).
- Диагностические исследования с визуализацией.
- Генетика.
- Презентации клинических случаев.
- Медикаментозное лечение.
- Хирургическое лечение.
- Пептидная рецепторная целевая лучевая терапия.
- Детские заболевания.

7–8 сентября 2017 г.

Понтипридд,

Великобритания

[https://www.aso.org.uk/
events/ukco/](https://www.aso.org.uk/events/ukco/)

АССОЦИАЦИЯ ВЕЛИКОБРИТАНИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ ОЖИРЕНИЯ – 2017
(UK ASSOCIATION FOR THE STUDY OF OBESITY – 2017)

Основные положения программы:

- Социальное неравенство, ожирение и здоровье.
- Основные этапы исследований в области ожирения.
- Аномалии эндокринной оси кишечника при ожирении и сахарном диабете типа 2.
- Скелетная мускулатура и энергетический обмен.
- Ожирение в Англии.
- Физическая активность.
- Важность физической активности до и после бариатрической хирургии у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и ожирением.
- Лечение, ориентированное на увеличение веса при сахарном диабете.
- Выбор оперативного лечения и исходы сахарного диабета типа 2 после метаболической хирургии.
- Современные и новые методы лечения ожирения.
- Физическая активность: чудо-препарат.
- Когда пациенты с ожирением и нарушением обмена глюкозы должны быть направлены на оперативное лечение?
- Микробиота и нарушение обмена веществ.
- Эффективность вмешательств на уровне населения.
- Достижение в области потери веса у пациентов: руководство для врача общей практики.
- Влияние реферальных схем комплексных тренировок как первая помощь пациентам с ожирением.

9–12 сентября 2017 г.

Белград, Сербия

<http://www.eta2017.com/>

40-я ВСТРЕЧА ЕВРОПЕЙСКОЙ ТИРЕОИДНОЙ АССОЦИАЦИИ – 2017
(40th EUROPEAN THYROID ASSOCIATION MEETING – 2017)

Основные направления встречи:

- Основы терапии.
- Клинические аспекты.
- Рак.

11–15 сентября 2017 г.

Лиссабон, Португалия

[https://www.easd.org/
annual-meeting/easd-
2017.html](https://www.easd.org/annual-meeting/easd-2017.html)

53-я ЕЖЕГОДНАЯ ВСТРЕЧА ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ ДИАБЕТА – 2017
(EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES 53rd ANNUAL MEETING – 2017)

Основные направления встречи:

- Генетика/эпигенетика/эпидемиология:
 - Эпидемиология
 - Генетика сахарного диабета типа 1 (СД1).
 - Генетика сахарного диабета типа 2 (СД2).

- Моногенные формы сахарного диабета (СД).
 - Факторы внешней среды (вирусы, нутриенты, токсины)
 - Динамика развития СД.
 - Прогноз и профилактика СД1.
 - Прогноз СД2.
 - Профилактика СД2.
 - Риск СД у иммигрантов.
- Островки/трансплантация/иммунология сахарного диабета типа 1:
- Биология развития, поджелудочная железа.
 - Воспроизведение стволовых клеток и β -клеток.
 - Регуляция транскрипции и белковый синтез, поджелудочная железа.
 - Секреция инсулина *in vitro* и экзоцитоз.
 - Сигнальная трансдукция β -клеток.
 - Повреждение β -клеток, дистрофия и апоптоз.
 - Экспериментальная иммунология и модели на животных при СД1.
 - Клиническая иммунология.
 - Медиаторы воспаления в патогенезе СД1.
 - Поджелудочная железа и трансплантация островков.
- Патофизиология/метаболизм:
- Действие инсулина.
 - Чувствительность и устойчивость к инсулину.
 - Секреция инсулина *in vivo*.
 - Гастроэнтеропанкреатическая система.
 - Другие гормоны.
 - Транспорт глюкозы.
 - Обмен углеводов.
 - Обмен белков.
 - Физиология спорта.
 - Воспаление при СД2.
 - Модели СД2 на животных.
 - Обмен липидов.
 - Биология жировой ткани и адипоцитокينات.
 - Воспаление при ожирении.
 - Модели ожирения на животных.
 - Поддержание веса и ожирение.
 - Метаболизм мозга.
- Клиническая медицина и уход:
- Питание и диета.
 - Пероральный прием стимуляторов секреции.
 - Пероральный прием метформина, сенситизирующих веществ.
 - Ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы типа 2.
 - Инкретиновая терапия.
 - Новые препараты.
 - Инсулиновая терапия.
 - Гипогликемия.
 - Медицинская помощь при родах.
 - Образование.
 - Психологические аспекты.
 - Социальноэкономические аспекты.
- Осложнения:
- Беременность.
 - Нейропатия.
 - Диабетическая стопа и заболевания кожи.
 - Ретинопатия.

