

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

6
2010

эндокринология

Ашот Мкртумян:

«Необходимо развивать профилактическую направленность здравоохранения»

Тема номера:

Осложнения сахарного
диабета

Артериальная гипертензия

Диабетическая ретинопатия

Полинейропатия

Оригинальная статья

Роль ожирения в нарушении репродуктивной функции женщины

Клинические исследования

Результаты наблюдательной программы LAURUS

Форум

Остеопороз: от проверенных стандартов к новейшим технологиям

КАЖДЫЙ ДЕНЬ – ЭТО ВАШ ДЕНЬ!



**НОРМАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ
ГЛИКИРОВАННОГО
ГЕМОГЛОБИНА
В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

НИЖЕ 7%

**СДЕЛАЙТЕ АНАЛИЗ КРОВИ НА ГЛИКИРОВАННЫЙ ГЕМОГЛОБИН (HbA1c)
И УЗНАЙТЕ, ЧТО ВЫ МОЖЕТЕ СЕБЕ ПОЗВОЛИТЬ**

8-800-200-65-70
звонки из всех городов России – бесплатно

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция), 115035, Москва,
ул. Садовническая, 82, стр. 2. Тел.: (495) 721 14 00. Факс: (495) 721 14 11.
www.sanofi-aventis.ru

sanofi aventis
Главное – здоровье



Содержание

Директор издательского дома
А. Синичкин
 (e-mail: sinmed@mail.ru)
 Руководитель проекта
Г. Манукян
 (e-mail: pharmprojekt@yandex.ru)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.М. Мкртумян,
 научный редактор журнала
 (Москва)

М.Б. Анциферов (Москва)

И.А. Бондарь (Новосибирск)

Г. Р. Галстян (Москва)

С.В. Догадин (Красноярск)

В.С. Задионченко (Москва)

О.М. Лесняк (Екатеринбург)

Е.Л. Насонов (Москва)

А.А. Нелаева (Тюмень)

В.А. Петеркова (Москва)

Н.А. Петунина (Москва)

О.М. Смирнова (Москва)

В.П. Сметник (Москва)

В.А. Терещенко (Москва)

М.В. Шестакова (Москва)

Ю.Ш. Халимов

(Санкт-Петербург)

выпускающий редактор

Я. Соловьева

научный редактор

Л. Головина

ответственный секретарь

И. Репина

журналист, пишущий редактор

С. Евстафьева

дизайн-концепт

Е. Гуров

дизайнер

А. Сушкова

фотосъемка

М. Балтабаев, А. Шанин,

Д. Жданович

корректор

В. Монакова

набор

Е. Виноградова

подписка и распространение

Т. Кудрешова

(e-mail: podpiska@webmed.ru)

Наш адрес: 127422, Москва,

ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3

Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Свидетельство о регистрации

средства массовой информации ПИ №

ФС77-23066 от 27.09.2005

Отпечатано в «Финтрекс»

Тираж 17 500 экз.

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов

и их фрагментов возможно только

с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может

не совпадать с мнением авторов.

Новости

2

Люди. События. Даты

- Ашот Мкртумян: «Необходимо развивать профилактическую направленность здравоохранения» 4
- Российской Диабетической Ассоциации – 20 лет 7

Опыт регионов

- Олег Дианов: «Сегодня крайне необходимо проводить массовую просветительскую работу среди детского населения в целях предупреждения эндокринной патологии» 10

Тема номера: осложнения сахарного диабета

- И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова.* Антигипертензивная терапия у больных с сахарным диабетом типа 2: возможности комбинации антагониста кальция и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента 14
- Д.В. Липатов.* Механизм «нелипидного» действия фенофибрата при диабетической ретинопатии 18
- В.Н. Храмылин.* Диабетическая полинейропатия. Современный взгляд на проблему 22

Систематический обзор

- А.М. Мкртумян, Р.И. Стрюк, В.А. Смирнова.* Роль ожирения в репродуктивной функции женщины 28

Клинические исследования

- Е.И. Соколов, И.Б. Манухин, А.А. Мочалов, О.Б. Невзоров.* Нарушение углеводного обмена у беременных с инсулинорезистентностью 34
- И.Р. Ярек-Мартынова, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова.* Результаты наблюдательной программы LAURUS по применению инсулина Лантус® в повседневной клинической практике в Российской Федерации 40
- А.М. Мкртумян, Е.В. Романова.* Метаболический синдром у мужчин репродуктивного возраста 46

Клиническая эффективность

- Е.И. Марова, С.Д. Арапова.* Современные возможности лечения болезни Иценко-Кушинга 54

Список литературы

62

Медицинский форум

- Остеопороз: от проверенных стандартов к новейшим технологиям** 68
- Е.Г. Зоткин.* Алендронат: история и перспективы первого азотсодержащего бисфосфоната. Комбинация алендроната с витамином D 68
- О.Б. Ершова.* Как повысить эффективность лечения пациентов с остеопорозом? 72
- Л.А. Марченкова.* Как улучшить качество жизни пациента с остеопорозом? 74
- О.М. Лесняк.* Оданакатиб – инновация в лечении остеопороза 77
- В.И. Хрулев.* Приверженность пациентов с малоэнергетическими переломами костей к диагностике и лечению системного остеопороза 79
- Взгляд врачей различных специальностей на профилактику, диагностику и лечение остеопороза** 82
- Эндокринологические аспекты в педиатрии** 86



В России открылась электронная «Школа диабета»

«Санофи-авентис Россия» запустила образовательный интернет-портал для пациентов с сахарным диабетом. Электронная «Школа диабета» является совместным проектом «Санофи-авентис» и Российской диабетической ассоциации (РДА). Цель проекта – предоставить подробную информацию о сахарном диабете, современных методах его лечения. Электронная «Школа диабета» открывает возможность обучения пациентов управлению заболеванием в формате он-лайн. Проект курируется специалистами-эндокринологами в рамках федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями-

ми на 2007–2011 гг.». Новые технологии позволяют адаптировать обучение под персональные нужды человека независимо от его возраста, базовых знаний о заболевании и навыков пользования персональным компьютером.

«Сахарный диабет – хроническое заболевание, приводящее к развитию серьезных осложнений. В России, по данным Государственного регистра, диагноз «сахарный диабет 2 типа» поставлен 2,8 млн пациентов (по состоянию на 01.01.2010). По оценкам экспертов, с учетом недиагностированных случаев это число достигает около 10 млн россиян. Данный образовательный проект направлен на улучшение качества жизни людей с са-

харным диабетом в России», – сказала профессор В.А. Петеркова, директор Института детской эндокринологии ФГУ ЭНЦ, президент Российской диабетической ассоциации.

«Забота о пациенте является главным приоритетом “Санофи-авентис”. Запуск электронной “Школы диабета” – важный этап в реализации нашей всероссийской образовательной программы для пациентов с сахарным диабетом “Каждый день – это ваш день!”, которая стартовала осенью 2009 г. Мы рады сотрудничеству с Российской диабетической ассоциацией в этом важном для российских пациентов проекте», – сказал Патрик Аганян, глава «Санофи-авентис» в России.

Адрес «Школы диабета» в Интернете: <http://shkoladiabeta.ru/>

Источник: компания «Санофи-авентис Россия»

Достаточное содержание магния в пище снижает риск диабета

Как показало недавнее исследование, поддержание достаточного уровня магния в пище может помочь предотвратить сахарный диабет. По наблюдениям доктора Ка Не из Университета Северной Каролины в Чепел Хилл, у людей, получавших наибольшее количество магния, риск развития сахарного диабета в течение ближайших 20 лет был почти вдвое ниже, чем у тех, у кого содержание магния в пище было наименьшим. По-видимому, влияние уровня магния на риск сахарного диабета

связано с тем, что это вещество входит в состав ряда ферментов, участвующих в переработке глюкозы, и необходимо для их нормальной работы.

В ходе настоящего исследования, из 4497 испытуемых обоего пола в возрасте 18–30 лет, не имевших диабета на момент начала исследования, через 20 лет заболевание развилось у 330 человек. Причем у лиц, получавших наибольшее количество магния, то есть примерно 200 мг на каждые 1000 килокалорий рациона, риск развития диабета в течение

20 лет был на 47% ниже, чем у тех участников, которые получали наименьшее количество магния – примерно 100 мг на 1000 килокалорий. Кроме того, доктор Не с коллегами установили, что с ростом уровня магния снижается количество некоторых маркеров воспаления и устойчивости к инсулину. «Увеличение содержания магния в пище может повышать чувствительность к инсулину и уменьшать системное воспаление, снижая тем самым риск сахарного диабета, – пишут они. – Механизмы этой связи позволят прояснить дальнейшие крупномасштабные исследования».

Источник: Abbottgrowth.ru

Американские ученые разработали новый способ измерения уровня глюкозы в крови

Специальную татуировку для диабетиков с помощью нанотехнологий создала группа специалистов Массачусетского технологического института (Massachusetts Institute of Technology) под руководством Майкла Страно (Michael Strano). Ученые изобрели сенсор на основе углеродных нанотрубок, покрытых

полимером, который флуоресцирует при наличии молекул глюкозы в исследуемой среде. По словам исследователей, физиологический раствор с такими сенсорами можно наносить под кожу диабетикам в виде татуировки. Интенсивность флуоресценции такой татуировки соответствует концентрации глюкозы в кро-

ви больного. Исследователи также разработали небольшое, похожее на наручные часы устройство, которое облучает сенсоры длинноволновым инфракрасным светом и определяет интенсивность свечения сенсоров. Один из разработчиков Пол Бэроун (Paul Barone) отметил, что в отличие от некоторых флуоресцирующих веществ углеродные нанотрубки не разрушаются под воздействием света. Благодаря этому сенсорную татуировку для измерения сахара крови можно использовать непрерывно в течение длительного времени.

Источник: Medportal.ru



Как показало недавнее исследование, три четверти больных сахарным диабетом и ожирением смогли отказаться от сахаропонижающих препаратов уже спустя 6 месяцев после операции для снижения веса. По словам авторов исследования, бариатрические операции могут устранить необходимость постоянного приема противодиабетических средств и снизить тем самым общие расходы на здравоохранение. «Раз развившись, сахарный диабет и ожирение редко проходят, – объясняет д-р Martin Makary из Университета Джона Хопкинса в Балтиморе. – Пока не разработаны нехирургические методы борьбы с ожирением и диабетом 2 типа, бариатрическое вмешательство – единственное средство, обращающее вспять эти заболевания у боль-

Бариатрическая хирургия снижает расходы на диабет

шинства больных, подвергшихся операциям». Количество выполняемых бариатрических операций выросло за последние 5 лет на 200%. Д-р Makary и его коллеги проанализировали данные 2235 больных, подвергшихся бариатрическим операциям в течение 4 лет. Выяснилось, что через 6 месяцев после операции лишь четверть из них продолжали принимать препараты для лечения сахарного диабета 2 типа. Через год после вмешательства медикаментозное лечение диабета получали 20% из них, а через 2 года – всего 15% этих пациентов. В первый год после

операции расходы здравоохранения выросли на 10%, зато во второй снизились на 34%, а в третий – на 70,5%. «Поскольку эффект бариатрических операций сохраняется в течение десятилетий, мы полагаем, что их защитный эффект от осложнения сахарного диабета также будет долгосрочным», – отмечают авторы исследования. Согласно рекомендациям Национального института здоровья США, бариатрические операции показаны лицам, чей индекс массы тела равен или превышает 40.

Источник: Medlinks.ru

Международная команда ученых, работающая над исследованием, изучающим ДНК и диабет 2 типа, обнаружила 12 новых генных связей, которые предлагают важные подсказки в отношении механизма болезни. Консорциум исследователей со всей Европы, Соединенных Штатов и Канады сообщает, что полученные результаты не только улучшат понимание того, что лежит в основе диабета 2 типа, но предлагают возможные цели для новых лекарств. «Сигналы, которые мы идентифицировали, обеспечивают важные подсказки биологической основе диабета 2 типа. Дальнейшая работа должна будет превратить полученные генетические данные в лучшие способы ле-

Генное исследование диабета обнаружило 12 новых связей

чения и профилактики этого заболевания», – сказал Марк МакКарти (Mark McCarthy) из Центра генетики человека в Оксфордском университете, который руководил исследованием, опубликованным в онлайн-овом выпуске Nature Genetics. Международная команда сообщает, что найденные гены имеют тенденцию вовлекаться в работу панкреатических клеток, которые производят инсулин, и в контроль действия инсулина в организме. Полученный результат поможет также ответить

на давнишнюю загадку о роли количества бета-клеток при диабете 2 типа; находка «указывает на важность развивающихся методов лечения, которые в состоянии сохранить или восстановить истощенное число бета-клеток», – сказал МакКарти. Команда использовала ген-секвестрирующую технологию, чтобы сравнить ДНК более чем 8 тыс. человек с диабетом 2 типа, у порядка 40 тыс. человек без этого заболевания, почти в 2,5 млн мест генома.

Источник: Abbottgrowth.ru

Нехватка сна увеличивает риск заболевания диабетом. К такому выводу пришли британские ученые из Университета Уорика (графство Уорикшир, Англия). В ходе проведенного ими шестилетнего исследования, опубликованного в медицинском периодическом издании «Ежегодник эпидемиологии», они установили наличие прямой связи между недостаточным сном и формированием в организме человека преддиабетных условий, известных как преддиабетное нарушение гликемии натощак (IDG). Организм людей с IDG теряет способность к эффективному регулированию глюкозы в крови, что повышает риск заболевания сахарным ди-

Нехватка сна увеличивает риск заболевания диабетом

абетом 2 типа. После нескольких лет наблюдений за состоянием здоровья 1455 пациентов, британские ученые пришли к выводу, что при регулярном ночном сне менее 6 часов вероятность развития преддиабетных условий – с соответствующими последствиями – возрастает в 3 раза. «Мы установили, что короткий сон – менее 6 часов – сопутствовал значительному троекратному увеличению вероятности развития IDG по сравнению с теми людьми, которые обычно уделяют ночному сну 6–8 ча-

сов», – заявил руководитель исследования доктор Саверио Стрэнджис. Причины кратного увеличения риска заболевания диабетом из-за недостаточного сна, как отметил Стрэнджис, пока неясны. Проведенные ранее исследования, сказал он, выявили наличие целого ряда негативных изменений в функционировании организма из-за недостаточного ночного отдыха, но какое из них непосредственно стимулирует развитие IDG, пока загадка.

Источник: Ami-tass.ru



Ашот Мкртумян: «Необходимо развивать профилактическую направленность здравоохранения»

Рабочие дни известного ученого и блестящего врача-клинициста Ашота Мусаеловича Мкртумяна, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ, до предела заполнены научной и педагогической работой, консультациями и лечением пациентов, многочисленными выступлениями на российских и международных симпозиумах, конференциях, конгрессах. Тем не менее Ашот Мусаелович смог в столь плотном графике выкроить время для беседы с корреспондентом журнала «Эффективная фармакотерапия в эндокринологии», научным редактором которого он является на протяжении ряда лет. Разговор касался самых актуальных тем – грядущей модернизации здравоохранения и способов решения кадровой проблемы, новых стандартов лечения эндокринных заболеваний и результатов научных исследований.



– Насколько плодотворной была деятельность возглавляемой Вами кафедры в уходящем году?

– Год был очень насыщенным и продуктивным для нас во всех сферах деятельности. Прежде всего, основной работой кафедры в течение 2010 г. стала подготовка к принятию третьего образовательного стандарта по подготовке будущих специалистов. Этот стандарт предъявляет новые, более высокие требования к качеству обучения студентов и, соответственно, к уровню подготовки молодых кадров. Активно велась научная работа кафедры по дальнейшему изучению проблем сахарного ди-

абета и его осложнений, остеопороза, метаболического синдрома, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. К достижениям этого года, бесспорно, следует отнести защиту трех докторских и пяти кандидатских диссертаций. Мы вели большую просветительскую деятельность, публикуя результаты наших научных исследований в российских и зарубежных журналах, участвуя в различных конференциях, форумах, как в России, так и за ее пределами. В течение года во всех регионах Российской Федерации мы проводили интерактивные семинары по самым современным методам терапии са-



харного диабета типа 2. Как известно, в мире из четверти миллиарда больных диабетом в 95% случаев диагностируется сахарный диабет типа 2 (СД 2). Настоящим прорывом стало широкое внедрение в клиническую практику принципа терапии сахарного диабета типа 2, основанной на эффекте инкретинов.

– В чем же заключается суть такой терапии?

– На сегодняшний день только терапия, базирующаяся на принципах инкретиновой регуляции углеводного обмена, способна не только восстанавливать физиологические механизмы регуляции уровня глюкозы, но и снижать вес. Все другие препараты, например сульфонилмочевина, глитазоны, глиниды, инсулин, которые мы назначаем в качестве терапии больным с сахарным диабетом типа 2, дают прибавку веса. Более того, препараты, применяющиеся в качестве этой патофизиологически оправданной терапии, могут контролировать скорость опорожнения желудка, подавлять аппетит, участвовать в процессах регуляции пищевого поведения.

– По мнению главного эндокринолога Департамента здравоохранения Москвы, главного врача Эндокринологического диспансера, заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора Михаила Борисовича Анциферова, на сегодняшний день в терапии диабета достигнуты столь значительные результаты, что необходимо внедрять их в клиническую практику. Насколько успешно удастся решать эту задачу в рамках вашей клинической базы?

– Здесь существует определенная сложность. Дело в том, что большинство новейших современных препаратов не входят в Перечень жизненно необходимых лекарственных средств или так называемый льготный список. Производятся они, как правило, за рубежом и стоят дорого, поэтому не по карману многим больным. Однако всю необходимую комплексную терапию с приме-

нением всех необходимых лекарственных средств мы нашим пациентам оказываем. Могу сказать, что стандарты лекарственной терапии сахарного диабета типа 2 сегодня меняются. Недавно прошло заседание Экспертного совета под председательством главного эндокринолога России, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, действительного члена Российской академии наук и Российской академии медицинских наук Ивана Ивановича Дедова. На заседании мы обсудили новые алгоритмы лечения сахарного диабета типа 2, которые, я думаю, будут в скором времени приняты в стране и позволят значительно улучшить качество лечения пациентов.

– В настоящее время деятельность Министерства здравоохранения и социального развития России направлена на модернизацию здравоохранения субъектов Российской Федерации. В рамках модернизации предполагается внедрение единых стандартов оказания медицинской помощи населению. Все ли в этом процессе, на Ваш взгляд, развивается должным образом?

– Я считаю, что стандарты не могут лишать врача индивидуального подхода к лечению пациента. В этой связи стандарты не должны быть слишком, так сказать, заскоружными. В целом же очень хочется, чтобы указы и постановления, спускаемые сверху, подкреплялись действенной помощью. Возьмем, к примеру, заболевания щитовидной железы и ожирение. Наша страна практически целиком находится в зоне йодного дефицита разной степени выраженности. У каждого третьего пациента, обращающегося с той или иной проблемой в поликлиническую службу, может быть нездоровая щитовидная железа. Рост числа заболеваний щитовидной железой отмечается среди женщин репродуктивного возраста. Трудно переоценить опасность, которую таят в себе эти нарушения во время беременности. Регуляторные функции гормонов, помимо все-

го прочего, оказывают влияние на интеллектуальное развитие плода. Это значит, что при дефиците йода у женщины может родиться ребенок с отставанием в умственном развитии. В конечном итоге в будущем это может привести к деградации нации. А ведь всего-то и нужно, чтобы беременные и кормящие женщины были обеспечены препаратами йода. Непродуманный подход наблюдается и в отношении такой проблемы, как ожирение. И это в стране, где 40% взрослого населения имеет избыточную массу тела или ожирение. А последнее, как известно, опасно своими осложнениями. Так, уже доказано, что 25% рака молочной железы, 40% колоректального рака обусловлены ожирением. Эксперты ВОЗ прогнозируют в ближайшем десятилетии рост числа тучных людей во всех странах мира, кроме США, хотя США всегда считались одними из первых в списке стран по количеству тучных людей. Объяснить такой прогноз довольно просто – в США была принята государственная программа по борьбе с ожирением. Программа настолько всеобъемлющая, что охватила даже бортовое питание. В ее реализацию вовлечены многие организации, в том числе и такая грозная, как FDA, которая осуществляет строгий контроль за пищевыми и лекарственными средствами. Вот почему в своих недавних выступлениях на заседаниях Общественной Палаты и Совета Федерации я говорил о том, насколько важно усилить профилактическую направленность нашего здравоохранения.

– Министр здравоохранения и социального развития РФ Татьяна Голикова в одном из своих выступлений, затрагивая кадровую проблему в здравоохранении, отметила: в стационарах переизбыток врачей-терапевтов и дефицит врачей-эндокринологов, ревматологов, кардиологов. Она считает, что возникла необходимость перепрофилировать врачей-терапевтов в узких спе-



циалистов. Могла бы ваша кафедра, используя многолетний опыт подготовки специалистов, принять в этом участие?

– Наша кафедра проводит как преддипломную, так и последипломную подготовку специалистов в виде интернатуры, клинической ординатуры, аспирантуры. Таким образом, мы готовим и научные кадры, и кадры для практического здравоохранения. С сентября 2003 г. на кафедре проводятся циклы усовершенствования врачей (в том числе и выездные), как сертификационные, так и для первичной, профессиональной подготовки. Так что, учитывая наш многолетний опыт образовательной деятельности, мы могли бы проводить такие курсы. Ранее, причем довольно длительное время, практиковались трехмесячные курсы переподготовки терапевтов в эндокринологи, однако, согласно министерскому указу – за подписью министра здравоохранения и социального развития РФ, – они были запрещены. Теперь минимальный срок переподготовки терапевта в эндокринолога составляет один год, а это уже срок прохождения клинической интернатуры. Между тем, по предложению нашего министерства здравоохранения, к 2014 г. интернатура «прикажет долго жить». В результате для переподготовки терапевтов в эндокринологи останется лишь ординатура. Справедливости ради следует отметить, что министр сохранила краткосрочные трехмесячные курсы, но только для переподготовки терапевтов в диabetологи. Мы ввели у себя на кафедре цикл первичной профессиональной переподготовки по диabetологии для терапевтов, который начнет работу в 2011 г. Посмотрим, насколько он окажется востребованным. Однако не следует забывать, что в амбулаторно-поликлинической и стационарной службах страны наблюдается острая нехватка именно врачей-эндокринологов.

– Как Вы уже отметили, научная работа кафедры в уходящем году была очень плодот-

ворной. Не могли бы Вы более подробно остановиться на наиболее интересных результатах исследований?

– Мы завершили очень интересную, я бы даже сказал, уникальную работу. Кстати, на основе ее результатов в этом году состоялась защита кандидатской диссертации. Мы изучали систему естественной антиоксидантной защиты при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом гипотиреозе. В этой работе мы затронули область генетики и доказали, экспрессия какого гена может в последующем привести к гипотиреозу, а при каком, не взирая на аутоиммунный тиреоидит, не возникнет нарушение функции железы.

Мы продолжали заниматься метаболическим синдромом. Одно из исследований было направлено на изучение генетики метаболического синдрома среди русской популяции. Эта тема легла в основу докторской диссертации, защищенной в этом году. Подобные исследования уже проведены среди немцев, афроамериканцев. Безусловно, сложность заключалась в том, чтобы подобрать группу пациентов, у которых были бы только русские корни. Нам удалось собрать группу людей, в родовой памяти которых отсутствовали представители других наций. В результате выяснилось, что генетика метаболического синдрома у русских отличается от генетики метаболического синдрома у немцев или у другой популяции.

– Какое научное направление станет предметом вашего пристального внимания в следующем году?

– Это будет совместная научная работа с ревматологами. Актуальной проблемой является ожирение и остеоартроз. Жировые клетки являются эндокринными клетками. Жировая ткань, особенно висцеральная, вырабатывает множество цитокинов, гормонов. Многие из них являются провоспалительными. Вот почему ожирение, помимо прямого физического давления на опорно-двигательный аппарат,

оказывает и ряд других негативных воздействий на суставы. В своей научной деятельности мы тесно сотрудничаем с иммунологами. Дальнейшее продолжение получит работа «Полиорганные аутоиммунные нарушения при сахарном диабете 1 типа». Безусловно, сахарный диабет и его осложнения, остеопороз, метаболический синдром и ожирение, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, – все эти направления по-прежнему будут находиться в сфере нашего пристального внимания.

– Вы уже много лет являетесь научным редактором нашего журнала. В канун Нового года, какие пожелания Вы могли бы высказать, как в его адрес, так и в адрес наших постоянных читателей?

– Меня очень радует, что журнал приобрел широчайшую известность среди российских специалистов. Нас читают не только во всех регионах России, но и в ряде зарубежных стран. Журнал становится все более содержательным: если раньше мы публиковали обзорные статьи, касающиеся современных достижений в диabetологии, нейроэндокринологии, патологии репродуктивных органов, то теперь на страницах журнала все чаще выступают известные ученые нашей страны с результатами собственных научных исследований, оригинальными статьями. Я надеюсь: в следующем году список сотрудничающих с журналом авторов пополнится новыми именами, и не только известных ученых, но и рядовых врачей. Хочу пожелать, чтобы наступающий год принес нашей стране мир, в каждый дом – счастье, а больным людям – утешение и улучшение их состояния. Мне бы хотелось, чтобы в следующем году люди были бы добрее друг к другу, врачи – душевнее и внимательнее по отношению к своим пациентами. Нашему народу я желаю процветания, гражданам нашей страны – долголетия. ❁

*Беседовала
Светлана Евстафьева*



Российской Диабетической Ассоциации – 20 лет

Профилактика и лечение сахарного диабета является социально-значимой задачей, как для России, так и для всего мирового сообщества. Сегодня в нашей стране насчитывается более 8 миллионов больных диабетом и порядка 240 миллионов – в мире. Огромную поддержку и помощь людям, страдающим тяжелым недугом, вот уже на протяжении 20 лет оказывает Российская Диабетическая Ассоциация. 2 ноября 2010 года в Центральном Доме Ученых РАН состоялась юбилейная конференция «20 лет Российской Диабетической Ассоциации». Организаторами мероприятия выступили Министерство здравоохранения и социального развития РФ, ОООИ «Российская Диабетическая Ассоциация», ОО «Российская Ассоциация Эндокринологов», ФГУ «Эндокринологический научный центр».

Открыл юбилейное заседание И.И. Дедов, Почетный Президент ОООИ «Российская Диабетическая Ассоциация» (РДА), академик РАН и РАМН. В своем приветственном слове он отметил высокую значимость деятельности РДА в объединении больных диабетом и в вовлечении их в движение за борьбу против этого заболевания. «Не будет пре-

увеличением сказать, что на сегодняшний день сахарный диабет является прямым вызовом мировому сообществу. Не случайно ООН в 2006 году приняла историческую резолюцию по борьбе с сахарным диабетом», – подчеркнул он. Российская Диабетическая Ассоциация – одна из многих общественных и медицинских организаций, создан-

ных в начале 90-х, не только пережившая все исторические перипетии, но сохранившая и развившая свой потенциал. «Это самая мощная и самая эффективная по лоббированию и защите интересов своих членов организация», – сказал в своем приветственном слове С.И. Колесников, заместитель председателя Комитета Госдумы РФ по охране здоро-



Торжественное награждение посланника ВОЗ Вима Винчеса медалью РДА



И.И. Дедов

вья, академик РАМН. – Благодаря постоянному давлению со стороны Диабетической Ассоциации, происходят серьезные положительные изменения в медицинской помощи и специальном обслуживании больных сахарным диабетом». Вим Винчес, специальный посланник ВОЗ, выразил надежду на дальнейшее теплое и дружеское сотрудничество между мировыми сообществами в борьбе с таким коварным врагом как диабет. В этот день в адрес Рос-



С.И. Колесников

сийской Диабетической Ассоциации прозвучало много приветствий и теплых поздравлений, в том числе и от руководителей диабетических ассоциаций и движений стран СНГ и ближнего зарубежья, специально приехавших на юбилейную конференцию из республики Беларусь, Украины, Казахстана, Кыргызстана, Азербайджана, Литвы и других стран. Участниками конференции стали руководители региональных отделений РДА и диабетологических центров, которые входят в структуру диабетологической службы России.

Серьезность и актуальность проблемы сахарного диабета и его осложнений трудно переоценить – если на сегодняшний день в мире насчитывается порядка 240 миллионов человек, страдающих диабетом, то к 2025 году ВОЗ прогнозирует, что их число составит 380 миллионов, а количество людей с метаболическим синдромом достигнет 500 миллионов. Метаболический синдром, напрямую связанный с ожирением, гиподинамией, хроническим стрессом, артериальной гипертензией, тесно смыкается с проблемой предиабета. Сахарный диабет – грозная патология, страшная своими осложнениями. Вот почему так важны профилактика и ранняя коррекция этого заболевания. Организация диабетологической службы стала первым пунктом в реализации Федеральной целевой программы «Сахарный диабет». По словам И.И. Дедова, чей доклад был посвящен результатам деятельности диабетической службы, сегодня в России существует четкая структура данной службы – это Федеральный диабетологический центр, в который входит 71 региональный диабетологический центр. Это 84 региональных центра регистра СД, 195 кабинетов «Диабетическая стопа», 121 кабинет лазерфототокоагуляции сетчатки, 53 кабинета «Диабет и беременность», 1120 школ обучения больных СД, специализированные санатории. За истекшие годы претерпели изменения как критерии диагностики сахарно-

го диабета, так и методы лечения. Если в 1985 году критерием оценки наличия у пациента гликемии являлся уровень глюкозы натощак выше 7,8 ммоль/л, то на сегодняшний день этот диагноз ставят при уровне глюкозы выше 6,5 ммоль/л. Значительное усовершенствование получили средства контроля сахарного диабета, а четвертое поколение инсулиновых дозаторов способно самостоятельно изменять скорость введения инсулина в ответ на изменения концентрации глюкозы. На сегодняшний день использование современного диагностического и лечебного оборудования является залогом успешного лечения диабетической ретинопатии, нефропатии, ишемической болезни сердца, диабетической стопы. Так, например, благодаря новым возможностям для лечения синдрома диабетической стопы, количество ампутаций удалось снизить с 50% до 25%, а летальных исходов – с 20% до 2%. «Однако главная наша задача – не пропустить заболевание в дебюте, чтобы не появилась в дальнейшем необходимость в радикальном оперативном вмешательстве», – подчеркнул И.И. Дедов.

Следует отметить, что Российская Диабетическая Ассоциация в составе Российской Диабетической Федерации на протяжении 10 лет является активным членом Международной Диабетической Федерации (IDF). Об основных приоритетах деятельности IDF в ближайшие годы рассказал в своем выступлении Вим Винчес, специальный посланник ВОЗ. Международная Диабетическая Федерация была организована в 1950 году. На сегодняшний день она объединяет свыше 200 ассоциаций из 160 стран мира. К одному из основных приоритетов, безусловно, относится реализация глобальной программы по улучшению оказания помощи и защите прав людей с диабетом, разработанной федерацией при поддержке всех ассоциаций, входящих в IDF. Логическим продолжением рассказа Вима Винчеса о деятельности IDF стал доклад «Международное диабетическое



движение: думай глобально, действуй адресно», который представил участникам конференции А.Ю. Майоров, д.м.н., член Правления Европейского региона Международной Диабетической Федерации. Прежде всего, он познакомил слушателей с данными распространенности сахарного диабета в мире, подготовленные IDF, которые отличаются от данных ВОЗ. Сегодня на нашей планете проживают 7 миллиардов человек, 285 миллионов из них в возрасте от 20 до 79 лет страдают сахарным диабетом типа 1 и 2, а также 480 тысяч детей и подростков в возрасте до 14 лет – сахарным диабетом типа 1. Если прогнозы подтвердятся, то к 2030 году число больных СД типа 1 и 2 достигнет 438 миллионов человек. Россия по количеству больных СД занимает четвертое место в мире – на начало 2010 года в стране насчитывалось 9,6 миллиона человек с диабетом. Международная Диабетическая Федерация состоит из 7 регионов, Россия входит в ее Европейский регион. Что находится в центре внимания офиса Европейского региона? Прежде всего, политическая активность и лоббирование интересов людей с диабетом с помощью рабочей группы в Европар-

ламенте, а также участие в крупнейших европейских конгрессах, посвященных диабету. Это, безусловно, укрепление связей с диабетическими ассоциациями, входящими в Европейский регион IDF. Ежегодно, начиная с 2003 года, под эгидой IDF проводится Международный саммит руководителей диабетических ассоциаций Восточно-Европейских стран. Огромная роль отводится обеспечению специалистов необходимой справочной литературой, для чего международные документы по диабету неоднократно переводились на русский язык, а также их обучению. В 2009–2010 годы для врачей и медсестер было проведено 36 семинаров по подготовке инструкторов для школы диабета, 14 семинаров по Интерактивным картам для специалистов обучения, а также семинары в Суздале, Светлогорске, в Литве для представителей ассоциаций больных «Обучение больных сахарным диабетом». Как уже отмечалось в выступлениях докладчиков, Российская Диабетическая Ассоциация за прошедшие 20 лет смогла не только сохранить, но и значительно приумножить свой потенциал. По мнению В.А. Петерковой, профессора, д.м.н., Президента ООИ «Российская Ди-



Вим Винчес

абетическая Ассоциация», большая в том заслуга Я.Ю. Кондратьева, первого президента РДА, а также В.Я. Игнаткова, который руководил РДА в течение 12 лет – с 1992 по 2004 год. На сегодняшний день ассоциация насчитывает порядка 56 региональных отделений, и целью деятельности ее участников является помощь больным СД в обретении статуса полноценного члена общества.☺

Подготовила С. Евстафьева



А.Ю. Майоров



В.А. Петеркова



Олег Дианов: «Сегодня крайне необходимо проводить массовую просветительскую работу среди детского населения в целях предупреждения эндокринной патологии»



Далеко не каждый регион может похвастаться наличием специализированного медицинского центра для лечения детей с эндокринной патологией. В Тверской области такой центр работает уже три года, и результаты его работы свидетельствуют о том, что этот опыт достоин тиражирования в других субъектах РФ. О состоянии детской эндокринологической службы в регионе с корреспондентом нашего журнала беседует заведующий Эндокринологическим центром для детей Тверской области, главный внештатный специалист – детский эндокринолог Департамента здравоохранения Тверской области, доцент кафедры эндокринологии Тверской государственной медицинской академии Олег Августович Дианов.

– Чем была вызвана необходимость открытия детского эндокринологического центра в Тверском регионе?

– Эндокринологический центр для детей Тверской области был открыт в 2008 г. Необходимость его организации была вызвана увеличением заболеваемости эндокринной патологией среди детей: сахарным диабетом, ожирением, заболеваниями щитовидной железы. Учреждение оказывает консультативную специализированную медицинскую помощь по детской эндокринологии. Вначале планировалось, что мы будем заниматься только сахарным диабетом, потом

было решено расширить спектр эндокринных заболеваний.

Центр доступен жителям всех районов области и города, к нам можно приехать даже без направления местного специалиста. В центре создано амбулаторно-поликлиническое звено и стационарное отделение эндокринологии на 30 коек областного значения, которое располагается рядом, в здании ДГБ № 2. Здесь ведут консультативный прием не только эндокринолог, но и невропатолог, кардиолог, гинеколог, уролог-андролог; проводится комплекс инструментальной диагностики: ультразвуковое и рентгенологиче-

ское обследование, все виды лабораторной диагностики вплоть до иммуноферментных анализов.

На учете в нашем центре стоит около 2,5 тыс. детей с различной эндокринной патологией, из них 264 ребенка с сахарным диабетом, 53 – с гипопизарным нанизмом, остальные – с патологией щитовидной железы, заболеваниями роста, ожирением, заболеваниями коры надпочечников, половой патологией и др.

Открытие детского эндокринологического центра в его нынешнем виде вряд ли стало бы возможным без помощи благотворительного фонда «Доброе начало» и его пре-



Эндокринологический центр для детей Тверской области

здителя Аллы Зелениной. Проект здания стоил 4,5 млн рублей; планировка, ремонт, закупка оборудования в основном осуществлялись за счет средств фонда. Из областного бюджета нам выделили 300 тыс. рублей, из городского – 37 тыс. С фондом «Доброе начало» мы сотрудничаем и по сей день: в рамках программы «Полоска надежды» фонд постоянно оказывает помощь в обеспечении детей, больных сахарным диабетом, тест-полосками к глюкометрам.

– Как ведется работа с детьми, больными сахарным диабетом?

– За последние 10 лет у детей заболеваемость этой патологией выросла в полтора раза. Причины – не только генетическая предрасположенность, но и целый ряд провоцирующих факторов, способствующих ее реализации: нерациональное, высококалорийное питание, сниженный иммунитет, гиподинамия, неблагоприятная экологическая обстановка. К сожалению, в последнее время происходит омоложение сахарного диабета. Если раньше случаи заболевания выявлялись в основном у детей подросткового возраста, сегодня уже не редкость, когда СД обнаруживают у детей до четырех лет. У нас в области есть случаи диагностирования этого заболевания в полуторагодовалом и даже в девяти- и десятимесячном возрасте.

В нашем центре внедрены новые высокотехнологичные методы лечения сахарного диабета. Уже несколько лет мы проводим суточное мониторирование показателей сахара крови. Недавно начали практиковать инсулиновую помпотерапию. Метод непрерывного подкожного введения инсулина – наиболее рациональный метод лечения сахарного диабета у детей начиная с самого маленького возраста – с 2–3 лет. Однако гораздо большая потребность в инсулиновой помпотерапии возникает у подростков старшего возраста, в силу того что многие из них поступают на учебу в средние и высшие учебные заведения и на-

чинают вести более напряженный образ жизни. Инсулиновая помпотерапия позволяет подросткам чувствовать себя среди сверстников более свободно, предоставляет больше возможностей в плане активности. К сожалению, данный метод лечения сахарного диабета не входит в стандарты Минздрава-соцразвития, поэтому мы помогаем нашим пациентам покупать это дорогостоящее оборудование, привлекая внебюджетные источники финансирования.

Мы централизованно обеспечиваем наших пациентов препаратами инсулина и средствами самоконтроля – глюкометрами и тест-полосками. Сегодня 100% наших пациентов с диабетом своевременно получают препараты человеческого инсулина, улучшающие их качество жизни, то есть все наши пациенты максимально полно в соответствии с возможностями областного бюджета обеспечены всем необходимым для лечения. Безусловно, мы научились лечить сахарный диабет. Но детский организм растет, изменения в физическом развитии диктуют необходимость постоянной коррекции лечения заболевания, что в свою очередь требует от пациентов серьезных усилий по самоконтролю. С этой целью при нашем центре организованы специализированный консультативный прием по сахарному диабету и школа по самоконтролю для детей и их родите-

лей, где мы обучаем наших пациентов вести правильный образ жизни. С опытом мы убедились в том, что эту мотивацию нужно постоянно поддерживать, поэтому школа ставит своей задачей не только обучать впервые выявленных больных, но и проводить повторное обучение, чтобы закрепить полученные навыки. К тому же наука не стоит на месте, методика и принципы лечения сахарного диабета меняются, о чем мы также информируем наших больных.

Поскольку дети с сахарным диабетом имеют инвалидность, им предоставляются гарантии не только медицинской помощи, но и социального обеспечения. В настоящее время возобновляются программы лечения больных детей с 4 до 17 лет в специализированных санаторно-курортных учреждениях; в частности, для детей с сахарным диабетом – в Республиканском детском санатории «Малаховка» Московской области с пребыванием по программе «Мать и дитя». Со следующего года, надеемся, будет налажено регулярное поступление этих путевок в нашу область. Положительную роль сыграло то, что обеспечение санаторно-курортным лечением из фонда социального страхования было передано в ведомство здравоохранения, как следствие, процедура направления детей на санаторно-курортное лечение значительно упростилась.



На приеме у врача-эндокринолога



– **Какие еще нозологии значимы в общей структуре заболеваемости эндокринной патологией?**

– В первую очередь это проблема физического развития, в частности роста. В современных условиях процессы акселерации сменяются процессами декселерации, причем эта тенденция наблюдается не только в России, но в США и Европе. Поколение, рожденное в 80-х гг. прошлого столетия, ниже, чем поколение, рожденное в 1970-х, а дети, рожденные в 2000-х, еще ниже ростом. Это явление имеет объективные причины: дети не могут реализовать генетические возможности роста, так как негативные факторы, существовавшие в 1970–80-х гг., значительно усилились. Прежде всего я имею в виду нерациональное питание и сниженный иммунитет. Как следствие увеличилось число часто болеющих детей, произошло омоложение различных хронических заболеваний и др.

Чем раньше выявлены дети с дефицитом гормона роста и чем раньше начато лечение, тем лучше прогноз. У нас есть пациенты, которые могли бы стать карликами, но мы вовремя обнаружили у них эту патологию и начали лечение. Сейчас их рост составляет 176–182 см. Проводя профилактические осмотры в детских дошкольных и школьных учреждениях, мы стараемся выявить детей с задержкой роста и установить причины низкорослости. Чаще всего это конституциональные причины, но иногда диагностируется патология.

Дефицит гормона роста – наиболее сложная в диагностике эндокринная патология. На сегодняшний день Тверская область один из немногих регионов, где занимаются диагностикой этого заболевания. Наши специалисты сами проводят высокотехнологичное обследование детей с подозрением на низкорослость, не отправляя их в Москву, как это делается в других регионах. Процедура проведения медикаментозных проб достаточно сложная, наши врачи обучались

этой методике в федеральных медицинских центрах.

Население Тверской области составляет 1 млн 450 тыс. человек, из них 265 тыс. детей. На учете в нашем центре состоит 53 ребенка с дефицитом гормона роста, что свидетельствует об активной выявляемости этого заболевания. Для сравнения, в Москве, где численность населения гораздо больше, таких пациентов только около 200. Пациенты с этой патологией включаются в федеральный регистр, они получают адекватную высокотехнологичную медицинскую помощь, так как лечение гормонами роста дорогостоящее и входит в государственную программу Минздравсоцразвития по 7 нозологиям, лечение которых обеспечивается на федеральном уровне.

В федеральные медицинские центры мы посылаем детей в исключительных случаях, только если диагностируем редкую патологию, опыта ведения которой не имеем. В основном мы направляем детей в НИИ детской эндокринологии Эндокринологического научного центра или в Республиканскую детскую клиническую больницу.

В рамках национального проекта «Здоровье» мы получили возможность проводить более широкий скрининг среди новорожденных детей не только на врожденный гипотиреоз, но и на адено-генитальный синдром. Однако в целях предупреждения нарушений физического развития уже назрела необходимость в скрининге на дефицит гормона роста.

– **В последнее время чрезвычайно актуальной становится проблема лишнего веса у детей. Что делается центром в этом направлении?**

– Проблема ожирения у детей сейчас в центре внимания. Это новый мировой бич, связанный, в частности, с высококалорийным и несбалансированным питанием, гиподинамией. Кроме того, возникновению этих нарушений способствуют конституциональные особенности, передающиеся по на-

следствию. По статистике, до 15% школьного населения имеет избыточную массу тела. Это говорит о том, что в перспективе уровень заболеваемости этой патологией будет нарастать как снежный ком, тем более что ожирение взрослых закладывается в детском возрасте. Помимо того что ожирение несет с собой определенные психологические проблемы, оно опасно возникновением серьезных заболеваний в будущем: развитием сахарного диабета второго типа и атеросклероза, которые в перспективе могут привести к ишемической болезни сердца и инфаркту, к гипертонической болезни и инсульту, а также к поражениям магистральных сосудов ног. Многие наши пациенты, имеющие избыток массы тела в детском возрасте, к 25–40 годам приобретают сахарный диабет.

Убежден: сегодня крайне необходимо проводить массовую просветительскую работу среди детского населения в целях предупреждения эндокринной патологии. Совместно с управлением образования администрации Твери мы проводим в жизнь иницированную губернатором Дмитрием Вадимовичем Зелениным программу организации в общеобразовательных школах кабинетов здоровья. В уже созданных кабинетах мы организуем беседы о рациональном питании, необходимости физических нагрузок и других профилактических мероприятий, даем информацию о наиболее распространенных эндокринных заболеваниях, воспитываем культуру здоровья. Эти занятия проходят в непринужденной обстановке за круглым столом с мягкой мебелью. В кабинетах есть возможность продемонстрировать на мультимедийном экране тематический иллюстративный материал.

– **Как обстоят дела с заболеваниями щитовидной железы у детей?**

– Эти патологии вызваны природным дефицитом йода. Последний необходим для работы щитовидной железы, которая влияет на физическое развитие, состояние им-



Эндокринологический центр для детей Тверской области

мунитета, репродуктивную функцию и, что очень важно для детей, на развитие ЦНС. Дефицит йода может проявиться не только эндемическим зобом, но и снижением физической работоспособности и умственной активности. В очагах зобной эндемии чаще встречается бесплодие, невынашивание беременности, случаи мертворождения, врожденные пороки развития и другие патологии.

Исследования показали, что 60% территории России, на которой проживает более 80% населения, в том числе и Тверская область, являются дефицитными по йоду. Распространенность врожденного гипотиреоза у нас в 10 раз выше, чем в Японии, где люди традиционно употребляют в пищу большое количество морепродуктов, дышат морским воздухом. В структуре нашего питания преобладает мясомолочная продукция, что обусловлено не только стереотипами, но и причинами экономического характера: в рационе наших сограждан доля морепродуктов резко сократилась, поскольку из-за их высокой цены они стали недоступными для подавляющего большинства россиян.