- Нефропатия.
- Гипертензия.
- Сердечно-сосудистые осложнения.
- Макроангиопатии.
- Патогенетические механизмы или осложнения.
- Дислипидемия, липопротеины.
- Эндотелий.
- Модели на животных, осложнения.
- Сахарный диабет у детей.
- Рак.
- Спутанность сознания и болезнь Альцгеймера.
- Неалкогольная жировая болезнь печени.

28–30 сентября 2017 г.
Сеул, Корея
[http://icdm2017.
diabetes.or.kr/](http://icdm2017.diabetes.or.kr/)

**МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ДИАБЕТУ И ОБМЕНУ ВЕЩЕСТВ – 2017
(INTERNATIONAL CONFERENCE ON DIABETES AND METABOLISM – 2017)**

В числе прочих будут рассмотрены следующие темы:

- Поведение, питание, образование и физическая активность.
- Клинический диабет.
- Эпидемиология/генетика.
- Секреция и действие инсулина.
- Интегрированная физиология или ожирение.
- Микро- и макроангиопатии.
- Метаболический синдром и преддиабет.
- Терапия сахарного диабета.

5–7 октября 2017 г.
Братислава, Словакия
<http://www.cecon2017.org/>

**6-й ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ОЖИРЕНИЮ И 15-й СЛОВАЦКИЙ
КОНГРЕСС ПО ОЖИРЕНИЮ – 2017
(6th CECON CENTRAL EUROPEAN CONGRESS ON OBESITY & 15th SLOVAK CONGRESS
ON OBESITY – 2017)**

Основные темы программы:

- Наука: основы и нововведения:
 - Подкожная жировая клетчатка.
 - Аппетит и система поощрения.
 - Детское ожирение.
 - Когнитивные и сенсорные факторы.
 - Расход энергии.
 - Физиология физических упражнений.
 - Сигнальная система и функционирование кишечника.
 - Иммунометаболизм.
 - Взаимное влияние внутренних органов.
 - Метаболический контроль.
 - Микробиом.
 - Новые лекарства.
 - Скелетная мускулатура.
- Здоровье, поведение и факторы окружающей среды:
 - Реклама и средства массовой информации.
 - Изменения в поведении.
 - Режим питания.
 - Нарушения питания.
 - Эпидемиология ожирения.
 - Отсутствие продовольственной безопасности.
 - Психическое здоровье.
 - Перспективы для пациентов.

- Физическая активность и фитнес.
 - Профилактика и укрепление здоровья.
 - Политика общественного здравоохранения.
 - Социально-экономические неравенства.
 - Уязвимые группы населения.
- Управление и вмешательства
 - Старение и ожирение.
 - Бариатрическая и метаболическая хирургия.
 - Поведение и образ жизни.
 - Детское ожирение.
 - Сопутствующие патологии.
 - Центры по борьбе с ожирением в Центральной Европе.
 - Диагностика.
 - Лекарства (одобрение, регулирование).
 - Новые методы лечения.
 - Этика и клинические рекомендации.
 - Долгосрочные исходы.
 - Метаболические исходы (сахарный диабет, липиды, гипертония).
 - Многопрофильное лечение.
 - Питание и восполнение потери жидкости.
 - Парадокс ожирения.
 - Перспективы для пациентов.
 - Психические расстройства и ожирение.
 - Распространенность ожирения и сопутствующих заболеваний.
 - Женское ожирение.

РОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ»

31 октября – 3 ноября
2017 г.