В этой связи остро встает вопрос о профилактике дефицита йода. К сожалению, с 2006 г. мы живем без единого государственного нормативного документа, регулирующего эту проблему. Наши практические рекомендации лежат в Государственной Думе, но пока они не реализованы. Выход из сложившейся ситуации я вижу в разработке региональной программы борьбы с массовым дефицитом йода. В настоящее время мы активно занимаемся подготовкой такой программы. Сейчас в Тверской области обеспечиваются лекарственными препаратами йода дети до трехлетнего возраста из многодетных и социально незащищенных семей, беременные женщины. Постепенно мы будем расширять категории населения, задействованные программой профилактики йодного дефицита. Первоочередная мера – это обе-

спечение населения йодированной солью. Напомню: идея йодировать именно соль как массово потребляемый продукт принадлежит американскому ученому Дэвиду Марину, в честь которого компания «Берлин Хеми» назвала свой йодсодержащий препарат Йодомарин. Наше предложение заключается в реализации простого принципа: на государственном уровне регламентировать продажу в розничной сети только йодированной соли, чтобы покупатель не задумывался, какую соль он покупает. В целом для населения этой меры было бы достаточно. Дополнительные дозы йода понадобятся лишь беременным и кормящим женщинам, маленьким детям и подросткам. Сегодня же, как показали проведенные в последние годы нашей кафедрой исследования, не более 25% семей Твери используют в рационе йодированную соль – это очень низкий показатель. В профилактических целях мы проводим конференции по вопросам эндокринологии для учителей общеобразовательных школ, чтобы педагоги в свою очередь могли дать советы родителям.

– Насколько регулярно проводятся профосмотры детского населения области?

– Согласно приказу Минздрава профилактические осмотры детей проводятся в определенные декретированные сроки: перед поступлением в детские дошкольные учреждения, после окончания начальной школы и среди старшеклассников. В Твери этим занимаются детские эндокринологи, которые есть в каждом районе города.

Хуже обстоят дела с районами области: к сожалению, детские эндокринологи работают всего лишь в двух муниципальных образованиях – в Удомле и во Ржеве, да и то на полставки. В остальных же районах штатным расписанием эндокринолог не предусмотрен, а если ставка и имеется, то нет специалистов. По приглашению отделов здравоохранения местных администраций мы выезжаем в районы области и проводим про-

филактические осмотры детского населения.

Недостаток специалистов в сфере эндокринологии во многом обусловлен близостью Твери к Москве – столица оттягивает медицинские кадры из региона. В то же время на кафедре эндокринологии Тверской медакадемии в настоящее время проходят ординатуру и интернатуру 12 человек. При таких темпах подготовки врачей мы могли бы покрыть потребность в эндокринологах в течение 2–3 лет, но не в наших силах удерживать специалистов.

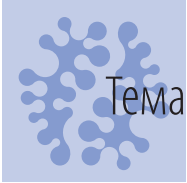
– При существующем дефиците детских эндокринологов выход, очевидно, в повышении квалификации врачей других специальностей в сфере эндокринологии?

– Мы читаем курс лекций по детской эндокринологии на факультете усовершенствования врачей в Тверской медакадемии. Ежегодно в Твери для районных специалистов проходят 2–3 областные конференции, на которых освещаются вопросы из этой сферы медицины. Со следующего года совместно с Департаментом здравоохранения Тверской области мы решили возобновить проведение выездных межрайонных конференций по актуальным вопросам детской эндокринологии, чтобы приблизиться к специалистам в сельской местности, которым подчас трудно выехать в Тверь. К участию в конференциях привлекаются не только педиатры, но и терапевты, подростковые врачи, врачи общей практики, фельдшеры ФАП.

Отмечу, что по линии модернизации здравоохранения в регионе планируется создание межрайонных многопрофильных консультативных центров, в том числе и по эндокринологии, куда смогут обращаться родители с детьми из близлежащих районов. Надеюсь: в таких крупных районных центрах, как Бежецк, Вышний Волочек, Ржев, Нелидово, вскоре появится свой эндокринолог.🌐

Беседовала

Татьяна Тюрина (Тверь)



ФГУ РКНПК,
Москва

Антигипертензивная терапия у больных с сахарным диабетом типа 2: возможности комбинации антагониста кальция и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента

Д.м.н., проф. И.Е. Чазова, д.м.н. Л.Г. Ратова

У больных с артериальной гипертонией и сахарным диабетом в случае развития сердечно-сосудистых осложнений довольно трудно добиться эффективного снижения уровня артериального давления. Для достижения этой цели в клинической практике, помимо монотерапии, уже давно используются как свободные, так и фиксированные комбинации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция. Какие комбинации обеспечивают эффективное снижение уровня артериального давления? Что предпочтительней в тех или иных случаях? Ниже рассматриваются результаты ряда клинических исследований применения различных фиксированных комбинаций этих двух классов антигипертензивных препаратов.

Больные с артериальной гипертонией (АГ) и сахарным диабетом (СД) заслуживают особого внимания, поскольку оба заболевания существенно увеличивают риск развития микро- и макрососудистых поражений, включая диабетическую нефропатию, мозговой инсульт, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, хроническую сердечную недостаточность, периферические сосудистые заболевания, и способствуют увеличению сердечно-сосудистой смертности. Особое внимание пациент должен уделять немедикаментозным мероприятиям, связанным с изменением образа жизни, таким как соблюдение низкокалорийной диеты, увеличение физической активности и ограничение

потребления поваренной соли, поскольку важную роль в прогрессировании СД типа 2 играет ожирение. Уменьшение веса у пациентов с АГ и СД помогает дополнительно снизить артериальное давление (АД) и увеличить чувствительность тканей к инсулину. Препаратами первого выбора являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов АТ₁, поскольку для них доказан наилучший ренопротективный эффект. Для проведения комбинированной терапии целесообразно присоединять к этим препаратам антагонисты кальция (АК), тиазидные диуретики в низких дозах, высокоселективные β-адреноблокаторы (β-АБ) (биспролол и метопролола сукци-

нат замедленного высвобождения) или β-АБ с дополнительными свойствами (небиволол и карведилол). При лечении больных АГ и СД необходимо контролировать все имеющиеся у пациента факторы риска, включая дислипидемию.

Наличие диабетической нефропатии у больных АГ связано с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), поэтому при ее развитии необходим строгий контроль АД на уровне не менее 130/80 мм рт. ст. и уменьшение протеинурии до минимально возможных значений. У пациентов с АГ и СД, не имеющих диабетической нефропатии, целевой уровень АД равняется 130–139 / 80–89 мм рт. ст. [1].

Достижение целевого уровня АД зачастую является сложновыполнимой задачей. Монотерапия позволяет достичь целевого уровня АД не более чем у 5–10% больных, у 15–20% пациентов требуется трех- и более компонентная терапия. При правильном выборе антигипертензивных препаратов комбинированная терапия имеет ряд неоспоримых преимуществ. В первую очередь, это возможность влияния сразу на несколько патогенетических механизмов формирования и прогрессирования артериальной гипертонии, что способствует достижению целевого уровня АД, обеспечивает наиболее эффективную органопroteкцию и позволяет снизить риск ССО. В последнее время возрос интерес к

эндокринология



использованию в клинической практике комбинации ингибиторов АПФ с дигидропиридиновыми антагонистами кальция (АК).

Для антагонистов кальция и ингибиторов АПФ доказана хорошая антигипертензивная эффективность, сочетающаяся с высокой безопасностью и метаболической нейтральностью [2–5]. Каждый из классов препаратов, входящих в комбинацию, обладает своим уникальным спектром действия. Являясь классическими вазодилаторами и обладая натрийуретическим действием, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антагонисты кальция кардинально различаются механизмами реализации гипотензивного действия, благодаря чему их совместное использование оказывает потенцированное действие и обеспечивает эффективное снижение уровня АД у самого широкого круга пациентов с АГ. К преимуществам данной комбинации относится и возможность блокады контррегуляторных механизмов, снижающих эффективность этих препаратов. Например, ингибиторы АПФ подавляют активность ренин-ангиотензиновой и симпатoadреналовой систем, которая снижает действенность кальциевых антагонистов. В свою очередь, отрицательный баланс натрия, вызываемый последними, усиливает гипотензивный эффект ингибиторов АПФ. Данная комбинация обладает выраженными нефропротекторными свойствами за счет воздействия на эфферентные (ингибиторы АПФ) и афферентные артериолы клубочков почек (антагонисты кальция).

Кроме того, совместное применение этих препаратов позволяет значительно уменьшить частоту появления побочных эффектов терапии. Такой неприятный побочный эффект дигидропиридиновых АК, как активация симпатической нервной системы и периферические отеки, при присоединении к лечению ингибитора АПФ не возникает, или выраженность его значительно уменьшается.

Помимо хорошей эффективности и неплохой переносимости совместное применение ингибиторов АПФ и АК обладает еще одним важным преимуществом – выраженным органопротективным действием, в частности ренопротективным. Это

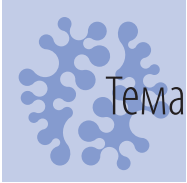
особенно важно, так как ухудшение функции почек – одно из серьезных осложнений СД и артериальной гипертензии. При артериальной гипертензии основное повреждающее действие на почку оказывает повышенное внутрисклубочковое давление. И ингибиторы АПФ, и АК способны уменьшать внутрисклубочковое давление. При этом первые действуют преимущественно на эфферентные артериолы клубочков почек, в то время как последние – на афферентные сосуды, поэтому их комбинация оказывает аддитивный эффект. Совместное применение препаратов этих двух классов приводит к выраженному уменьшению внутрисклубочкового давления и экскреции альбумина, поэтому данная комбинация может быть рекомендована в первую очередь пациентам с гипертонической и диабетической нефропатией. Кроме того, было обнаружено благотворное влияние этой комбинации препаратов на синтез оксида азота, нормализацию функции эндотелиновой системы и эндотелиальных клеток. Следует отметить, что ингибиторы АПФ и АК относятся к метаболически нейтральным антигипертензивным препаратам, что делает эту комбинацию предпочтительной для пациентов с нарушенным липидным, углеводным и пуриновым обменом.

Свободные комбинации антагонистов кальция и ингибиторов АПФ уже давно назначаются пациентам, но наличие фиксированной комбинации этих классов антигипертензивных препаратов тоже необходимо. Не вызывает сомнений, что из дигидропиридиновых АК лучше всего выбрать амлодипин. В многочисленных открытых и двойных слепых рандомизированных исследованиях у больных с АГ амлодипин в дозе 5–10 мг 1 раз в сутки вызывал плавное снижение АД и не оказывал значимого влияния на частоту сердечных сокращений. Минимальная эффективная доза амлодипина составляет 2,5 мг/сут, однако больший клинический эффект наблюдается при применении дозы в 5–10 мг/сут. Помимо высокой антигипертензивной эффективности для АК доказан органопротективный эффект и положительное влияние на риск развития сердечно-сосудистых осложне-

ний и смерти. В большом исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program, 1991) длительно действующие дигидропиридиновые антагонисты кальция снижали уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в той же мере, что и диуретики и β -блокаторы [7]. В ряде зарубежных исследований показана способность АК (особенно третьего поколения) вызывать регресс гипертрофии левого желудочка. Так, в проспективном двойном слепом рандомизированном, с параллельными группами сравнения исследовании F.W. Beltman, W.F. Heesen, A.J. Smit и соавт. показали: за 1 год лечения антагонист кальция амлодипин и ингибитор АПФ в равной степени уменьшали гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) и улучшали диастолическую функцию [8]. B. Dahlof, K. Pennert, L. Hansson в метаанализе по результатам 109 опубликованных исследований влияния антигипертензивных препаратов на ГЛЖ по данным ЭХО-КГ продемонстрировали, что ингибиторы АПФ, антагонисты кальция и β -адреноблокаторы уменьшали ГЛЖ преимущественно за счет уменьшения толщины стенок сердца, тогда как диуретики – в основном за счет уменьшения объема левого желудочка [9]. Таким образом, для антагонистов кальция дигидропиридинового ряда доказана антигипертензивная эффективность, органопротективный эффект и уменьшение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Изучение различных ингибиторов АПФ не выявило принципиальных преимуществ какого-либо из них в отношении антигипертензивной эффективности и переносимости лечения. Однако имеются данные о предпочтительном применении некоторых из препаратов. Например, лизиноприл рекомендуется использовать при заболеваниях печени, которые часто выявляют у пациентов пожилого возраста, так как лизиноприл не подвержен эффекту первого прохождения через печень и элиминируется только через почки. Положительные свойства лизиноприла подтверждены результатами многочисленных исследований. Он эффективен и безопасен даже в высоких дозах у больных с сердечной недоста-

Эндокринология



точностью (исследование ATLAS (The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival), 1999) и при метаболическом синдроме. Прием лизиноприла приводит к снижению риска развития новых случаев сахарного диабета (исследование ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), 2002). Лизиноприл обладает органопротекторными свойствами – уменьшает толщину стенки левого желудочка, толщину комплекса интима-медии сонных артерий, а также замедляет прогрессирование нарушения функции почек у больных с сахарным диабетом 1 типа (исследования ELVERA (Effects of amlodipine and lisinopril on Left Ventricular mass), 2001 и EUCLID (Eurodiab Controlled trial of Lisinopril in Insulin-dependent Diabetes), 1997). Высокая эффективность комбинированной терапии лизиноприлом с амлодипином была подтверждена результатами проспективного исследования, проведенного А. Arslanagic, I. Zulic, A. Bajraktarevic [10]. Совместное назначение этих препаратов приводило к выраженному снижению систолического и диастолического АД и не сопровождалось большим количеством нежелательных явлений. Однако применение нескольких препаратов, как правило, неудобно и часто приводит к нерегулярному приему антигипертензивных препаратов или отказу пациентов от лечения. Минимизировать вероятность отказа от лечения помогает использование фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов по принципу «один день – одна таблетка». Простота применения фиксированных комбинаций в значительной мере повышает приверженность лечению, следовательно, больше больных будут продолжать назначенную терапию. При этом стоимость таких препаратов зачастую ниже стоимости отдельных компонентов, входящих в их состав. Высокая эффективность лечения комбинацией ингибиторов АПФ и антагониста кальция была доказана в исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension, 2008) [11]. В это исследование включили 11 506 пациентов с АГ (из них 60,4% больных страдали

сахарным диабетом), которых рандомизировали на две группы. Первая группа принимала ингибиторы АПФ + АК (5744 больных), а вторая – ингибиторы АПФ + тиазидные диуретики (ТД) (5762 больных). Средний срок наблюдения составил 36 месяцев. За этот период пациенты обеих групп достигли примерно одинакового уровня АД: 131,6/73,3 мм рт. ст. в группе «ингибиторы АПФ + АК» и 132,5/74,4 мм рт. ст. в группе «ингибиторы АПФ + ТД». Целевого уровня АД (< 140/90 мм рт. ст.) достигли 75,4 и 72,4% пациентов групп «ингибиторы АПФ + АК» и «ингибиторы АПФ + ТД» соответственно. Однако частота сердечно-сосудистых осложнений в группе «ингибиторы АПФ + АК» была достоверно меньшей (9,6%), чем в группе «ингибиторы АПФ + ТД» (11,8%), $p < 0,001$. Сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный мозговой инсульт также развивались реже в группе «ингибиторы АПФ + АК», чем в группе «ингибиторы АПФ + ТД» (5,0 против 6,3% соответственно, $p = 0,002$). Частота нежелательных явлений в группах «ингибиторы АПФ + АК» и «ингибиторы АПФ + ТД» была сопоставимой. Необходимо обратить особое внимание на то, что в исследовании ACCOMPLISH включались только пациенты с АГ высокого риска, большая часть которых имела еще и сахарный диабет типа 2. Согласно Рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии РМОАГ и ВНОК, таким больным в первую очередь показано назначение комбинации блокатора РААС с АК, а не ТД. Исследование ACCOMPLISH впервые показало большую эффективность комбинированной антигипертензивной терапии ингибиторами АПФ + АК по сравнению с комбинацией ингибиторы АПФ + ТД у этой группы пациентов. Однако в группе «ингибиторы АПФ + АК» в 2 раза чаще выявлялись периферические отеки (31,2 против 13,4% в группе «ингибиторы АПФ + ТД»), являющиеся типичным побочным эффектом лечения дигидропиридиновыми антагонистами кальция. Первой доступной в России фиксированной комбинацией ингибитора АПФ с дигидропиридиновым антагонистом кальция стала комбинация

лизиноприла (10 мг) с амлодипином (5 мг) – препарат Экватор. Эффективность применения фиксированной комбинации амлодипина с лизиноприлом в дозах 5 и 10 мг в снижении систолического АД по сравнению с монотерапией амлодипином (5 мг) и лизиноприлом (10 мг) доказана в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании HAMLET (2005) [12]. В это исследование включили 229 пациентов с нелеченной АГ или получающих неэффективную антигипертензивную терапию с величиной АД 140–179 / 90–99 мм рт. ст. Через 2 недели после вводного плацебо-периода пациентов рандомизировали на три группы: 1 группа лечилась лизиноприлом в дозе 10 мг/сут, 2 группа – амлодипином 5 мг/сут и 3 группа – комбинацией лизиноприла с амлодипином в тех же дозах в течение 8 недель. Закончили исследование 175 пациентов (61 в группе лизиноприла, 55 в группе амлодипина и 59 больных в группе комбинированной терапии). За время наблюдения в группе амлодипина произошло снижение АД с $155,4 \pm 10,2 / 97,7 \pm 4,9$ до $140,8 \pm 13,7 / 86,3 \pm 7,1$ мм рт. ст.; в группе лизиноприла с $156,4 \pm 10,4 / 97,3 \pm 5,7$ до $139,8 \pm 12,9 / 87,2 \pm 7,7$ мм рт. ст. и в группе комбинированной терапии с $156,4 \pm 9,6 / 97,5 \pm 5,0$ до $136,3 \pm 11,9 / 86,0 \pm 6,6$ мм рт. ст. Комбинированная терапия лизиноприлом с амлодипином позволила достичь достоверно большего снижения систолического АД, чем монотерапия амлодипином или лизиноприлом. Однако достоверной разницы в снижении диастолического АД зарегистрировано не было. Частота сердечных сокращений во всех трех группах не изменилась. Переносимость лечения как в виде моно-, так и комбинированной терапии также была одинаковой. Таким образом, комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента с антагонистом кальция может быть рекомендована больным артериальной гипертензией с сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, метаболическим синдромом, в то время как для всех остальных пациентов преимущество имеет комбинация ингибиторов АПФ с тиазидными диуретиками. ❁



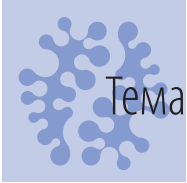
Экватор[®]
амлодипин 5мг, лизиноприл 10мг

В два раза больше аргументов!

Амлодипин - отличная эффективность
+ Лизиноприл - защита иАПФ



ГЕДЕОН РИХТЕР



Механизм «нелипидного» действия фенофибрата при диабетической ретинопатии

Д.м.н. Д.В. Липатов

Генеральная Ассамблея ООН в декабре 2006 года приняла отдельную резолюцию по борьбе с сахарным диабетом (СД). Несмотря на это, на сегодняшний день СД и его осложнения продолжают оставаться одними из самых опасных и трудноизлечимых заболеваний человечества в XXI веке. В настоящее время насчитывают более 200 млн больных СД. По прогнозам экспертов Всемирной Организации Здравоохранения, к 2025 году ожидается их рост до 380 млн, к тому же порядка 500 млн человек страдают метаболическим синдромом [1].

В развитых странах диабетическое поражение глаз (отек макулы и пролиферативная диабетическая ретинопатия) остаются лидирующей причиной потери зрения у лиц трудоспособного возраста [2]. Диабетический макулярный отек (ДМО) чаще встречается при СД типа 2, в то время как пролиферативная диабетическая ретинопатия (ДР) чаще угрожает зрению у пациентов с СД типа 1. Из-за высокой распространенности СД типа 2, ДМО является главной причиной снижения зрения у пациентов с СД.

Приоритетные направления в лечении

Раннее выявление и правильное лечение являются приоритетными направлениями снижения за-

болеваемости при диабетическом поражении глаз. Строгий контроль за уровнем глюкозы в крови и артериального давления стали обязательными условиями ведения этих пациентов. К сожалению, у многих пациентов не удается достичь целевого значения уровня гликированного гемоглобина. В результате этого с развитием основного заболевания прогрессирует и диабетическая ретинопатия.

До настоящего времени лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС) остается «золотым стандартом» при лечении далеко зашедших стадий ДР у пациентов с СД. Эффективность метода при правильном и своевременном исполнении по данным различных авторов достигает 80-85%. Однако это лечение не совсем полностью устраивает врачей и пациентов. По данным результатов исследования ETDRS [6], опубликованных в 1991 году, частота осложнений у пациентов, которым была проведена панретинальная ЛКС, существенно снизилась (6% у пациентов с лазерным лечением и 16% у пациентов без лечения). Однако у некоторых пациентов проведение ЛКС сопровождалось умеренным снижением центрального зрения, уменьшением поля зрения, снижением цветового зрения и контрастной чувствительности. Наличие этих неблагоприятных симптомов при-

вело к распространению мнения о том, что лазерное лечение при ДР позволяет избежать слепоты, но редко помогает улучшить зрение. У пациентов с устойчивым ДМО уже после проведения традиционного лазерного лечения успешно применяется интравитреальное введение кортикостероидов. Обычно требуются повторные инъекции. Эта терапия часто сопровождается побочными эффектами, такими как попадание инфекции, стероидная катаракта и повышение внутриглазного давления, которое может привести к возникновению глаукомы [7]. Кроме того, недавние исследования показали, что при ДМО фокальная (решетчатая) ЛКС эффективнее и вызывает меньше побочных эффектов, чем интравитреальное введение триамцинолона [8].

Активно развивающаяся в последнее время витреоретинальная хирургия – дорогое и сложное лечение, которое должно проводиться только опытными специалистами в технически оснащенных центрах. Обычно этот вид лечения используется при пролиферативной ДР и ее осложнениях, грозящих слепотой (тракционная отслойка сетчатки, рецидивизирующий гемофтальм).

Отсутствие препаратов для консервативного лечения диабетической ретинопатии привело к

эндокринология



тому, что в настоящее время многими фармацевтическими компаниями ведутся активные работы по поиску таких средств. Одним из них являются так называемые ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста (ранибизумаб, бевацизумаб и др.) [9]. Интравитреальное введение этих препаратов является инвазивной процедурой и требует соответствующих навыков хирурга и стерильного операционного помещения. Кроме того, для поддержания необходимой терапевтической концентрации препарата в стекловидном теле требуются повторные инъекции, что увеличивает риск развития эндофтальмита, кровоизлияний в стекловидное тело и травматической катаракты.

Другой группой исследуемых препаратов являются блокаторы ренин-ангиотензивной системы, которые помимо снижения уровня артериального давления (АД) у пациентов с СД могут оказывать положительное влияние на снижение развития и прогрессирования ДР. Однако исследования на пациентах с СД типа 2 и артериальной гипертензией показали, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы ренин-ангиотензиновой системы не имеют преимуществ [10] в профилактике или купировании ДР по сравнению с другими препаратами, имеющими сходную эффективность в снижении АД (такими как, например, атенолол).

Патогенез диабетического поражения глаз

Ранее на основании полученных данных, свидетельствующих, что у пациентов с комбинированной дислипидемией повышена частота аномалий сетчатки, было сделано предположение, что измененные уровни триглицеридов и холестерина способствуют развитию диабетической ретинопатии. Микроангиопатия и окклюзия капилляров являются основными звеньями патогенеза диабетической ретинопатии. Эти патологические состояния приводят к нарушению проницаемости ми-

крососудов и разрушению гематофтальмического барьера, что ведет к кровоизлияниям в сетчатку, развитию отека макулы и отеку сетчатки. Кроме того, в эпидемиологических исследованиях показано, что повышение уровней липидов плазмы и, особенно, уровней триглицеридов приводит к отложению мягких и твердых экссудатов в макуле [11].

Фенофибрат является агонистом рецептора, активируемого типом альфа (PPAR- α). Этот рецептор играет критическую роль в регуляции транскрипции факторов липидного метаболизма и воспаления.

Возможными механизмами «нелипидного» действия (то есть не связанными с воздействием на липиды), посредством которых фенофибрат предотвращает или купирует развитие ДР, могут быть следующие [12].

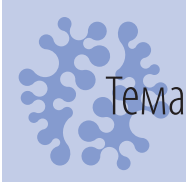
1. Фенофибрат подавляет ангиогенез *in vivo* и *in vitro* [13]. Помимо своего антипролиферативного эффекта, фенофибрат подавляет апоптоз, вызванный повышенной концентрацией глюкозы в эндотелиальных клетках. Более того, было продемонстрировано, что в эндотелиальных клетках сетчатки человека фенофибрат предотвращает апоптоз, вызванный посредством PPAR- α – независимого каскада реакций [14].
2. Рецепторы PPAR- α связаны с противовоспалительной и антиоксидантной активностью. Эти эффекты могут использоваться в профилактике лейкостаза (нарушении адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам), играющего важную роль в патогенезе пролиферативной ДР [15].
3. Активация PPAR- α рецепторов также имеет нейропротективный эффект [16]. Это может иметь значение в профилактике нейродегенерации сетчатки – важного и имеющего решающее значение события, наступающего при ДР еще до того, как могут быть обнаружены сосудистые нарушения.
4. Фенофибрат блокирует альдо-

Недавно были опубликованы результаты двух многолетних многоцентровых исследований. В исследовании FIELD, проводимом в 2000-2005 гг., было получено достоверное снижение потребности в первом лазерном лечении сетчатки у пациентов с преимущественно начальными стадиями СД типа 2, получавших фенофибрат 200 мг. Эффект при приеме препарата проявлялся уже через 8 месяцев от начала лечения. Исследование ACCORD-EYE (2004-2009 гг.) подтвердило полученные ранее положительные результаты в снижении прогрессирования диабетической ретинопатии и уменьшения случаев макулярной отека у пациентов, получавших фенофибрат. В исследовании ACCORD-EYE фенофибрат достоверно снизил прогрессирование ретинопатии на 40%. Представляет интерес тот факт, что результаты были получены при отсутствии дислипидемии у этих пациентов на момент назначения фенофибрата, что может говорить о «нелипидном» механизме действия фенофибратов при СД.

зоредуктазу – то есть фермент, который активируется при избытке глюкозы. Альдозоредуктаза отвечает за образование избыточного количества сорбитола, который приводит к отеку и гибели клеток.

5. Фенофибрат улучшает микроциркуляцию в сосудах, снижает агрегацию тромбоцитов и вязкость крови, снижает синтез фибриногена.

Таким образом, положительное влияние фенофибрата при диабе-



Целесообразно рекомендовать фенофибрат пациентам с СД типа 2 (с или без липидемии), имеющим признаки диабетической ретинопатии почти на любой стадии (от непролиферативной до пролиферативной с тяжелыми осложнениями).

тической ретинопатии проявляется на всех стадиях прогрессирования, начиная от стадии небольших начальных проявлений, характеризующихся повышенной проницаемостью ретинальных сосудов (непролиферативная ретинопатия), до изменений, связанных с окклюзией сосудов (препролиферативная ретинопатия), а затем до наиболее тяжелой стадии диабетического поражения сетчатки, которая характеризуется разрастанием новообразованных сосудов и фиброзной ткани (пролиферативная ретинопатия)

Перспективы лечения

Основными составляющими профилактики и купирования развития ДР были и остаются ин-

тенсивный контроль уровня глюкозы в крови и уровня АД. Однако фенофибрат, изначально не предназначенный для лечения ДР, стал новым вспомогательным средством при терапии данной патологии. Проведенные исследования показали, что фенофибрат не влияет на частоту наступления диабетической ретинопатии. Он снижает прогрессирование уже имеющейся ДР, сокращает потребность в лазерном лечении при ДМО и пролиферативной ДР. Важно подчеркнуть, что этот положительный эффект не зависит от сыровоточных уровней липидов. Другими словами мы имеем право говорить о нелипидном действии фенофибрата уже без кавычек.

В связи с этим целесообразно рекомендовать фенофибрат пациентам с СД типа 2 (с или без липидемии), имеющим признаки диабетической ретинопатии почти на любой стадии (от непролиферативной до пролиферативной с тяжелыми осложнениями). Тем не менее, перед тем как этот препарат будет рекомендован к применению при ДР (в моно- или комбинированной терапии), должны быть изучены механизмы, посредством которых фенофибрат оказывает свое положительное воздействие. Ве-

роятно, последующие исследования будут касаться вопроса о проникновении препарата в ткани глаза и взаимодействии с гемато-офтальмическим барьером. Этот вопрос актуален для рекомендаций по способу применения фенофибрата: системно или местно (непосредственно интраокулярно) для повышения его эффективности в лечении ДР.

Заключение

Таким образом, фенофибрат является эффективным и широкодоступным препаратом, который продемонстрировал высокую эффективность в профилактике диабетического поражения глаз у пациентов с СД типа 2, что наряду с уменьшением потребности в лазерной терапии у широкого спектра пациентов приводит к снижению риска прогрессирующей потери зрения при диабете. Фенофибрат препятствует появлению изменений, связанных с риском потери зрения при диабетической ретинопатии у пациентов с СД типа 2. Примечательным является и тот факт, что эффективность фенофибрата в профилактике ДР и макулярного отека не зависит от уровней глюкозы крови и исходных концентраций липидов. ❁

Литература →
С. 62

Эндокринология

ДОСТОВЕРНО ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ДИАБЕТА 2 ТИПА

Всего 1 таблетка в сутки
В любое удобное время

ТРАЙКОР 145 мг
ФЕНОФИБРАТ

Видимые эффекты терапии

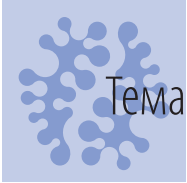
- На **79%** замедляет прогрессирование диабетической ретинопатии¹
- На 47% снижает ампутации по причине диабета¹
- На 42% снижает прогрессирование коронарного атеросклероза²

 **Abbott**
A Promise for Life

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-69-11; факс: (495) 411-69-10
E-mail: info@solvay-pharma.ru
www.abbott-products.ru



1. FIELD Study substudy, 2008
2. DAIS Study, 2001



Кафедра
эндокринологии
и диабетологии
ФУВ ГОУ
ВПО РГМУ

Диабетическая полинейропатия. Современный взгляд на проблему

К.м.н. В.Н. Храмилин

Диабетическая нейропатия – одно из самых распространенных осложнений сахарного диабета (СД), выявляемое у 50% пациентов [24]. Нейропатии, развивающиеся у больных с СД, носят гетерогенный характер как по симптоматике и паттерну поражения периферической нервной системы, так и по факторам риска и патофизиологическим механизмам развития отдельных вариантов поражения [14, 20].

Согласно предложению Thomas и Boulton [9, 25] все нейропатии при СД принято разделять на генерализованные/симметричные и фокальные/мультифокальные варианты (люмбосакральная радикулопатия, множественные мононейропатии и др.). Более того, у больных СД значительно чаще, чем в общей популяции, может встречаться хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулопатия (таб. 1). Критерии диагностики и сама дефиниция диабетической нейропатии многократно определялись и пересматривались [9, 4, 16]. Ранее диабетическая нейропатия определялась как специфическое для СД осложнение, сопровождающееся клинической симптоматикой или без таковой, характеризующееся поражением как периферической, так и автономной

нервной системы, при исключении других этиологических причин [10].

В совместном согласительном документе (19th Annual Diabetic Neuropathy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes (NEURODIAB) and the 8th International Symposium on Diabetic Neuropathy in Toronto, Canada, 13–18 October 2009) предложено разделить дефиниции типичной диабетической сенсомоторной полинейропатии (ДСПН) и атипичной диабетической полинейропатии (ДПН) [24].

Типичная диабетическая полинейропатия встречается наиболее часто и представляет собой хроническую, симметричную, сенсомоторную полинейропатию (т.н. «length-dependent polyneuropathy») [14]. Она развивается на фоне хронической

гипергликемии, ассоциирована с патологическими метаболическими изменениями (активация полиолового пути, накопление конечных продуктов гликирования, оксидативным стрессом, дислипидемией) и основными факторами сердечно-сосудистого риска [12, 13, 23]. Изменения микроциркуляторного русла типичны и универсальны, как для развития диабетической ретинопатии и нефропатии, так и для диабетической полинейропатии. При этом прослеживается четкая связь в течении и совместном развитии этих микрососудистых осложнений [12, 14]. Основным фактором риска следует считать длительность хронической гипергликемии [12, 13]. Нормализация гликемии зачастую ведет к стабилизации течения типичной ДСПН или даже к ее улучшению. Автономная дисфункция и нейропатическая боль могут развиваться на любом этапе заболевания.

Атипичная диабетическая полинейропатия в значительной мере отличается от типичной диабетической сенсомоторной полинейропатии (ДСПН), как по патофизиологическим механизмам развития, так и по течению и клинической манифестации [6, 9, 25]. Для данного варианта характерно т.н. интеркуррентное течение, развитие и манифестация возможна в любой момент СД [6, 25].

Эндокринология



Симптоматика может возникнуть остро, подостро или носить хронический характер, как с монофазным вариантом течения, так и с волнообразным. Также характерно наличие болевой симптоматики и автономной дисфункции [6, 25].

Типичная диабетическая сенсомоторная полинейропатия

Типичная ДСПН представляет собой симметричную сенсомоторную полинейропатию с поражением длинных нервных волокон («length-dependent polyneuropathy»), развивающуюся в результате метаболических и микрососудистых нарушений на фоне хронической гипергликемии и факторов сердечно-сосудистого риска.

Изменения электрофизиологических тестов, зачастую носящие субклинический характер, являются основными объективными критериями диагностики указанного состояния. Сопутствующее наличие диабетической ретинопатии и/или нефропатии подтверждает связь выявленной полинейропатии с СД. Важным моментом является исключение других возможных этиологических причин выявленной полинейропатии. Так, Рочестерское исследование показало, что в 10% случаев ДН у больных СД не являлась причиной основного заболевания [13].

Критерии диагностики типичной ДСПН.

1. Возможная ДСПН. Наличие симптомов (ощущение снижения чувствительности, позитивные неврологические симптомы: онемение, колющие, режущие боли, парестезии, жжение – в области пальцев стоп, стопах, голенях) или признаков ДСПН (дистальное симметричное снижение чувствительности или явное ослабление/отсутствие рефлексов).

2. Вероятная ДСПН. Наличие симптомов и признаков нейропатии – два и более признака: симптомы нейропатии, снижение дистальной чувствительности или явное ослабление/отсутствие рефлексов.

Таблица. 1. Клиническая классификация диабетической нейропатии

Обратимая нейропатия
<ul style="list-style-type: none"> ■ Гипергликемическая нейропатия
Генерализованная симметричная полинейропатия (диабетическая полинейропатия)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Хроническая сенсомоторная нейропатия (дистальная симметричная полинейропатия) ■ Острая болевая нейропатия ■ Автономная нейропатия
Фокальные и мультифокальные нейропатии
<ul style="list-style-type: none"> ■ Нейропатия краниальных нервов ■ Тораколумбальная радикулонейропатия ■ Фокальные нейропатии конечностей ■ Проксимальная моторная нейропатия (амиотрофия)
Смешанные формы
Сосуществующая хроническая воспалительная демиелинизирующая нейропатия

3. Подтвержденная ДСПН. Наличие нарушений проводимости и симптомов и/или признаков нейропатии (как описано выше). В случае нормальных результатов исследования нервной проводимости целесообразно проведение диагностических манипуляций для выявления атипичной ДПП.

4. Субклиническая ДСПН. Симптомы и признаков нейропатии нет, но имеются отклонения при ЭНМГ.

Дефиниции 1, 2 и 3 рекомендовано использовать для установления диагноза в повседневной клинической практике, а дефиниции 3 и 4 для клинических исследований [24].

Помимо диагностики типичной ДСПН важным моментом является определение ее тяжести. Для оценки тяжести нейропатии могут использоваться различные шкалы, учитывающие и суммирующие симптомы, признаки нейропатии, отклонения нейрофизиологических тестов, шкалы функциональной активности и т.п. [5].

Одним из наиболее удачных подходов к определению тяжести течения ДСПН является градация тяжести, предложенная Dyck [15]:

■ **степень 0:** нормальная нервная проводимость;

■ **степень 1a:** изменения при оценке нервной проводимости при отсутствии симптомов и признаков нейропатии;

■ **степень 1b:** изменения при оценке нервной проводимости в сочетании с признаками нейропатии, но без клинической симптоматики;

■ **степень 2a:** изменения при оценке нервной проводимости в сочетании или без признаков нейропатии при наличии клинической симптоматики;

■ **степень 2b:** изменения при оценке нервной проводимости + умеренная (50%) мышечная слабость при тыльном сгибании стопы (больной не может стоять на пятках) при наличии или отсутствии клинической симптоматики.

Альфа-липоевая кислота (например, Берлитион®300 при в/в назначении) является единственным средством патогенетической терапии с подтвержденной эффективностью в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях и в метаанализе (уровень рекомендаций А).

Поражение тонких сенсорных волокон

Боль «поверхностная»
 Жжение
 Кожная гиперестезия
 Парестезии
 Аллодиния
 Колющие боли
 Снижение болевой и температурной чувствительности
 Признаки автономной дисфункции

Поражение толстых сенсорных волокон

Боль «глубокая», сверлящего, тянущего характера, схваткообразная
 Сенсорная атакия
 Снижение вибрационной и проприоцептивной чувствительности
 Ослабление рефлексов
 Снижение нервной проводимости

Рис. 1. Проявления поражения толстых и тонких сенсорных волокон периферической нервной системы

Атипичная диабетическая полинейропатия

Однозначных критериев диагностики и определения тяжести течения атипичных форм ДПН в настоящее время нет. Характерным случаем, в котором следует заподозрить атипичный вариант ДПН, является ситуация наличия нейропатической болевой симптоматики и/или признаков автономной дисфункции в сочетании с нормальными результатами оценки нервной проводимости. В основе атипичной картины ДПН лежит т.н. нейропатия тонких сенсорных волокон (рис. 1).

С целью диагностики поражения немиелинизированных нервных волокон малого калибра используются различные диагностические тесты и инструменты: количественное сенсорное тестирование температурной чувствительности [8], биопсия нерва [21], би-

опсия кожи [18], оценка функции потовых желез [17], лазерная доплеровская флоуметрия [19], корнеальная конфокальная микроскопия [22].

Диагноз атипичной ДПН с поражением тонких сенсорных волокон может быть установлен на основании ниже перечисленных критериев:

- 1. диагноз возможен:** присутствие типичной дистальной нейропатической симптоматики и/или клинические признаки поражения тонких сенсорных волокон;
- 2. диагноз вероятен:** присутствие типичной дистальной нейропатической симптоматики, клинические признаки поражения тонких сенсорных волокон и нормальная проводимость по *n.Suralis*;
- 3. диагноз подтвержден:** присутствие типичной дистальной нейропатической симптоматики, клинические признаки поражения тонких сенсорных волокон, нормальная проводимость по *n.Suralis* и положительные результаты биопсии кожи голени (снижение интраэпидермальной плотности нервных волокон) и и/или изменения при количественном тестировании температурной чувствительности на стопах [24].

Болевая ДПН

Периферическая нейропатическая боль у больных с СД определяется следующим образом: «боль, возникающая как прямое следствие патологических изменений в периферической соматосенсорной нервной системе у лиц с сахарным диабетом» [26]. По разным данным, от 3 до 25% пациентов с СД страдают от нейропатической боли, развивающейся на фоне диабетической полинейропатии [8]. Данные о течении болевой полинейропатии во многом противоречивы. Существует мнение, что с усилением сенсорного дефицита выраженность болевой симптоматики может ослабевать [8]. В клинической практике диагноз болевой диабетической полинейропатии основывается исключительно на детальном описании жалоб пациентом. Типичная дистальная симметричная локализация болевой симптоматики, ее характер и усиление и/или возникновение в вечернее и ночное время. Клиническая картина включает парестезии, острые колюще-режущие боли, жжение, гипералгезию и аллодинию [5, 8]. Симптомы могут сопровождаться разными по степени нарушениями периферической чувствительности, но могут протекать и без таковых (при острой болевой полинейропатии). Выраженность клинической симптоматики может быть оценена с использованием целого ряда опросников и шкал (ВАШ, шкала Ликерта, TSS, NTSS, NPSI) [11]. Перед началом симптоматической терапии необходимо исключить другие причины болевой нейропатии: онкологические заболевания, уремия, алкогольная нейропатия, постгерпетическая и ВИЧ-ассоциированная нейропатия, нейропатии на фоне химиотерапии. Также необходимо учесть возможные противопоказания и оценить сопутствующую терапию на предмет возможных лекарственных взаимодействий. Нарушение сна из-за болей и значительная интенсивность боли (более 4 мм по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ))

Эндокринология

Внутривенная терапия альфа-липоевой кислотой способствует не только регрессу клинической симптоматики, но и улучшает объективные показатели функции периферической нервной системы.




Берлитион® 300

α -липоевая кислота

АНТИОКСИДАНТ НУЖНОГО КАЛИБРА!



Рег. №: П.Н. 011434/01, П.Н. 011433/01.

-  Восстанавливает все виды чувствительности нервных волокон¹
-  Ускоряет заживление язвенных дефектов стоп²
-  Улучшает эндоневральный кровоток³

¹ Удовачкина С. В. Диабетическая невропатия и ее роль в развитии синдрома диабетической стопы // *Solidum Medicum*. 2009. № 9.

² Бельма А. Н., Бельма И. В. Нейропрофилактический аспект действия альфа-липоевой кислоты в терапии синдрома диабетической стопы //

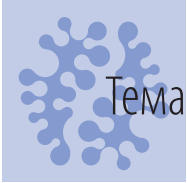
Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. 2009. № 5.

³ Ковалевича Е. А. Возможности и перспективы профилактической регуляции для лечения диабетической полинейропатии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2004. № 2.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.



должны рассматриваться как основные показания для назначения терапии. В качестве средств симптоматической терапии с доказанной эффективностью (уровень рекомендаций А) могут быть назначены трициклические антидепрессанты, габапентин, прегабалин и дулоксетин [24]. Монотерапию указанными препаратами следует рассматривать как терапию первой линии, а при недоста-

значении) является единственным средством патогенетической терапии с подтвержденной эффективностью в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях и в метаанализе (уровень рекомендаций А) [24]. В/в терапия АЛК способствует не только регрессу клинической симптоматики, но и улучшает объективные показатели функции периферической нервной системы. При пероральной терапии ДПН используются различные схемы и режимы назначения АЛК. В большинстве случаев пероральная суточная доза АЛК составляет 600-1800 мг. Обычно больные хорошо переносят препараты АЛК. Однако у части пациентов, тем не менее, отмечаются различные нежелательные явления, затрудняющие соблюдение предписанной схемы лечения (изжога, тошнота). Чаще нежелательные явления наблюдаются при однократном приеме больших доз АЛК. В подобной ситуации для улучшения переносимости АЛК суточную дозу препарата обычно делят на два-три приема [2]. Различные режимы назначения АЛК (600 мг × 1 р./сут., 300 мг × 2 р./сут., 900 мг × 1 р./сут, 300 мг × 3р./сут.) при лечении болевой формы ДПН по показателям TSS, ВАШ, NISLL и NISLL-сенсорная функция одинаково эффективны [3].

Более того, прием АЛК по 300 мг 3 раза в сутки сопровождается достоверно большим снижением выраженности неврологической симптоматики по шкале NTSS-6 и NTSS-9. Также следует отметить, что наибольшая эффективность терапии АЛК наблюдается у пациентов с исходным уровнем HbA1c < 7,5%. Частота рецидивов болевой симптоматики также в основном определяется исходным уровнем HbA1c («без рецидивов» 7,38 + 1,05 vs. «рецидивы» 8,05 + 0,9; p = 0,013) [3]. Клиническая эффективность препаратов АЛК зависит не только от исходного уровня HbA1c, но и от степени сенсорного дефицита, длительности СД и соблюдения правил применения лекарственного препарата [1, 3].

Заключение

В настоящее время накоплено большое количество экспериментальных и клинических данных о патогенезе, клинике и течении диабетической полинейропатии. Гетерогенный характер заболевания определяет необходимость более детального изучения различных форм поражения периферической нервной системы при СД с целью разработки четких критериев диагностики и определения приоритетных путей профилактики и лечения отдельных форм поражения. Ⓜ

Прием альфа-липовой кислоты по 300 мг 3 раза в сутки сопровождается достоверно большим снижением выраженности неврологической симптоматики по шкале NTSS-6 и NTSS-9.

точной эффективности возможно назначение их комбинаций или сочетание с препаратами второй линии (трамадол, пластырь с лидокаином и др.) [7, 24].

Фармакотерапия болевой ДПН практически полностью представлена средствами симптоматической терапии, которые способны устранить клиническую симптоматику, но не оказывают воздействия на патогенез и течение ДПН [24].

Альфа-липовая кислота (АЛК, например, Берлитион®300 при в/в

Литература → С. 62

эндокринология



Амбулаторно- поликлиническая практика: проблемы и перспективы

В рамках Конгресса будет проходить выставка ведущих отечественных и зарубежных фирм, производящих медицинское оборудование, лекарственные препараты, организована выставка-продажа специализированной литературы.