Москва, Россия

<http://www.mediexpo.ru/calendar/forums/ge-2017>

Организаторы

- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России.
- Российское общество акушеров-гинекологов.
- Ассоциация гинекологов-эндокринологов России.
- Российская ассоциация по менопаузе.
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо».

Руководители конференции

- Сухих Геннадий Тихонович – академик РАН, профессор, директор ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Чернуха Галина Евгеньевна – профессор, руководитель отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Сметник Вера Петровна – профессор, главный научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

В ходе конференции будут рассматриваться следующие ключевые вопросы здоровья женщин на различных этапах репродуктивного старения:

- Молекулярно-генетические, эпигенетические и иммунологические основы нарушения функции репродуктивной системы.
- Определение этапов старения репродуктивной системы женщин (критерии STRAW+10) как основа современной гинекологической практики.
- Геномные и не геномные эффекты эндо- и экзогенных половых гормонов.
- Клеточные технологии в гинекологии.
- Маточные кровотечения в свете современных возможностей медикаментозной терапии и последних рекомендаций.

- Диагностика гипер- и андрогендефицитных состояний и их коррекция.
- Синдром поликистозных яичников: сохранение репродуктивной функции и здоровья.
- Нарушение жирового обмена, метаболический синдром и репродуктивная функция.
- Эндокринологические аспекты гормональной контрацепции.
- Расширение применения обратимых контрацептивных методов длительного действия (LARC): общемировая тенденция.
- Ниша агонистов/антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и половых гормонов в гинекологической практике.
- Инновационные методы терапии миомы матки.
- Эндометриоз как хроническое воспалительное заболевание и принципы медикаментозной терапии.
- Лечение гиперпластических процессов эндометрия в свете последних рекомендаций.
- Сочетанная патология матки (миома матки, аденомиоз, гиперплазия эндометрия): фокус на сохранение матки.
- Постменопаузальный остеопороз (терапевтические подходы).
- Роль гормонов и метаболических расстройств в генезе «возрастных» остеоартритов.
- Генитоуринарный синдром.
- Гендерные различия факторов риска, течения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: возможности менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в свете последних доказательных исследований.
- Ведение менопаузы и вопросы МГТ: консенсус ведущих мировых организаций.
- МГТ и гинекологические онкологические заболевания.
- Системная МГТ после профилактических операций у носительниц генных мутаций BRCA.
- Эффективность и безопасность альтернативной терапии менопаузальных расстройств (СЭРМ, ТСЭЖ, СИОЗС, СИОЗСН, фитоэстрогены и др.).
- Различные аспекты здорового старения и роль гинеколога.

Выставочная экспозиция

Во время проведения конференции будет работать выставочная экспозиция.

6–8 ноября 2017 г.

Харрогит,
Великобритания

<http://www.endocrinology.org/events/sfe-bes-conference/sfe-bes-2017/>

ВСТРЕЧА ОБЩЕСТВА ЭНДОКРИНОЛОГОВ BES – 2017 (SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY BES – 2017)

В числе рассматриваемых вопросов:

- Сопутствующий ущерб от лечения рака.
- Стероиды и костная система.
- Когда рецепторный аппарат обманывает.
- Как работать со средствами массовой информации.
- Мастер-класс по костной ткани.
- Подводные камни заместительной терапии тестостероном у мужчин.
- Конструктор рецепторов, сопряженных с G-белком (гормоны и лекарства).
- Жиры и фертильность.
- Заболевания гипофиза у подростков.
- Гипер- и гипокальциемия.
- Кушинга: болезнь/синдром.
- Контроль суточных колебаний параметров.
- Опиат-опосредованная эндокринопатия:
 - Половые гормоны: вглубь веков.
 - Несахарный диабет.
 - Риски влюбленности – эндокринология поведения.
 - Тканевая инженерия для регенеративной медицины в эндокринологии.
 - Орбитопатия Грейвса.
 - Кора надпочечников – норма и патология.
 - Независимая секреция кортизола.
 - Определение последовательности аминокислотных остатков в белках.
 - Соматотропный гормон.
 - Гипертиреоз во время беременности и др.