Организаторы:

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» Минздравсоцразвития РФ
Российское общество акушеров-гинекологов

Российское общество по контрацепции
Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии
Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

22–25 марта
2011 года

Место проведения:

Москва, МВЦ «Крокус Экспо», 3-й павильон,
4-й этаж, Крокус Конгресс Холл (20-й зал)



Тел./факс: +7 (495) 721 88 66
e-mail: expo@mediexpo.ru



www.mediexpo.ru
www.ncagip.ru



МГМСУ,
Москва

Роль ожирения в репродуктивной функции женщины

Д.м.н., проф. А.М. Мкртумян, д.м.н., проф. Р.И. Стрюк,
д.м.н., проф. В.А. Смирнова

В настоящее время избыточный вес среди женщин репродуктивного возраста, по данным различных стран, достигает 50% [3, 18]. Среди беременных за последние 10 лет количество случаев ожирения увеличилось до 15–38%. Почти в два раза чаще ожирение встречается у повторнородящих, однако у большинства ожирение развивается за 2–5 и более лет до наступления беременности [19]. Таким образом, одной из основных проблем здоровья женщин репродуктивного возраста является проблема ожирения [37].

Изучению проблемы взаимосвязи избыточного веса, гиперинсулинемии и системы гипоталамус – гипофиз – яичники посвящено много научных работ [33], подтверждающих, что ожирение негативно влияет на репродуктивное здоровье и фертильность женщин.

Установлено, что инсулин оказывает как прямое, так и опосредованное влияние на процессы овуляции, изменяя активность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, главным образом тоническую и циклическую секрецию гонадолиберина (ГРГ) [21]. Как известно, для активации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси в крови должен циркулировать достаточный уровень лептина, а для обеспечения полноценной овуляции в организме должна быть определенная

масса жировой ткани. Инсулин в свою очередь стимулирует секрецию лептина в адипоцитах, активируя липогенез и увеличивая массу жировой ткани.

Влияние инсулина на репродуктивную функцию проявляется в виде следующих основных эффектов.

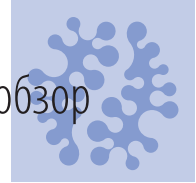
1. Ингибирование продукции глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС).
2. Синергичное действие с ЛГ и ФСГ в отношении стимуляции стероидогенеза: повышение продукции андрогенов, эстрогенов и прогестерона [15].
3. Потенцирование эффекта гонадолиберина (ГРГ) на выработку ЛГ и ФСГ.
4. Регуляция, направленная на увеличение количества рецепторов ЛГ.
5. Синергичное с ЛГ действие,

способствующее усилению роста и формирования фолликула в яичнике [15].

6. Снижение экспрессии рецепторов инсулина.
7. Повышение экспрессии рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 типа (ИФР-1), а также гибридного рецептора инсулин / ИФР-1.
8. Ингибирование синтеза глобулина, связывающего ИФР-1 (яичник, печень).
9. Как известно, жировая ткань является не только энергетическим депо организма, но и своеобразной эндокринной железой, секретирующей биологически активные вещества (адипоцитокины) и регулирующей метаболизм половых гормонов [27, 37].

Основной нарушений репродуктивной системы, по мнению большинства исследователей, у больных с ожирением становятся метаболические расстройства, сопровождающие ожирение: активизация обмена стероидов в жировой ткани, снижение секреции глобулина, связывающего половые стероиды, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность [24]. Исследования Н.М. Подзолковой с соавт. (2006) [30] подтверждают наличие инсулинорезистентности у 84,6% женщин с ожирением. Инсулинорезистентность – это комплексное понятие, отражаю-

эндокринология



щее снижение чувствительности и/или эффективности действия инсулина, что проявляется в нарушении утилизации глюкозы в инсулиночувствительных тканях, таких как мышечная, жировая, а также ткань печени [16, 34]. В результате возникает хроническая гиперинсулинемия, которая на начальных этапах носит компенсаторный характер, позволяя поддерживать углеводный обмен в норме, но в последующем приводит к развитию метаболических, гемодинамических и органических нарушений [4, 16].

Ожирение является одним из главных факторов риска развития яичниковой гиперандрогении как за счет увеличения синтеза основных андрогенов, так и в результате ингибирующего влияния инсулина на синтез транспортных белков в печени (ГСПС) [37]. Установлено, что уровень глобулина, связывающего половые гормоны, в плазме крови обратно пропорционален массе тела и уровню инсулина [15] и прямо коррелирует с распределением жировой ткани по абдоминальному типу. Более низкий уровень глобулина, связывающего половые гормоны, при ожирении обуславливает увеличение биодоступности половых стероидных гормонов на уровне тканей-мишеней, что подтверждается рядом исследований [15]. Кроме того, у женщин с ожирением отмечается повышенная скорость метаболизма тестостерона, поскольку жировая ткань является одним из органов, где происходит ароматизация андрогенов [24, 30].

Влияние инсулина на продукцию андрогенов в яичниках женщин до конца не изучено, а данные различных исследований достаточно противоречивы. Имеются работы, в которых снижение уровня инсулина приводило к уменьшению сывороточной концентрации андрогенов у женщин с гиперандрогенией и инсулинорезистентностью и улучшению овуляторной функции яичников [15].

Таким образом, ожирение сопровождается увеличением концентрации свободных фракций эстрогенов и андрогенов, повы-

шением продукции и изменением метаболизма эстрогенов [23] с возрастанием соотношения эстрон/эстрадиол [24]. Избыток эстрогенов по механизму положительной обратной связи способствует повышенному высвобождению биологически активного ЛГ, который стимулирует продукцию андрогенов в стромах яичников. Последние являются субстратом для последующей ароматизации в адипоцитах с превращением их в эстрогены. На этом замыкается «порочный круг».

Кроме этого, известно, что инсулин действует как на уровне гипофиза, усиливая чувствительность к ГРГ клеток, продуцирующих гонадотропины [15], так и на уровне стероидогенеза. Увеличение массы жировой ткани у женщин выше нормы на 20% и более приводит к нарушениям тонической и циклической секреции гонадотропинов [21], изменению амплитуды выбросов ЛГ [24]. Это может сопровождаться ановуляторными кровотечениями с последующим развитием гипопиталярного синдрома либо ациклическими кровотечениями на фоне гиперпластических процессов эндометрия и, по данным В.Н. Серова (1995), при послеродовом ожирении встречается в 63% случаев.

Негативное влияние на выработку гонадотропинов и созревание доминантного фолликула в яичниках может оказывать также избыток лептина [37], рецепторы к которому присутствуют в яичниках и уровень которого в плазме крови прямо пропорционален массе жировой ткани [15]. Концентрация его поддерживается стимулирующим эффектом эстрогенов и инсулина, в том числе посредством активации липогенеза, а также ингибирующим действием андрогенов. Этот эффект доказан *in vitro* и в исследованиях у женщин с инсулинорезистентностью, получавших препараты, повышающие чувствительность к инсулину, у которых уровень ЛГ снижался соответственно уменьшению концентрации уровня инсулина [15].

Установлено, что концентрация инсулина в фолликулярной жидкости низкая. Это свидетельствует в пользу попадания его гематогенным путем, а не локальной продукции в яичниках [17]. Но, несмотря на это, *in vitro* подтверждено влияние инсулина на стероидогенез [17, 15] и на образование и рост фолликулов в яичнике, процессы овуляции, объем яичников, что говорит в пользу ростовых эффектов инсулина [15]. Данное воздействие инсулина оказывает как напрямую через свои рецепторы, так и опосредованно, связываясь с рецепторами ИФР-1 при высоких его концентрациях, либо при генетических дефектах рецептора к инсулину [17]. Возможно, это один из механизмов развития инсулиноопосредованной гиперандрогении.

В то же время на функцию яичников влияет активность ИФР-1, который продуцируется именно тканью яичника, а рецепторы к нему представлены в яичнике [17]. L. Poretsky и соавт. (1999) сообщают об ингибирующем влиянии инсулина на синтез протейна, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПС ИФР) в клетках гранулы яичников, благодаря чему усиливается активность ИФР-2 в эстрогендоминантных фолликулах [15]. При этом повышается чувствительность гранулы к ФСГ, активизирующая стероидогенез, и замедляются процессы апоптоза. В андрогендоминантном фолликуле наблюдается обратный процесс, что влечет за собой прекращение дальнейшего развития и атрезию фолликула.

Основными тенденциями в развитии нарушений репродуктивной системы при наличии ожирения у женщины становятся гиперандрогения, ановуляция и формирование более чем у 1/3 женщин СПКЯ [37], частота которого в общей популяции женщин репродуктивного возраста составляет 4–8% [2], по мнению других исследователей, достигает 13–15% [8, 31, 32]. При наличии СПКЯ избыточная масса тела отмечается у 16–80% женщин, а инсулинорезистентность обна-



руживается даже при нормальной массе тела. Однако нарушение толерантности к углеводам у женщин с СПКЯ чаще наблюдается у полных пациенток по сравнению с контролем (30 против 10%),

Ожирение сопровождается увеличением концентрации свободных фракций эстрогенов и андрогенов, повышением продукции и изменением метаболизма эстрогенов с возрастанием соотношения эстрон/эстрадиол.

а истинная инсулинорезистентность наблюдается только при высоких значениях ИМТ [17]. Нерегулярные, ановуляторные менструальные циклы приводят к бесплодию. Первичное бесплодие встречается в 2 раза чаще, чем в обычной популяции [24], достигая 63% [33]. По данным некоторых исследований, среди женщин, обращававшихся за лечением бесплодия, у 40% ИМТ превышал 25 кг/м², а у 15–17% – 30 кг/м² [37]. У женщин с ожирением, в особенности с метаболическим синдромом, бесплодие может быть обусловлено наличием скрытой тромбофилии, то есть быть обусловлено ранними преэмбрионическими потерями вследствие дефектов имплантации оплодотворенной яйцеклетки, инвазии трофобласта [26].

Другим, не менее важным патогенетическим звеном в нарушении репродуктивной функции женщин с ожирением является взаимосвязь инсулинорезистентности и гиперактивности симпатoadrenalовой системы.

Симпато-адреналовая система контролирует в организме важные метаболические и физиологические функции, из которых наиболее значимы активность эндокринной системы, регуляция артериального давления и ЧСС. Эта система участвует в патогенезе многих заболеваний внутренних

органов, в том числе в развитии синдрома инсулинорезистентности и ряда связанных с ним метаболических нарушений.

Взаимосвязь гиперактивности симпатической нервной системы и гиперинсулинемии доказана в ряде исследований [34]. Согласно гипотезе L. Landsberg (1999) активность симпатической нервной системы регулируется инсулин-контролируемым захватом глюкозы в нейронах вентромедиальных ядер гипоталамуса, что уменьшает их тормозное влияние на центры симпатической нервной системы ствола мозга. В физиологических условиях этот механизм является регуляторным, но при гиперинсулинемии, обусловленной ожирением, способствует стойкой активации САС [6].

Как известно, для организма женщины репродуктивного возраста беременность является особым этапом, который характеризуется определенными гормональными и гемодинамическими изменениями. Возрастающая потребность в энергии растущего плода оказывает влияние на углеводный и жировой метаболизм [29], активизируя пластические процессы в организме и предрасполагая к избыточному развитию жировой клетчатки. Изменения данных видов обмена определяются концентрацией и соотношением гормонов липолитического и липосинтетического действия в системе мать – плод – плацента [33]. Однако при наличии ожирения происходит изменение основных видов метаболизма, выходящее за рамки показателей физиологической беременности.

У беременных с ожирением отмечается значительная гиперхолестеринемия и увеличение концентрации β-липопротеидов, а уровень α-липопротеидов уменьшается. Динамика метаболических процессов у женщин с избыточной массой тела аналогична физиологически протекающей беременности, но с более высоким исходным уровнем атерогенных липидов. Концентрация атерогенных липидов нарастает в течение всей беременности, в то время как ХС ЛПВП к концу беременно-

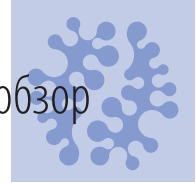
сти достоверно снижается в сравнении со здоровыми беременными, у которых лишь имеется тенденция к снижению этого показателя [29, 38].

При ожирении в I триместре наблюдается более выраженный гиперинсулинизм, вызывающий резкое падение концентрации глюкозы в крови у беременных. Но в последующем происходит истощение инсулярного аппарата, появляется тенденция к гипергликемии, что может привести к развитию гестационного сахарного диабета. В европейских исследованиях установлено, что гипергликемия матери за счет перепроизводства инсулина у плода может вызвать гиперлептинемия [14], являющуюся независимым фактором риска макросомии плода.

Изменения белкового обмена у беременных с ожирением проявляется снижением уровня общего белка и развитием гипоальбуминемии, что, по мнению Я.М. Ландау с соавт. (1969) и Э.Г. Ларского (1974), обусловлено гипоэстрогенемией. По мере прогрессирования ожирения дефицит общего белка возрастает и соответственно увеличивается частота гестозов [19]. С другой стороны, развитию гестоза у беременных с ожирением способствует изменение водного обмена, проявляющееся задержкой жидкости в организме, что связано с избыточным питанием и большим количеством углеводов в рационе.

Система гемостаза у женщин с ожирением также претерпевает ряд изменений. Отмечается тенденция к гиперкоагуляции за счет гиперагрегации тромбоцитов на фоне повышенного уровня липидов атерогенного класса [38]. Наряду с этим вследствие изменений в печени активизируется фибринолитическая система крови [19]. Подобные изменения в организме женщины при наличии ожирения могут повлечь за собой нарушение адаптационных механизмов и нейрогуморальных процессов и привести к развитию гестационной артериальной гипертензии, дислипидемии или гестационному сахарному диабету [29],

эндокринология



которые в свою очередь являются причиной ряда осложнений беременности, родов и послеродового периода [33]. Это приводит к повышению частоты врожденной патологии у детей, увеличению перинатальной заболеваемости и смертности [36].

По последним данным различных исследований, осложнения беременности у женщин с ожирением встречаются в 2 раза чаще, чем у беременных с нормальной массой тела, и составляют 42–86% случаев [19, 33, 36], а по результатам исследования Пановой – до 96% [28]. В связи с этим увеличивается процент госпитализаций таких женщин до 49,3% [33]. Экономическая стоимость ведения беременности и родов у женщин с ожирением в 5 раз выше, чем у женщин с нормальной массой тела [33].

Тяжесть акушерских осложнений, по данным многих исследований, коррелирует со степенью ожирения и наличием сопутствующих экстрагенитальных заболеваний [33]. На первом месте среди осложнений беременности у женщин с ожирением стоят гестозы, распространенность которых примерно в три раза выше, чем у женщин с нормальной массой тела, и прогрессивно увеличивается по мере возрастания массы тела [36]. Среди осложнений первой половины беременности ранний гестоз достигает 23,4%. Частота позднего гестоза составляет у женщин с избыточной массой тела 40%, при наличии ожирения – 24–78,9% [33], а по данным других исследований, достигает 95–100% [28]. У 36–85% беременных его причиной является гипертоническая болезнь [33], при которой отмечается повышенная склонность к сосудистым спазмам и тромбообразованию [33]. Этому процессу способствуют выраженная дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, ремоделирование спиральных маточных артерий, что приводит к специфическому повреждению стенки сосудов. Подобные изменения, имеющие некоторое сходство с процессами формирования атеросклеротической бляшки, на-

зываются острым атерозом [13, 29]. По данным ряда исследований, в структуре АГ у беременных доля ГБ составляет 15–25%, симптоматических АГ – 2–5% [33]. У 8% женщин диагноз ГБ впервые устанавливается только в гестационном периоде [33]. Гестационная АГ в анамнезе повышает риск развития АГ у женщин в два раза, преэклампсии – в три раза [13].

К развитию тяжелых форм гестоза (HELLP-синдром, преэклампсия, эклампсия), частота которых возрастает с увеличением степени ожирения [33], могут приводить микротромбозы сосудов печени, головного мозга, почек [26]. С повышенным риском преэклампсии и гестационной гипертензии связан не только более высокий индекс массы тела (ИМТ) в начале беременности, но и до беременности [13, 35]. Кроме того, большая прибавка гестационного веса является предиктором риска преэклампсии [13] или гестационной гипертензии [9, 13], как и наличие большей окружности талии (показатель абдоминального ожирения) между 6-й и 16-й неделями [13].

В совокупности эти данные подтверждают вклад инсулинорезистентности в патогенез преэклампсии. Одним из объяснений этой взаимосвязи является то, что в ответ на гиперинсулинемию происходит повышение симпатической активности и мышечного кровотока, а при хроническом состоянии увеличение – рост гладких мышц сосудов [12].

Транзиторное нарушение гликемии во время беременности выявляется у 43% женщин с ожирением, а при избыточной массе тела – у 13,48% [28]. Риск развития гестационного сахарного диабета при наличии избыточного веса увеличивается в 2–6,5 раз, а при ожирении еще более. Гестационный сахарный диабет встречается у 17% женщин [7], и имеется тенденция к увеличению этого показателя, в то время как популяционная частота гестационного диабета составляет 1–3%. Гестационный диабет в свою очередь увеличивает риск возникновения сахарного диабета типа 2, который, со-

гласно имеющимся данным, развивается у 35% женщин в течение 15 лет после родов [7].

В связи с развитием эндотелиопатии и микротромбозов у женщин с ожирением в сочетании с артериальной гипертензией, дислипидемией возможно нарушение процессов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации [26]. Но даже у беременных с избыточным весом без клинических проявлений заболеваний, ассоциированных с ожирением, развиваются метаболические и сосудистые нарушения, схожие с теми, что наблюдаются у женщин при преэклампсии (эндотелиальная дисфункция) [10]. Это может привести к инфаркту и отслойке плаценты на последующих сроках беременности. Таким образом, угроза прерывания беременности занимает второе место среди осложнений и, по мнению ряда исследователей, не зависит от степени ожирения. Невынашивание, по разным данным, составляет от

На первом месте среди осложнений беременности у женщин с ожирением стоят гестозы, распространенность которых примерно в три раза выше, чем у женщин с нормальной массой тела, и прогрессивно увеличивается по мере возрастания массы тела.

28% [19, 38] до 50% [33, 36]. Частота самопроизвольных выкидышей до рождения первого ребенка у женщин с ожирением, по данным Hamilton-Fairley и соавт. (1998), составляет 25–37% [36]. Однако исследования взаимосвязи между ожирением и самопроизвольными абортми показывают противоречивые результаты. Биологические механизмы, лежащие в основе этой патологии, остаются до конца неизвестными [33].

Анемия беременных наблюдается у каждой третьей тучной жен-



щины, по мнению Л.Ю. Пановой (2004) [28], и чаще при послеродовом ожирении.

Одним из наиболее тяжелых осложнений беременности является синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, что обуславливает высокий риск геморрагических осложнений в родах [33, 34]. По данным Г.Е. Чернухи, у беременных с ожирением II степени в 52,0% наблюдений и у беременных с III степенью ожирения в 76,2% наблюдений к концу беременности развивается хроническая форма синдрома внутрисосудистого свертывания [34].

Особое место среди осложнений родового акта занимают кровотечения, развитие которых многие связывают с нарушением сократительной способности матки, ее гипотоническим состоянием вследствие перерастяжения крупным плодом, наличия многоводия, слабости родовой деятельности [34, 38]. Обильные кровотечения в основном начинаются в результате отслойки нормально расположенной плаценты, ее предлежания, эмболии околоплодными водами, а также на фоне тяжелых поздних гестозов, при мертвом плоде, инфекции, выраженной анемии. Процент данного осложнения достаточно высок и колеблется от 6,5 до 31,4% [33, 34], коррелируя со степенью ожирения [38].

Внутренняя система, запускающая роды, у женщин с ожирением к концу беременности остается несовершенной, и отсутствие формирования родовой доминанты приводит к перенашиванию беременности. Данное осложнение у женщин с избыточной массой тела наблюдается в 31% [19], что в 2–3 раза чаще, чем у женщин с нормальной массой тела, и объясняется отсутствием снижения активности эндогенного прогестерона перед родами вследствие его кумуляции в жировой ткани [33].

Несвоевременное отхождение околоплодных вод у женщин с ожирением в 1,5–2 раза чаще, чем у здоровых беременных [38], и достигает 20–47% [28, 36]. Этому со-

путствуют морфологические изменения плодных оболочек и амнионит, возникающие вследствие метаболических и гормональных расстройств [19]. Слабость родовой деятельности у женщин с ожирением возникает в 1,5–3 раза чаще и составляет 10–15% [36], а по данным Л.Ю. Пановой (2004), может достигать 50%. Аномалии родовой деятельности при ожирении в 2–2,5 раза выше, чем у женщин с нормальной массой тела. Ведущим патогенетическим фактором является дефицит эстрогенов. Частота этого осложнения при III степени ожирения в два раза выше (20,8%), чем при I степени (10,3%), и в 1,5 раза выше, чем при II (13,9%) [36].

Частота кесарева сечения у женщин с ожирением, по данным различных исследований, составляет от 4,3–13,3% [38] до 42% [28], тогда как обычно она не превышает 3,0%. Это обусловлено несоответствием головки плода размерам таза матери, слабостью родовой деятельности, гестозами, внутриутробной гипоксией плода, а также частым сочетанием с экстрагенитальными заболеваниями. Оперативное родоразрешение сопровождается большей частотой осложнений, таких как массивная кровопотеря, инфицирование операционной раны, эндометрит [14].

Частота ручных вхождений в полость матки при ожирении значительно выше, чем в норме. Родовой травматизм у рожениц с ожирением встречается в 21,6–54,0% случаев и имеет зависимость от степени ожирения [38].

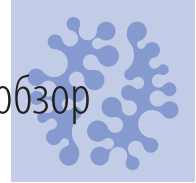
Течение послеродового периода у женщин с избыточной массой тела может быть отягощено инфекционными (инфекция матки, раневая инфекция) и тромботическими осложнениями. В их числе гнойно-септические заболевания, встречающиеся в 2–3 раза чаще, чем у женщин с нормальной массой [38], независимо от времени, прошедшего после отхождения вод, что связано с изменениями в организме вследствие ожирения (нарушения функции внешнего дыхания, гемокоагуляции, сдвиги в белковом обмене,

низкая иммунологическая реактивность) [19].

Наряду с кровотечениями в родах и послеродовом периоде данные осложнения являются основной причиной материнской смертности [36].

В связи со снижением иммунологической и неспецифической резистентности отмечается высокая частота экстрагенитальных (в частности инфекций мочевыведительных путей) и гинекологических инфекционно-воспалительных заболеваний во время беременности, коррелирующая со степенью ожирения [22]. Среди экстрагенитальной патологии у женщин с избыточной массой тела присутствуют такие заболевания, как хронический пиелонефрит, урогенитальный и кожный дисбактериоз [33], острые респираторные заболевания. Это существенно повышает риск перинатального инфицирования и развития послеродовых инфекций у матери и ребенка [22].

У беременных с избыточной массой тела имеется тенденция к тромбозам (в 2–4 раза выше, чем в обычной популяции), что обуславливает высокий риск тромбозов и эмболий в течение беременности, родов и послеродового периода. А среди причин материнской смертности при наличии ожирения на 1-м месте стоит тромбоэмболия легочной артерии, на 2-м – акушерские кровотечения [26, 38]. Вышеописанные нарушения в системе гемостаза у беременных с ожирением приводят к компенсаторному увеличению отдела маточно-плацентарного бассейна в ответ на снижение скорости кровотока, что при II степени ожирения создает условия для нормального развития плода, имеющего при рождении больший вес и достаточно высокую оценку по шкале Апгар. При III степени ожирения еще большее увеличение емкости маточно-плацентарного бассейна и замедление скорости кровотока приводит к снижению гормональной активности плацентарного комплекса [19, 38], формированию патологии плаценты [33, 34] и развитию фетоплацентарной не-



достаточности. Следствием данного осложнения является внутриутробная гипоксия и задержка развития плода [20]. К смерти плода от гипоксии может привести быстрый его рост из-за гипергликемии [10]. Развитие макросомии плода (масса тела более 4000 г) также может быть обусловлено избыточной прибавкой веса во время беременности [14] и встречается в 20,5–44% случаев [36], чаще при II степени ожирения [19, 20]. Но у женщин с ожирением вес плода в случае необъяснимой внутриутробной гибели, как правило, ниже среднего [10]. Задержка развития плода более вероятна при III степени ожирения и у повторнородящих женщин, что объясняется прогрессирующей плацентарной недостаточностью [19, 38]. Однако интранатальная смертность плода с большой массой тела в четыре раза, а перинатальная в два раза выше, чем со средней массой [20]. Таким образом, беременных с ожирением необходимо рассматривать как группу риска по мертворождению и развитию макросомии.

При ожирении матери отмечается увеличение частоты пороков развития плода, родовых травм [34], включая дистоцию плечиков и перелом ключицы, кефалогематомы, повреждения шейного отдела позвоночника, особенно при макросомии [20, 36], а также, по данным исследования National Birth Defects Prevention Study (1997–2003), недоразвитие конечностей и spina bifida, диафрагмальные и пупочные грыжи. У женщин с ожирением развитие пороков нервной системы у плода связано с нарушенным обменом фолиевой кислоты, играющей ключевую роль в формировании нервной системы.

Перинатальная смертность при ожирении у матери колеблется от 20,7 до 80,5% и имеет зависимость от степени ожирения (при III степени она варьирует от 67 до 95,0%). На 1-м месте в ее структуре стоят родовая травма новорожденных и асфиксия [38], частота которой составляет от 10,1 до 34,2%. Установлена зависи-

мость частоты асфиксий детей при рождении от степени ожирения [38].

Выявлено, что у новорожденных от женщин с ожирением повышены концентрации ОХС, ТГ, ЛПНП и индекс атерогенности с одновременным снижением холестерина ЛПВП, что находится в прямой зависимости от степени ожирения [33, 41] и чаще наблюдается у детей с большой массой тела [20]. У таких детей прибавка в весе происходит медленнее, позже прорезываются зубы и развиваются двигательные навыки [20].

Одной из клинических особенностей неонатального периода новорожденных, родившихся у матерей с ожирением, является увеличение периода постнатальной адаптации [41], развитие аминокислотного дисбаланса, что сопровождается нарушением синтеза белка и метаболизма углеводов в организме новорожденного. У 78,1% отмечается катаболическая направленность обменных процессов с более выраженной физиологической убылью массы тела и медленным ее восстановлением [19, 40]. Помимо этого отмечаются отклонения показателей гемограммы первых суток жизни новорожденных от матерей с ожирением, что связано с особенностями обмена глицина, участвующего в синтезе гема [40], и приводит к кардиореспираторной дезадаптации в первые минуты жизни, выраженному желтушному синдрому. Такие дети составляют группу риска по развитию анемии в последующем [40]. Кроме этого, у новорожденных детей при наличии ожирения у матери в ранний неонатальный период имеются проявления транзиторной неврологической дисфункции [38, 40, 41], встречающиеся в 32,1% случаев [41] и более выраженные при III степени ожирения у матери [38]. Этот синдром дезадаптации проявляется диэнцефальными расстройствами, повышением мышечного тонуса, крупноразмашистым тремором конечностей, атетоидными движениями [41].

По данным некоторых исследований, у 15,4% детей, имевших из-

быточный вес при рождении, в первые 5 лет жизни наблюдаются функциональные расстройства и органические поражения центральной нервной системы [20].

У новорожденных с избыточным весом чаще имеет место транзиторная лихорадка, токсическая эритема, в два раза выше инфекционная заболеваемость в сравнении с новорожденными со средней массой тела [19, 20], а на первом году жизни чаще регистрируются заболевания органов дыхания [20].

Новорожденные от матерей с ожирением чаще нуждаются в госпитализации в отделение интенсивной терапии. Эти дети находятся в группе риска по ожирению в детском и подростковом возрасте.

Таким образом, для женщин с ожирением характерна высокая распространенность различных осложнений беременности, родов и послеродового периода, коррелирующих с массой тела и обу-

Для женщин с ожирением характерна высокая распространенность различных осложнений беременности, родов и послеродового периода, коррелирующих с массой тела и обусловленных наличием дислипидемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности.

словленных наличием дислипидемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Однако до настоящего момента многие овариальные эффекты инсулина не имеют однозначного объяснения. Так, нет полного понимания действия инсулина на ферменты стероидогенеза в яичниках, нет ясности в механизмах взаимодействия инсулина с гонадотропинами на уровне гипоталамуса. Внести ясность могут дальнейшие исследования. Тем не менее имеющиеся сегодня данные несут в себе не только теоретическую ценность, но и могут быть использованы в практической медицине. Ⓢ



Кафедра
факультетской
терапии лечебного
факультета МГМСУ
Кафедра акушерства
и гинекологии
лечебного
факультета МГМСУ

Нарушение углеводного обмена у беременных с инсулинорезистентностью

Академик РАМН, д.м.н., проф. Е.И. Соколов, д.м.н., проф. И.Б. Манухин,
к.м.н. А.А. Мочалов, к.м.н. О.Б. Невзоров

При беременности повышение концентрации глюкокортикоидов, эстрогенов и прогестерона приводит к изменению обмена глюкозы и увеличению потребности в инсулине. К этому же приводят увеличение продукции плацентарного лактогена и сопутствующий беременности стресс. На потребность в инсулине может также влиять инсулиназа, вырабатываемая плацентой. Регуляция углеводного обмена в системе «организм матери – плацента – плод» в настоящее время изучена недостаточно [1, 12].

Известно, что одновременно с ростом плода потребление глюкозы тканями материнского организма снижается, т.к. характерный во время беременности активный переход аминокислот от матери к плоду приводит к тому, что в печени матери возникает недостаток субстратов (особенно аланина), необходимых для гликогенолиза, что обеспечивает повышенный трансплацентарный перенос глюкозы [2, 13].

В этот период для восполнения метаболических потребностей в материнском организме используются другие источники энергии, в частности происходит ускоренное расщепление жиров [3, 14].

В настоящей работе использовали критерии метаболического синдрома, предложенные ВОЗ в 1998 г. 1. Инсулинорезистентность, наличие которой основывается на вы-

явлении хотя бы одного из перечисленных признаков:

- сахарный диабет типа 2;
 - повышение уровня глюкозы крови натощак;
 - нарушение толерантности к глюкозе;
 - нарушение транспорта глюкозы в ткани при проведении эугликемического гиперинсулинового клэмп-теста у лиц с уровнем глюкозы в крови натощак менее 110 мг/дл или менее 6,1 ммоль/л.
2. Наличие не менее двух признаков из перечисленных ниже:
- артериальное давление (АД) от 140/90 мм рт. ст. и выше или прием антигипертензивных препаратов;
 - гипертриглицеридемия (от 150 мг/дл и выше или от 1,7 ммоль/л и выше);
 - снижение уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой

плотности – ЛПВП (ниже 35 мг/дл или ниже 0,9 ммоль/л у мужчин и ниже 39 мг/дл или ниже 1,0 ммоль/л у женщин);

- индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² или соотношение окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) более 0,9 у мужчин и более 0,85 у женщин;
- экскреция альбумина с мочой выше 20 мкг/мин или отношение альбумина к креатинину более 30.

При метаболическом синдроме повышается уровень свободных жирных кислот и триглицеридов в крови. Эти механизмы являются основными факторами, обеспечивающими развитие эмбриона на ранних стадиях беременности. Таким образом, на ранней стадии гестации в организме матери создаются предпосылки для развития гипогликемии натощак со снижением уровня инсулина в крови, уменьшением содержания аминокислот и ускоренным распадом жиров с наклоном к кетоацидозу [5, 16].

Во второй половине беременности метаболические потребности плода при быстрых темпах его роста еще больше способствуют изменению обмена веществ у матери, при этом изменение толерантности к глюкозе вызывается, в основном, плацентарным лактогеном (соматоматропином) [6, 17]. Этот гормон, синтезируемый клетка-

эндокринология



ми синцитиотрофобласта, состоит из 151 аминокислоты и очень близок по структуре к гормону роста. Основная его биологическая роль заключается в активации процесса липолиза. Образующиеся в избытке свободные жирные кислоты плохо проходят через плацентарные мембраны и используются в основном материнским организмом в качестве источника энергии. В результате в крови матери повышается содержание свободных жирных кислот, что в свою очередь нарушает инсулинзависимое потребление глюкозы клетками. Поэтому у беременных уровень глюкозы в крови после приема пищи выше, чем у небеременных [7, 18].

Цель исследования

Определение роли гиперинсулинемии и гиперинсулинорезистентности в возникновении акушерских осложнений у беременных.

Материал и методы исследования

Нами была обследована 41 беременная с метаболическим синдромом (основная группа) и 20 женщин с физиологической беременностью (группа контроля). Обследование всех беременных проводилось по единой схеме, с помощью разработанной нами анкеты, учитывающей соматический и акушерско-гинекологический статус. Особое внимание было уделено выявлению перенесенных заболеваний сердечно-сосудистой системы (нарушения ритма), по-

чек (пиелонефрит, хронический цистит), заболеваний щитовидной железы, а также течения и наличия осложнений предыдущих и настоящей беременностей.

Возрастные границы беременных основной группы определены 27 и 41 годом (средний возраст 32,45 года). Две трети беременных были в возрасте после 30 лет.

Контрольная группа была представлена 20 практически здоровыми беременными, не страдающими соматическими заболеваниями, беременность которых протекала без симптомов гестоза. Контрольная группа по возрасту была сопоставимой с основной группой.

В основной группе преобладали повторнородящие (68,137%), соотношение которых с первородящими (31,863%) составило 2:1.

Анализы проводились у всех беременных (основная и контрольная группа) на сроке 29-30 недель, 3 и 6 месяцев после родов. С целью изучения роли инсулинорезистентности и гиперинсулинемии нами были проведены: пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ), также исследовались С-пептид и эндогенный инсулин натощак и после глюкозной нагрузки.

Для проведения глюкозного теста за 3 дня до исследования пациенткам назначалась диета, содержащая не более 150 г углеводов в сутки. Анализ проводился в сыворотке венозной крови, пробы брались натощак и через 120 мин. после приема 75 г сухой глюкозы. Ре-

зультаты выражались в ммоль/л. Эндогенный инсулин и С-пептид также исследовались в сыворотке крови натощак через 2 часа после глюкозного теста. После забора крови образцы центрифугировались при комнатной температуре 10 мин. при 3000 оборотах в минуту. Сыворотка замораживалась и хранилась при температуре -700° С. Исследование проводилось радио-иммунологическим анализом на γ -счетчике «Wizard». Результат выражался в мкЕД/мл и в нг/мл соответственно.

Результаты исследования и обсуждение

Из таблицы 1 можно отметить, что у пациенток основной группы отмечается висцеральное ожирение и средний показатель веса составляет 86,08 кг, а у беременных контрольной группы 67,95 кг.

Очень важно повышение артериального давления у беременных основной группы: 141 мм рт. ст. до беременности и 156 мм рт. ст. во время беременности.

Важным показателем метаболического синдрома является уровень инсулина и глюкозы.

Из приведенных таблиц № 1-2-3 можно отметить, что у беременных женщин контрольной группы отмечается физиологическая реакция на прием глюкозы: глюкоза натощак – 4,07 ммоль/л, после приема глюкозы через 2 часа – 4,08 ммоль/л. Уровень инсулина натощак – 9,97 мкЕД/мл и через 2 часа – 8,70 мкЕД/мл.

Таблица № 1. Данные беременных основной и контрольной групп

Группы	Вес/+ прибавка в беременность, кг	Глюкоза крови натощак и после ПТТГ с 75 г глюкозы (во время беременности), ммоль/л		Эндогенный инсулин (во время беременности), мкЕД/мл		АД (без терапии), мм рт. ст.	
		натощак	через 2 часа	натощак	через 2 часа	до беременности	во время беременности
Основная	86,08 ± 14,6/8,01 ± 0,3	4,22 ± 0,9	6,27 ± 1,3**	10,4 ± 0,74	69,4 ± 7,37*	141 ± 3,8/90 ± 7,01	156 ± 8,73/99 ± 4,46**
Контроль	67,95 ± 12,7/9,1 ± 1,12	4,07 ± 1,14	4,08 ± 0,53	9,97 ± 1,4	8,7 ± 1,26	116 ± 4,33/77 ± 4,33	113 ± 3,9/73 ± 4,1

* изменение показателя является достоверным $p < 0,001$

** изменение показателя является достоверным $p < 0,05$

Таблица № 2. Данные перорального теста на толерантность к глюкозе натощак и через 2 часа в контрольной группе беременных, n = 20

Глюкоза крови, ммоль/л		Эндогенный инсулин, мкЕД/мл		С-пептид, нг/мл	
натощак	через 2 часа	натощак	через 2 часа	натощак	через 2 часа
4,07 ± 0,38	4,08 ± 0,18*	9,97 ± 1,16	8,70 ± 0,42**	2,90 ± 0,26	2,84 ± 0,20***

* изменение показателя является недостоверным

** изменение показателя является достоверным p < 0,01

*** изменение показателя является достоверным p < 0,05

Результаты вычисления:

- Глюкоза крови → = НОРМРАСП (20; 4,07; 1,15; ИСТИНА) = 1.
- Эндогенный инсулин → = НОРМРАСП (20; 4,07; 3,49; ИСТИНА) = 1.
- С-пептид → = НОРМРАСП (20; 2,90; 0,79; ИСТИНА) = 1.

Таблица № 3. Данные перорального теста на толерантность к глюкозе натощак и через 2 часа в группе беременных с метаболическим синдромом, n = 41

Глюкоза крови, ммоль/л		Эндогенный инсулин, мкЕД/мл		С-пептид, нг/мл	
натощак	через 2 часа	натощак	через 2 часа	натощак	через 2 часа
4,22 ± 0,2	6,27 ± 0,3 *	10,43 ± 0,8	69,49 ± 9,8 **	2,95 ± 0,2	11,94 ± 1,3***

* изменение показателя является достоверным p < 0,01

** изменение показателя является достоверным p < 0,01

*** изменение показателя является достоверным p < 0,01

Результаты вычисления:

- Глюкоза крови → = НОРМРАСП (41; 4,22; 0,70; ИСТИНА) = 1.
- Эндогенный инсулин → = НОРМРАСП (41; 10,43; 3,36; ИСТИНА) = 1.
- С-пептид → = НОРМРАСП (41; 2,95; 0,93; ИСТИНА) = 1.

Совершенно иная реакция у пациенток основной группы: глюкоза натощак – 4,22 ммоль/л и через 2 часа – 6,27 ммоль/л. Уровень инсулина натощак – 10,43 мкЕД/мл, а через 2 часа – 69,49 мкЕД/мл.

Оценка распределения вариантов выборки основной группы на соответствие требованиям нормальности выполнена с помощью оператора «НОРМРАСП» Excel 2007 по данным описательной статистики натощак.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.0.

Эти показатели свидетельствуют прежде всего о наличии инсулинорезистентности в клинике метаболического синдрома как результата дисфункции β-клеток поджелудочной железы.

Дисфункция β-клеток развивается как результат совместно-

го воздействия нескольких факторов: глюкозотоксичности, нарушения секреции инсулина, в частности ее первой фазы, нарушения глицерофосфатного шунта как следствия снижения уровня митохондриальной глицерофосфат-дегидрогеназы, нарушения пульсирующей секреции инсулина, уменьшения массы β-клеток [9, 19].

Известно [10, 20], что у здоровых беременных (пациенты контрольной группы) после приема пищи глюкоза быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и стимулирует секрецию инсулина, под влиянием которого происходит поглощение глюкозы периферическими тканями (мышцами). Мышцы поглощают до 50% всей глюкозы с последующим ее окислением. Около 35% глюкозы откладывается в виде гликогена и 15% откладывается в виде лактата, аланина, пирувата.

Секреция инсулина в ответ на поступление углеводов в желудочно-кишечный тракт модулируется гормонами-инкретинами: секретин, холецистокинин. Эти гормоны потенцируют глюкозостимулированную секрецию инсулина. На ранних сроках беременности повышение уровня свободных жирных кислот и триглицеридов в крови наряду с глюкозой являются основными факторами, обеспечивающими эмбрион необходимой энергией. Таким образом, на раннем этапе гестации в организме матери создаются предпосылки для развития гипогликемии натощак со снижением уровня инсулина в крови, уменьшением содержания аминокислот и ускоренным распадом жиров с склонностью к кетоацидозу [11, 21].

Во второй половине беременности метаболические потребности плода при быстрых темпах его роста еще более способствуют выраженности изменений обмена веществ у матери. На поздних сроках беременности изменение толерантности к глюкозе вызывается, в основном, плацентарным гормоном – плацентарным лактогеном (ПЛ) (соматомаммотропином). Плацентарный лактоген, несмотря на свое назва-



Глюкометр Оптиум Эксид, который также измеряет уровень кетонов в крови ОДИН ГЛЮКОМЕТР – ДВЕ ФУНКЦИИ!



- 2 в 1 – измеряет уровень глюкозы и кетонов в крови
- Крошечная капля крови (0,6 мкл) и быстрый результат (5 секунд)
- Начало анализа только при достаточном количестве крови
- Индивидуальная упаковка для каждой тест-полоски для полной сохранности
- Минимальное влияние на результат распространённых лекарств, включая парацетамол, витамин С, мальтозу и галактозу*



Optium
Xceed

* Данные компании Abbott Diabetes Care

Optium Xceed – зарегистрированная торговая марка группы компаний Abbott в различных сферах полномочий.

Бесплатный телефон: 8 800 100 88 07
www.xceed.ru

 **Abbott**
A Promise for Life

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ние – соматомаммотропин, имеет очень низкую соматотропную активность. Основная его биологическая роль заключается в активации процесса липолиза. Образующиеся в избытке свободные жирные кислоты плохо проходят через плацентарные мембраны и используются в основном материнским организмом в качестве источника энергии. В результате в крови матери повышается содержание свободных жирных кислот, что в свою очередь нарушает инсулинозависимое потребление глюкозы клетками. Поэтому у беременных уровень глюкозы в крови после приема пищи выше, чем у небеременных. Возникающая гипергликемия стимулирует секрецию инсулина поджелудочной железой беременной, что приводит к возникновению физиологической гиперинсулинемии. Вырабатываемые плацентой эстрогены, прогестерон, пролактин во второй половине беременности обуславливают физиологическую инсулинорезистентность, снижая чувствительность клеток материнского организма к инсулину и усиливая его распад, что также способствует гиперинсулинемии [12, 22].

Однако, по данным нашего исследования, можно заключить, что при физиологически протекающей беременности не отмечается существенного изменения в углеводном и жировом обмене. При патологической прибавке в весе относительная гиперинсулинемия увеличивается, что приводит к повышению артериального давления, т.е. присоединению гестоза, и это неблагоприятно сказывается на течении беременности, родов и послеродового периода. Поэтому беременных с метаболическим синдромом следует относить в группу риска по возникновению гестоза, что диктует необходимость проведения профилактических мероприятий. Прежде всего, беременным необходимо рациональное питание, дробность приема пищи малыми объемами, ограничение приема жидкости, соли, приема жиров, быстроусвояемых углеводов. Рекомендуются также уме-

ренные физические нагрузки, что способствует снижению массы тела, повышению чувствительности периферических тканей (в частности, мышечной) к инсулину. Показано так же назначение Верошпирона во втором триместре беременности небольшими дозами (75 мг/сут.) в течение месяца. Перечисленные выше мероприятия приводят к уменьшению чувствительности к инсулину, уменьшению системной гиперинсулинемии, улучшению показателей углеводного и липидного обмена, снижению артериального давления, что является действенной профилактикой гестоза.

С нашей точки зрения висцеральное ожирение является важнейшим компонентом этой дисфункции. У двух наших пациенток вес достигал 130 кг. При висцеральном ожирении скорость липолиза значительно выше, чем в подкожной клетчатке и свободные жирные кислоты по системе воротной вены непосредственно поступают в печень. Кроме того, повышенный уровень липидов индуцирует инсулинорезистентность [26, 27]. Подтверждением значимости дисфункции β -клеток является также реакция C-пептида.

В период беременности уровень C-пептида у лиц контрольной группы был в пределах нормы – 2,94 мкЕД/мл. В ответ на прием глюкозы повышения практически не было – 2,84 ммоль/л. Все эти показатели иллюстрируют реакцию здорового человека. У пациентов основной группы реакция иная: натощак уровень C-пептида составлял 3,1 мкЕД/мл, а после приема глюкозы 11,7 ммоль/л.

Заключение

Таким образом, причинами инсулинорезистентности у беременных с метаболическим синдромом являются:

1. изменение секреции β -клеток (изменение молекулы инсулина, нарушение превращения проинсулина в инсулин);
2. циркуляция антагонистов инсулина (повышение содержания гормонов антагонистов, наличие антител к инсулину, нали-

чие антител к инсулиновым рецепторам);

3. дефект тканей-мишеней (дефект инсулиновых рецепторов, пострецепторный дефект).

Очень важна чувствительность к инсулину и развитие инсулинорезистентности. Из литературы известно, что в первый раз чувствительность к инсулину снижается у женщин при наступлении первой менструации. Более глубокое снижение чувствительности к инсулину наблюдается к концу беременности. Это так называемая физиологическая инсулинорезистентность не сопровождается повышением общей симпатической активности, что подтверждается уровнями норадреналина в плазме. При патологической прибавке в весе еще больше усугубляется снижение чувствительности к инсулину, что, как правило, приводит у присоединению гестоза.

Выводы

4. В период беременности в организме увеличиваются энергетические потребности и регуляция углеводного метаболизма инсулином нарушается.
5. У беременных с метаболическим синдромом возникает картина инсулинорезистентности с высоким уровнем инсулина и C-пептида.
6. Важную роль в развитии инсулинорезистентности при беременности играет висцеральное ожирение.
7. Беременные с метаболическим синдромом составляют группу риска по возникновению гестоза.

Практические рекомендации

1. Перед планированием беременности у больных с метаболическим синдромом необходима коррекция метаболических нарушений, направленная на редуцирование массы тела и повышение чувствительности периферических тканей к инсулину (рациональное питание с ограничением приема углеводов, жиров).
2. В женской консультации у беременных с метаболическим синдромом необходимо проводить профилактику гестоза.☺

Научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в эндокринологии: современная стратегия и тактика ведения пациента»

4 февраля 2011 г.

В ПРОГРАММЕ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Сахарный диабет второго типа у подростков
- Суточное мониторирование глюкозы крови
- Роль фармакотерапии в коррекции избыточного веса
- Синдром диабетической стопы
- Гиперпаратиреоз: современные возможности диагностики и лечения
- Синдром Иценко-Кушинга: современные подходы к диагностике и лечению
- Синдром минералокортицизма: современное состояние проблемы
- Узловой зоб, дифференциальный диагноз, подходы к лечению
- Щитовидная железа и репродукция
- Задержка полового и физического развития: проблемы диагностики и лечения
- Эндокринные аспекты нарушения репродуктивной функции у мужчин

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

г. Санкт-Петербург, «Сокок Отель Олимпия Гарден» (Батайский пер., д.3А, м.«Технологический институт»).

Условия участия: участие врачей бесплатное.

По вопросам участия и спонсорской поддержки обращаться в компанию «Медфорум»: т. +7(495)234-07-34; e-mail: moskonf@webmed.ru.

В рамках конференции проводится выставочная экспозиция «Медэкспо». Организатор выставочной экспозиции – ГК «МЕДФОРУМ».

Информационные партнеры:

«Эффективная фармакотерапия в эндокринологии»
«Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии»
«Эффективная фармакотерапия в педиатрии»

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

«Высокие технологии в медицине»

Hi+Med
Высокие технологии в медицине

«Вестник семейной медицины»

ВЕСТНИК СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

ПРИГЛАСИТЕЛЬНЫЙ БИЛЕТ
на научно-практическую конференцию
«Рациональная фармакотерапия в эндокринологии – современная стратегия и тактика ведения пациента»

МЕДФОРУМ
Группа компаний

Организаторы конференции:

Профессиональная медицинская организация врачей-эндокринологов Санкт-Петербурга
Группа компаний «Медфорум»

4 февраля 2011 года, Санкт-Петербург

Место проведения: «Сокок Отель Олимпия Гарден», зал «Южная Америка»
Батайский пер., д. 3А (м. «Технологический институт»)

ИНФОРМАЦИОННЫЕ СПОНСОРЫ:

ФАРМАКОТЕРАПИЯ
журнал «Эффективная фармакотерапия. Эндокринология»
журнал «Вестник семейной медицины»

ВЕСТНИК СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

Hi+Med
Высокие технологии в медицине

Начало регистрации в 9:00
Начало конференции в 10:00

Проводится выставочная экспозиция «МЕДЭКСПО»



ФГУ ЭНЦ,
Москва

Результаты наблюдательной программы LAURUS по применению инсулина Лантус® в повседневной клинической практике в Российской Федерации

К.м.н. И.Р. Ярек-Мартынова, д.м.н. М.Ш. Шамхалова,
д.м.н., проф. М.В. Шестакова

В последнем десятилетии отмечается тенденция к увеличению числа больных сахарным диабетом, в основном типа 2 (СД 2). В 1994 году количество больных СД составляло 110 млн, в 2000 году – 171 млн (2,8% общей популяции) [1, 2, 3]. По данным Международной диабетической федерации (IDF), в 2010 году во всем мире насчитывается 285 млн больных СД, а по прогнозам, менее чем через 20 лет это число возрастет до 439 млн [4]. В России, по данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, на 1 января 2009 года СД выявлен более чем у 3 млн человек, из них 2,7 млн страдают СД 2 [5]. В то же время данные эпидемиологических исследований показывают, что истинная численность больных СД превышает официально зарегистрированную в несколько раз.

НbA1c, а также их безопасности, специфическим побочным эффектам, переносимости, удобстве в применении».

В документе также подчеркивается особая роль инсулина в лечении СД 2, что обосновано следующим: инсулин является самым мощным сахароснижающим препаратом; своевременное начало инсулинотерапии обеспечивает оптимальный контроль гликемии, улучшая тем самым прогноз СД 2, замедляя развитие в организме необратимых изменений. Доказано влияние интенсивной инсулинотерапии на предупреждение развития микро- и макрососудистых осложнений при диабете. По мере прогрессирования диабета заболеванием все труднее управлять, в этом плане инсулин дает дополнительные преимущества, поскольку его действие не зависит от остаточной секреторной активности β -клеток.

Эксперты ADA и EASD рекомендуют инсулинотерапию в качестве второго эффективного шага в лечении СД 2 в том случае, если предшествующая терапия в виде изменения образа жизни и приема пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) не привела к достижению целевого уровня НbA1c. Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным са-

Тактика лечения СД 2 предполагает более раннее и агрессивное начало медикаментозной терапии для достижения адекватного гликемического контроля. В настоящее время специалисты выделяют 9 групп таблетированных и инъекционных препаратов, применяемых в терапии СД 2. В совместном консенсусе Американской Диабетологической Ассоциации (ADA) и Европейской Ассоциации по изучению диабета (EASD) [6], а также в недавно опубликованном Консенсусе Американской Ассоциации Клинических Эндокрино-

логов (AACE) и Американской Коллегии Эндокринологов (ACE) [7] оговаривается сравнение различных препаратов в виде следующего заявления: «В настоящее время недостаточно данных, чтобы поддержать рекомендации по какому-то конкретному классу сахароснижающих препаратов или их комбинации в отношении влияния на предупреждение осложнений. Поэтому выбор и сравнение сахароснижающих агентов, так же, как и их сочетания, должен быть основан на их способности нормализовать и поддерживать уровень



харным диабетом» (2009) Российской Ассоциации Эндокринологов этот показатель составляет < 7% [8].

Согласно рекомендациям IDF (2005) [9] и стандартам специализированной помощи больным с сахарным диабетом Российской Ассоциации Эндокринологов (2009) в качестве начала инсулинотерапии могут использоваться базальные или двухфазные инсулины. Учитывая более безопасный и физиологичный профиль фармакодинамики, предпочтение отдается современным аналогам инсулина.

Инсулин гларгин (Лантус®) – первый аналог инсулина длительного действия [10], который используется в России с 2003 года. В большинстве клинических исследований, в которых оценивалась эффективность и безопасность инсулина гларгин, проводилось его сравнение с НПХ-инсулином, наиболее широко применяемым для заместительной базальной терапии [11, 12, 13, 14, 15, 16].

С января 2008 г. по июль 2009 г. проводилась наблюдательная программа LAURUS (Lantus Utilisation in Russia) по применению инсулина Лантус® у пациентов с СД 2 в повседневной клинической практике в Российской Федерации.

Основной целью являлась оценка и сравнение эффективности и безопасности инсулина гларгин и инсулина НПХ по изменениям следующих параметров: HbA1c; уровень глюкозы крови натощак; средняя доза инсулина во время проведения программы; количество документированных явлений симптоматической гипогликемии (тяжелых и умеренных) на пациента в месяц; количество ночных симптоматических гипогликемий.

Материалы и методы

Дизайн. Многоцентровая, открытая, ретроспективная программа для оценки пациентов, переведенных с инсулина НПХ на инсулин гларгин (активная группа), в сравнении с контрольной группой (пациенты, продолжающие терапию инсулином НПХ) (рис.1).

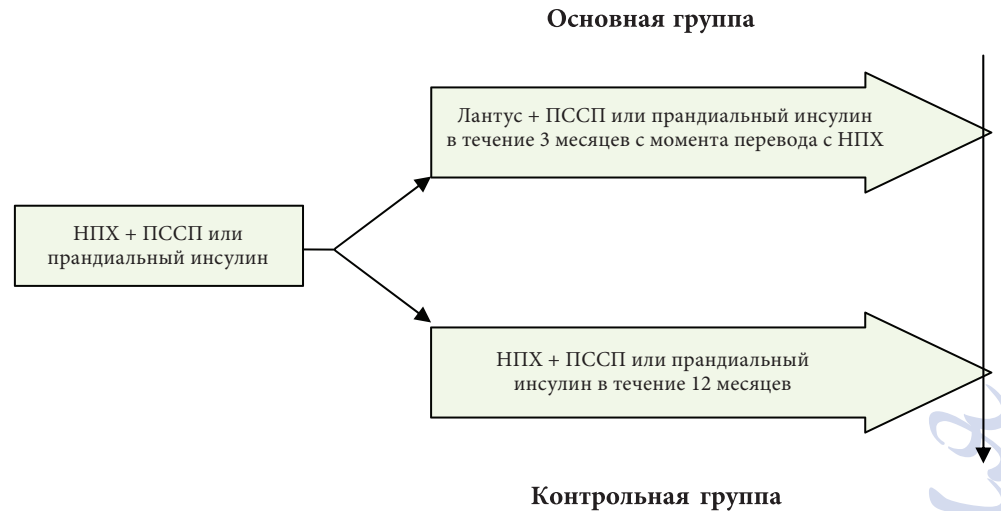


Рис. 1. Схема проведения программы LAURUS

В программу было включено 10 000 пациентов с СД 2 в возрасте старше 18 лет. Данные 6004 пациентов были доступны для анализа эффективности и безопасности.

Основную группу составили пациенты с СД 2 (5329 человек), которые были переведены лечащим врачом с инсулина НПХ на Лантус® за 3 месяца до включения

в программу, при условии стабильной терапии ПССП и прандиальными инсулинами.

Контрольная группа состояла из 675 пациентов, получающих терапию инсулином НПХ в последние 12 месяцев без изменений в приеме ПССП в течение 6 месяцев до включения. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в программу (M ± SD, %)

Показатель	Основная группа «Лантус», n = 5329	Контрольная группа «НПХ», n = 675
Мужчины, n (%)	1606 (30,1)	201 (29,8)
Женщины, n (%)	3613 (67,8)	460 (68,1)
Нет данных касательно пола, n (%)	110 (2,1)	14 (2,1)
Возраст, лет	58,6 ± 8,7	60,5 ± 9,5
Длительность СД 2, лет	9,8 ± 5,0	11,0 ± 5,6
ИМТ, кг/м ²	29,7 ± 4,5	29,6 ± 4,7
Доза базального инсулина, МЕ	28,1 ± 11,7	29,9 ± 10,7
Терапия бигуанидами, n (%)	1388 (26,0)	141 (20,9)
Терапия препаратами сульфонилмочевины, n (%)	1768 (33,2)	185 (27,4)
Терапия прандиальными инсулинами, n (%)	798 (15,0)	187 (27,7)
HbA1c, %	8,9 ± 1,5	8,9 ± 1,6
Гликемия натощак, ммоль/л	9,5 ± 2,4	9,4 ± 2,3

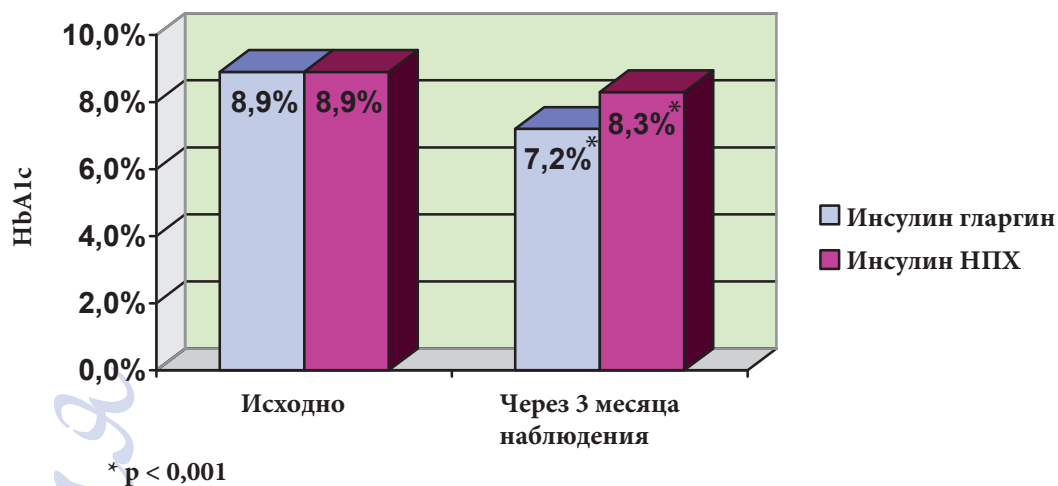


Рис. 2. Изменение уровня HbA1c у пациентов с СД 2

Критерии исключения:

- пациенты, получающие другие, отличные от инсулина гларгин и НПХ, инсулины среднего и длительного действия;
- для пациентов основной группы: изменения в антидиабетической терапии (ПССП или прандиальные инсулины);
- для контрольной группы: любые изменения в антидиабетической терапии в течение 6 месяцев до включения;
- СД 2, леченный смешанными инсулинами;
- гестационный диабет;
- беременные и кормящие женщины;
- стационарное лечение;

- любые клинически значимые органические или системные заболевания, делающие невозможным интерпретацию и оценку результатов.

Статистический анализ

Все статистические тесты были запланированы как двусторонние с уровнем статистической значимости $\alpha = 0,05$.

Для непрерывных данных сравнение групп терапии на исходном уровне выполнялось с использованием дисперсионной модели (ANOVA), либо непараметрических методов (в случае ненормального распределения данных). Сравнение дискретных данных выполнялось с ис-

пользованием Хи-квадрат или других применимых статистических методов. Сравнение изменения HbA1c между группами терапии произведено с использованием дисперсионной модели (ANOVA).

Дискретные величины, представляющие собой значения «норма» или «выше нормы» описаны по визитам и группам терапии. Внутригрупповые изменения тестировались с использованием теста Мак-Немара. Межгрупповые сравнения тестировались с использованием статистик Мантеля-Хенцеля.

Зависимость качественных переменных оценивалась с использованием тестов Хи-квадрат, точного критерия Фишера или различных статистик Кохран-Мантель-Хенцеля.

Результаты

Анализ эффективности

Исходно уровень HbA1c статистически не различался между группами и составлял в группе, переведенной на терапию инсулином гларгин – $8,9 \pm 1,5\%$, в группе, продолжавшей терапию НПХ-инсулином, – $8,9 \pm 1,6\%$ ($p = 0,275$). После 3 месяцев терапии изменение параметра в группе «Лантус®» составило – $1,7 \pm 1,4\%$, а в группе «НПХ – $0,6 \pm 1,2\%$; изменения как внутри группы, так и между группами были значимыми ($p < 0,001$) (рис. 2).

Важной характеристикой сравниваемых препаратов являлась их способность снижать уровень HbA1c до целевых значений. До начала лечения 4972 (93,3%) пациента группы «Лантус®» и 635 (94,1%) пациентов группы «НПХ» имели HbA1c > 7%. После 3 месяцев плановой терапии в группе, получавшей инсулин гларгин, доля пациентов с уровнем HbA1c < 7% составила 41,9% (2235 человек), в группе, продолжавшей терапию НПХ-инсулином, 12,4% (84 человека). Изменения были статистически значимыми ($p < 0,001$) (рис. 3).

Уровень глюкозы крови натощак в начале наблюдения значительно не различался между группа-

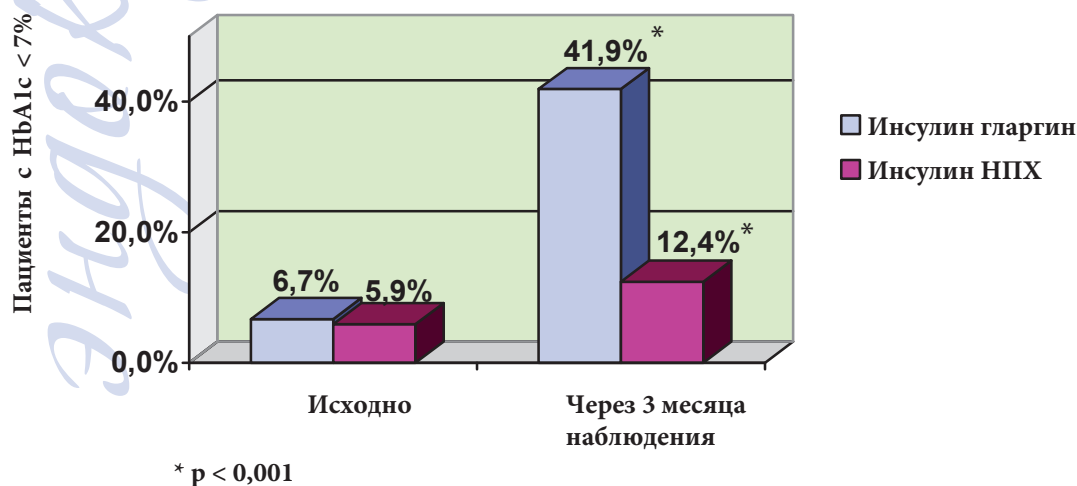


Рис. 3. Доля пациентов с СД 2, достигших целевых значений HbA1c



ми и составлял в группе «Лантус» – $9,5 \pm 2,4$ ммоль/л, в группе «НПХ» – $9,4 \pm 2,3$ ммоль/л ($p = 0,362$). После 3 месяцев терапии значения уровня глюкозы крови натощак у пациентов изменились и составили $6,6 \pm 1,5$ ммоль/л в группе «Лантус» и $8,5 \pm 2,2$ ммоль/л в группе «НПХ» (рис. 4). Изменение параметра в группе «Лантус» составило $-2,9 \pm 2,3$ ммоль/л, а в группе «НПХ» – $1,0 \pm 2,2$ ммоль/л; изменения были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Спустя 3 месяца терапии доза принимаемого пациентами базального инсулина изменилась незначительно и составила в группах «Лантус» и «НПХ» $29,3 \pm 11,1$ МЕ (медиана $28,0$ МЕ) и $32,0 \pm 10,6$ МЕ (медиана $32,0$ МЕ) соответственно. Изменения за время программы составили $1,2 \pm 8,5$ МЕ и $2,1 \pm 5,5$ МЕ в группах «Лантус» и «НПХ» соответственно. Изменения внутри групп ($< 0,001$) были статистически значимыми.

3310 (62,1%) пациентов проводили самостоятельное ежедневное мониторирование глюкозы крови в группе «Лантус» и 346 (51,3%) пациентов проводили самостоятельное ежедневное мониторирование глюкозы крови в группе «НПХ».

Анализ безопасности

Была проанализирована частота всех типов гипогликемии в обеих группах в течение месяца перед включением в программу. В группе, получавшей инсулин гларгин, статистически значимо меньшая доля пациентов испытала симптоматические подтвержденные гипогликемии, чем в группе, получавшей НПХ-инсулин. Количество эпизодов документированной симптоматической гипогликемии было следующим: 1 эпизод отмечался у 223 (4,2%) пациентов группы «Лантус» и у 54 (8,0%) пациентов группы «НПХ»; 2 эпизода отмечались у 88 (1,7%) пациентов группы «Лантус» и у 41 (6,1%) пациентов группы «НПХ»; 3 и более эпизодов отмечалось у 57 (1,1%) пациентов группы «Лантус» и у 32

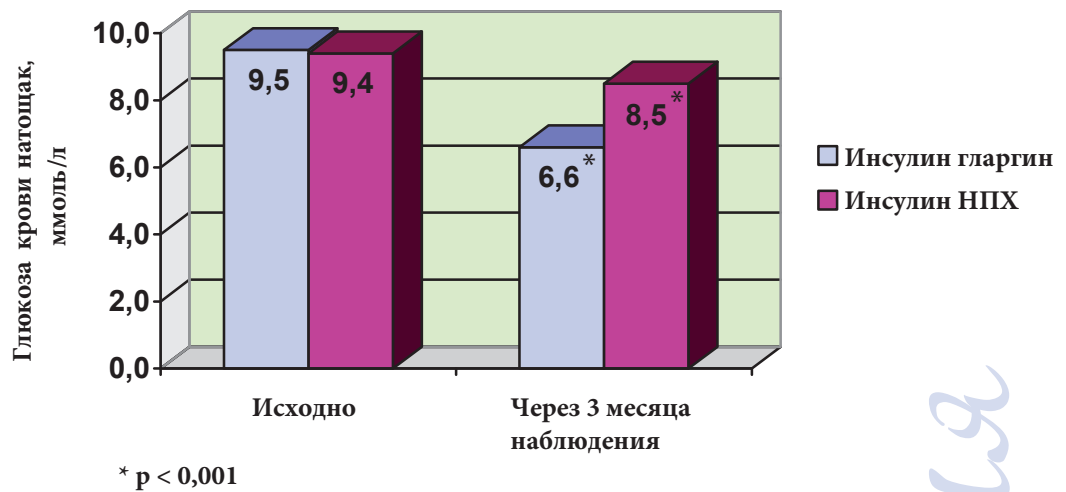


Рис. 4. Уровень гликемии натощак у пациентов с СД 2

(4,7%) пациентов группы «НПХ» ($p < 0,001$) (таб. 2).

Количество эпизодов ночной гипогликемии было значимо меньшим в группе получающей терапию инсулином гларгин ($p < 0,001$): 1 эпизод отмечался у 233 (4,4%) пациентов группы «Лантус» и у 99 (14,7%) пациентов группы «НПХ»; 2 эпизода отмечались у 105 (2,0%) пациентов группы «Лантус» и у 71 (10,5%) пациентов группы «НПХ»; 3 и более эпизодов отмечалось у 46 (0,8%) па-

циентов группы «Лантус» и у 44 (6,5%) пациентов группы «НПХ» (Табл. 3).

Случаи тяжелой гипогликемии встречались редко (15 (0,3%) пациентов в группе «Лантус» и 19 (2,8%) пациентов в группе «НПХ»). Процент тяжелых гипогликемий был выше в группе «НПХ» ($p < 0,001$).

Обсуждение результатов

В программе LAURUS были проанализированы данные 6004 па-

Таблица 2. Количество эпизодов документированной симптоматической гипогликемии, %

Показатель	1 эпизод	2 эпизода	3 эпизода
Основная группа «Лантус», n = 5329	4,2	1,7	1,1
Контрольная группа «НПХ», n = 675	8,0	6,1	4,7

Таблица 3. Количество эпизодов ночной гипогликемии, %

Показатель	1 эпизод	2 эпизода	3 эпизода
Основная группа «Лантус», n = 5329	4,4	2,0	0,8
Контрольная группа «НПХ», n = 675	14,7	10,5	6,5

Программа продемонстрировала улучшение контроля уровня гликемии при переводе пациентов с СД 2 с инсулина НПХ на Лантус® (снижение показателей HbA1c и глюкозы крови натощак) при меньшем числе и меньшей выраженности гипогликемических эпизодов. По результатам программы в группе Лантус® значительно большее количество пациентов достигло целевых значений – HbA1c < 7% после 3 месяцев плановой терапии.

циентов с СД типа 2. Полученные результаты позволяют сделать заключение о возможности и недостатках терапии базальными инсулинами среди больных с СД 2 в Российской Федерации. Неоспоримым преимуществом инсулина Лантус® перед инсулином НПХ является лучший суточный профиль действия, позволяющий достигать улучшения уровней глюкозы натощак и HbA1c с меньшим риском гипогликемий, в том числе в ночное время. Такие же результаты были получены ранее в исследовании ATLANTUS [17], в котором приняли участие около 5000 больных СД 2. Исследование, прове-

денное на базе более тысячи исследовательских центров в 59 странах, подтвердило уникальный 24-часовой профиль действия Лантус®а, позволяющий проводить интенсивную титрацию дозы в ежедневной клинической практике при низком риске развития тяжелых гипогликемий. Исследование включало в себя пациентов с длительностью СД 2 более 12 лет, во всех группах больных терапия Лантус®ом продемонстрировала существенные преимущества по сравнению с ранее проводимой терапией. Существует большое количество публикаций, свидетельствующих об улучшении показателей углеводного обмена и снижении частоты ночных гипогликемий при однократном применении инсулина гларгин перед сном у больных с СД 2 в сравнении с инсулином НПХ [18, 19, 20]. Во всех исследованиях продемонстрировано значимое снижение утренней гликемии натощак. В отношении уровня HbA1c в одних исследованиях получен эффект, сопоставимый с таковым при применении НПХ, в других исследованиях отмечено его достоверное снижение при применении гларгина. Кроме того, в исследованиях показано, что при переводе на инсулин гларгин отмечается значимое снижение клинических, в первую очередь ночных гипогликемий.

В то же время в программе LAURUS показано, что, несмотря на улучшение показателей как утренней гликемии, так и HbA1c, доза Лантус®а значимо не менялась на протяжении периода наблюдения. В целом это показывает, что улучшение углеводного обмена связано с меньшей вариабельностью гликемии в течение суток при применении инсулина гларгин в сравнении с инсулином НПХ. В повседневной практике в отличие от клинических исследований как врачами, так и пациентами недостаточно используется возможность титрации дозы Лантус®а, который при своевременном назначении и интенсификации терапии позволяет достигать целевых значений углеводного обмена с минимальным риском гипогликемий.

Выводы

Программа продемонстрировала улучшение контроля уровня гликемии при переводе пациентов с СД 2 с инсулина НПХ на Лантус® (снижение показателей HbA1c и глюкозы крови натощак) при меньшем числе и меньшей выраженности гипогликемических эпизодов. По результатам программы, в группе Лантус® значительно большее количество пациентов достигло целевых значений – HbA1c < 7% после 3 месяцев плановой терапии. Ⓢ

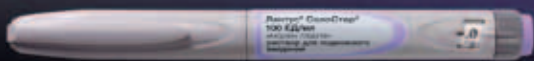
Литература →
С. 65

Правильный выбор

эффективного инсулина на старте



Шаг навстречу пациенту



рег. удостоверение ЛСР-007047/09 от 07.09.2009 г.

ЛАНТУС **СОЛОСТАР**
инсулин гларгин

Действует 24 часа. День за днем.

RU/GIA/10/11.01

sanofi aventis
Главное – здоровье

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 115035, Москва, ул. Садовническая, 82, стр. 2
Тел.: (495) 721 14 00. Факс: (495) 721 14 11 www.sanofi-aventis.ru



МГМСУ,
Москва

Метаболический синдром у мужчин репродуктивного возраста

Д.м.н., проф. А.М. Мкртумян, д.м.н., проф. Е.В. Романова

Медицинским последствием научно-технического прогресса стал повсеместный рост числа пациентов, страдающих типичным «заболеванием цивилизации» – метаболическим синдромом (МС).

Согласно данным ВОЗ распространенность МС в индустриальных странах среди населения старше 30 лет составляет 10–20% [1, 2, 3, 4]. Ранее считалось, что метаболический синдром – это удел пациентов среднего возраста, преимущественно женщин. Однако проведенные многочисленные исследования, посвященные изучению МС, свидетельствуют о том, что среди лиц молодого возраста чаще болеют мужчины [5]. А отчетливый рост числа случаев метаболического синдрома у женщин отмечается в постменопаузальном периоде.

Ниже публикуются результаты проведенного авторами исследования по изучению роли метаболических отклонений как возможных факторов риска нарушения половой функции и фертильности у мужчин с метаболическим синдромом и оценке эффективности применения метформина в сочетании с тестостеронзамещающей терапией при лечении мужчин репродуктивного возраста с МС.

Введение

В начале пути изучения метаболического синдрома ученые отметили, что сочетание повышенного артериального давления, ожирения, сахарного диабета и повышенного содержания холестерина в крови приводит к увеличению риска развития сердечно-сосудистой патологии. Определение этих четырех основных составляющих метаболического синдрома послужило основой возникновения еще одного названия МС – «смертельный квартет». Сегодня понятие МС включает гораздо больше, чем четыре признака, которые легко диагностируются с помощью лабораторных и инструментальных методов исследования в ходе рутинных методик лечебных учреждений.

Мужчины реже женщин пользуются услугами медицинских служб, предпочитают вообще не обращаться за медицинской помощью, часто умалчивают беспокоящие их проблемы, тем самым затрудняют своевременную диагностику метаболического синдрома. Для практической медицины важно раннее выявление МС, в связи с этим актуально выделение группы риска, среди которой высока вероятность выявления МС. К группе риска относят пациентов, у которых выявляются следующие нарушения: ги-



пертона, абдоминальное ожирение, дислипидемия, сахарный диабет 2 типа, эректильная дисфункция, храп (симптом, который может сопровождать как минимум нарушение дыхания во сне, а также тяжелую форму синдрома апноэ во сне, что является угрожающим состоянием для жизни).

В целом метаболический синдром приводит к раннему старению мужского организма, к прогрессированию атеросклеротического процесса. Известные патофизиологические механизмы поражения сердечно-сосудистой системы точно так же относятся и к пенильной сосудистой системе. Сосудистые нарушения в сочетании с артериальной гипертензией приводят к эндотелиальной дисфункции сосудов, которая играет важную роль в патогенезе эректильной дисфункции. Кроме того, важную роль в патогенезе эректильной дисфункции у пациентов с метаболическим синдромом играет снижение уровня тестостерона в связи с его избыточной ароматизацией в жировой ткани.

Таким образом, метаболический синдром у мужчин приводит не только к высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и является фактором риска раннего возникновения эректильной дисфункции, стимулирует раннее наступление андропазузы, тем самым значительно ухудшая качество жизни данных пациентов.

Несмотря на огромное количество исследований в области изучения МС, до сих пор недостаточно изучено влияние метаболических нарушений на состояние мужской репродуктивной системы [6]. Нарушение фертильности у мужчин репродуктивного возраста с МС является важной медицинской и социальной проблемой, поскольку данное состояние часто приводит к ухудшению качества жизни пациентов, увеличению количества бесплодных браков, малодетных семей, что может способствовать разводам и ухудшению демографических показателей страны.

Целью проведенного авторами исследования явилось изучение роли метаболических отклонений как возможных факторов риска нарушения половой функции и фертильности у мужчин с метаболическим синдромом и оценка эффективности применения метформина в сочетании с тестостеронзамещающей терапией при лечении мужчин репродуктивного возраста с МС.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 90 пациентов мужского пола с МС в возрасте от 22 до 59 лет (средний возраст $33,7 \pm 5,6$ лет). Контрольную группу составили 58 здоровых добровольцев. Проведена оценка корреляционных взаимосвязей между антропометрическими и лабораторными параметрами.

Обследование включало сбор анамнеза, анкетирование по вопросам питания и пищевого поведения, антропометрию (рост, масса тела, окружность талии и бедер); вычисление индекса массы тела и отношения окружности талии к окружности бедер; определение количества жировой ткани в организме с помощью анализатора жировых отложений в организме OMRON BF302 методом биоэлектрического сопротивления тканей; измерение артериального давления. Проводилось изучение углеводного обмена – уровень глюкозы определялся в капиллярной крови из пальца с помощью глюкометра «Глюкотренд» (фирма «Ф. Хоффманн – Ля Рош»), при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) для нагрузки использовалось 75 г глюкозы, сахар крови измерялся натощак, а также на 60-й и 120-й минуте после нагрузки – для интерпретации результатов использовались диагностические критерии ВОЗ (1998). Определение липидного профиля выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе SPECTRUM (фирма Ebbott); определение содержания лептина, С-пептида, ФНО-а проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью стандартных

наборов. Для определения индекса ИР использовалась методика расчета ИР-НОМА (Homeostasis Model Assessment) по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин (мкЕД/мл) / 22,5. Расчет индекса Саго проводился по формуле глюкоза натощак (ммоль/л) / инсулин (мкЕД/мл). Уровень иммунореактивного инсулина определялся хемилюминесцентным методом на анализаторе Immulite. Определение уровня лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, пролактина (Прл), эстрадиола (Е2), тестостерона (Тобщ., св.) проводилось иммуноферментными методами в условиях лаборатории «Эфис». Особое внимание уделялось исследованию половой функции с изучением сексуального анамнеза анкетированием с помощью опросника МИЭФ (Международный индекс эректильной функции, International Index of Erectile Function – IIEF). Количественную оценку мужской

Нарушение фертильности у мужчин репродуктивного возраста с МС является важной медицинской и социальной проблемой, поскольку данное состояние часто приводит к ухудшению качества жизни пациентов, увеличению количества бесплодных браков, малодетных семей, что может способствовать разводам и ухудшению демографических показателей страны.

копулятивной функции определяли по шкале МКФ О.Б. Лорана и А.С. Сегала, определение половой конституции мужчин – по шкале векторного определения (Г.С. Васильченко, 1977). Определение вибрационной и тактильной чувствительности полового члена – с использованием аппарата «Вибротестер ВТ-002М». Функцию пенильных сосудов

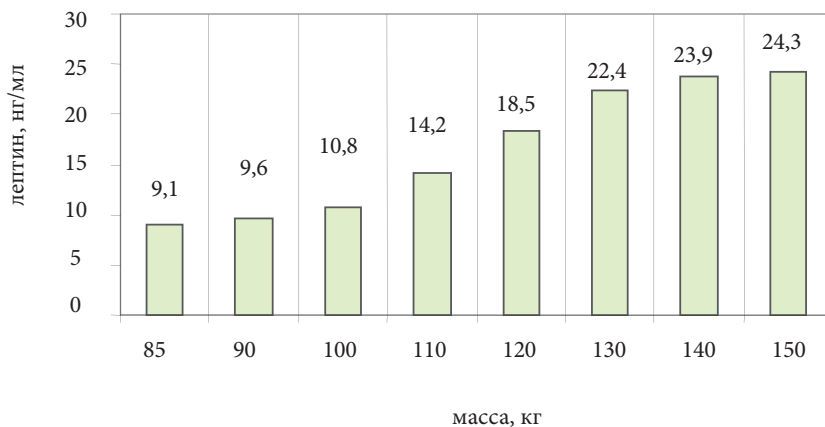


Рис. 1. Уровень лептина в зависимости от массы тела больных МС

оценивали методом регистрации постокклюзионных изменений диаметра периферических артерий (метод основан на использовании ультразвукового исследования полового члена с измерением диаметра кавернозных артерий у основания полового члена до и после 5 мин компрессии манжетой); спермиологическое исследование включало макро- и микроскопический анализ эякулята, осуществляемый согласно руководству ВОЗ (1992).

На втором этапе исследования для решения поставленных задач пациенты с МС методом случайной рандомизации были разделены на 3 группы: 1-я группа (сравнения) – пациенты, находящиеся на гипокалорийном питании в сочетании с умеренной физической нагрузкой, не получающие медикаментозную терапию; во 2-й группе проводилась терапия метформином; в 3-й группе проводилось лечение метформином в сочетании с тестостеронзамещающей терапией.

Математическая обработка полученных данных проводилась с использованием методов вариационной статистики, корреляционного и дискриминантного анализа. Доверительный интервал для средних величин вычислялся с заданным уровнем достоверности 0,95. Для оценки достоверности различий применялся параметрический критерий Стьюдента (t) и непараметрический кри-

терий Пирсона (χ^2), для корреляционного анализа – метод Спирмена.

Результаты и обсуждение

При сборе анамнеза было установлено, что наследственная отягощенность по составляющим кластер метаболического синдрома состояниям выявлялась у 91,1% мужчин. Чаще всего у ближайших родственников имела место артериальная гипертензия (88,9%). На втором месте по частоте у родственников наблюдаемых пациентов встречалось ожирение (78,9%). Реже наследственный анамнез был отягощен заболеваемостью сахарным диабетом и МС (61,1 и 40,0% соответственно). У 36 (40%) мужчин имела место отягощенная наследственность по нескольким указанным состояниям.

Продолжительность заболевания у наблюдаемых пациентов колебалась от 4 до 18 лет и в среднем составляла $14 \pm 8,1$ года. Однако длительность течения метаболических и клинических нарушений, входящих в состав МС, была различной. Раньше всего проявлялось ожирение. Затем присоединялась артериальная гипертензия, продолжительность которой в среднем составляла $9,1 \pm 7,0$ лет. Масса тела у наблюдаемых пациентов колебалась от 85 до 148 кг и в среднем составляла $96,7 \pm 13,9$ кг. Индекс массы тела был значительно выше нормальных значений

($p < 0,05$). При этом у большинства мужчин (62,3%) ИМТ колебался от 30 до $39,9 \text{ кг/м}^2$, а у 18,9% был более $40,0 \text{ кг/м}^2$.

Значимо отклонялись от нормальных значений средние показатели окружности талии и бедер ($109,6 \pm 11,5$ и $121,6 \pm 12,4$ см соответственно), что приводило к увеличению индекса ОТ/ОБ до $0,94 \pm 0,07$ ($p < 0,05$). Такое соотношение окружности талии и бедер свидетельствовало о висцеральном типе ожирения.

Определение количества жировой ткани в организме методом измерения биоэлектрического сопротивления тканей также свидетельствовало о ее избыточном количестве. Масса в среднем составила $37,3 \pm 9,6$ кг, а удельный вес в общей массе тела в среднем составлял $38,8 \pm 6,4\%$.

У больных МС было отмечено значимое повышение показателей содержания общего холестерина $5,70 \pm 1,11$ ммоль/л (норма $3,1-5,2$ ммоль/л) и ТГ $2,42 \pm 1,61$ ммоль/л (норма $0,5-2,0$ ммоль/л). Следует отметить снижение уровня ЛПВП и повышение уровня ЛПНП $1,22 \pm 0,39$ и $3,85 \pm 1,18$ ммоль/л соответственно (норма $0,9-1,9$ и $1,5-3,5$ ммоль/л соответственно).

Уровень глюкозы натощак колебался от 5,7 до 9,5 ммоль/л и в среднем составлял $6,42 \pm 0,83$ ммоль/л (норма $< 6,1$ ммоль/л). Выявлялся большой удельный вес мужчин (67,7%) с гликемией более 6,1 ммоль/л. Уровень гликированного гемоглобина составил в среднем $6,8 \pm 0,7\%$ при норме $4,7-6,4\%$.

Показатели концентрации инсулина в крови в среднем были в пределах нормы и составляли $14,5 \pm 6,9$ мкЕд/л. В связи с гипергликемией индекс НОМА превышал значения нормы – $4,32 \pm 2,75$ ($N < 2,77$). Наличие инсулинорезистентности было подтверждено у 82,2% больных МС.

Жировая ткань является не только пассивным источником энергии, но и вырабатывает вещества, обладающие разнообразным биологическим действием, которые могут влиять на активность метаболических процессов в тка-



нях и различных системах организма либо непосредственно, либо опосредованно через нейроэндокринную систему. В связи с этим представляло интерес определение концентрации некоторых из этих цитокинов у наблюдаемых нами пациентов, а именно – определение концентрации лептина и ФНО-а.

В результате исследования установлено, что уровень лептина прогрессивно увеличивался по мере нарастания массы тела ($p < 0,05$) (рис. 1).

У наблюдаемых нами больных был выявлен высокий уровень ФНО-а – $398,43 \pm 93,5$ пг/мл, который коррелировал с массой тела (рис. 2) и инсулинорезистентностью ($r = 0,91$).

При анализе статистических взаимосвязей уровня ФНО-а наиболее значимые коэффициенты корреляции были выявлены с ОТ ($r = 0,83$), ОХС ($r = 0,78$), С-пептидом ($r = 0,57$).

Таким образом, для наблюдаемых больных МС были характерны абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия.

Определялось содержание в крови наиболее важных в плане регуляции сексуальной функции гормонов эстрадиола, пролактина, тестостерона (общ., св.), лю-

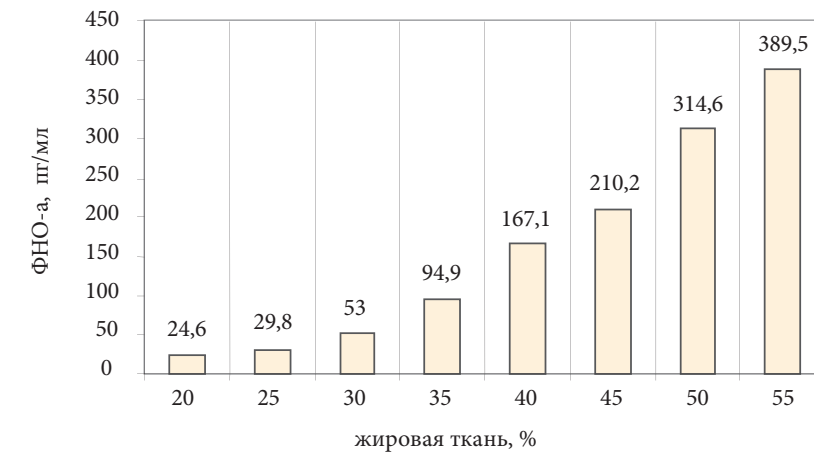


Рис. 2. Уровень ФНО-а в зависимости от массы жировой ткани у больных МС

теинизирующего и фолликуло-стимулирующего гормонов. Установлено, что средние значения указанных показателей у пациентов с МС находились в пределах нормы. Вместе с этим у половины (50%) мужчин содержание общего тестостерона в плазме крови было пониженным. По данным Европейского общества урологов (2006), уровень общего тестостерона менее 12 нмоль/л, свободного тестостерона менее 250 пмоль/л расценивается как признак гипогонадизма, что является показанием к проведению всех дальнейших диагностических этапов.

Было отмечено: по мере нарастания массы тела уменьшался уровень свободного и общего тестостерона (рис. 3).

Значимость зависимости между содержанием лептина, свободного и общего тестостерона была невысокой ($r = 0,3565$ и $r = 0,4009$ соответственно). Анализируя полученные данные, было отмечено наличие выраженной зависимости массы тела от уровня лептина и от уровня свободного и общего тестостерона у больных с МС.

Одной из жалоб у 90,1% пациентов была неудовлетворенность половой жизнью в связи со снижением возможности проведе-

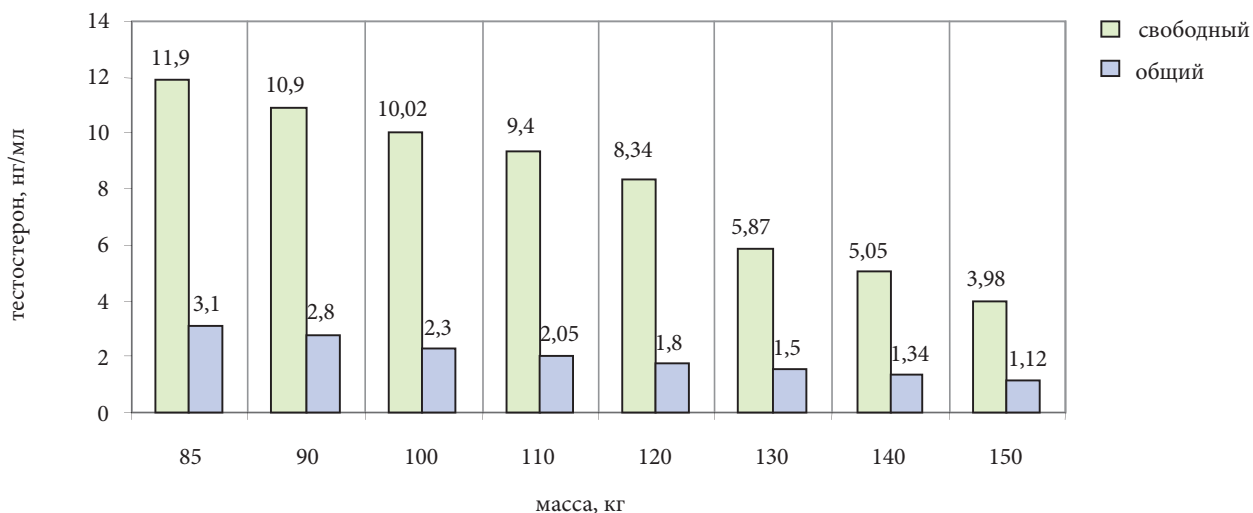


Рис. 3. Уровень свободного и общего тестостерона в зависимости от массы тела больных МС

Таблица 1. Результаты оценки мужской копулятивной функции у больных МС и половыми нарушениями ($M \pm m$)

Параметры шкалы МКФ и составляющие копулятивного цикла	Основная группа	Контрольная группа
	n = 82	n = 58
I, II, III – нейрогуморальная составляющая	8,84 ± 2,44*	12,57 ± 4,54
IV, V – психическая составляющая	5,03 ± 1,79*	9,84 ± 4,08
II, III и VI – эректильная составляющая	5,15 ± 2,02*	13,27 ± 4,16
VII, VIII и IX – эякуляторная составляющая	7,44 ± 3,31*	9,49 ± 1,88
X, XI и XII – функционирование копулятивной системы в целом	5,02 ± 2,15*	12,26 ± 5,01
Сумма баллов I–XII	26,48 ± 3,63*	57,43 ± 5,22
XIII – самооценка сексуальной потенции в целом	2,23 ± 1,84*	4,07 ± 1,94

* отклонения от значений контрольной группы достоверны, $p < 0,05$

ния полового акта с достаточной частотой и продолжительностью из-за нарушения эрекции различной степени выраженности, с быстрым наступлением эякуляции. Продолжительность нарушений половой функции у больных МС колебалась от 1,5 до 7 лет (в среднем $2,9 \pm 1,5$ года).

Чаще всего у наблюдаемых больных МС отмечалось нарушение эрекции – в 75,6% случаев. Анализ данных анкетирования по шкале МИЭФ показал, что средние значения суммарного балла составили $50,66 \pm 6,04$ и были ниже аналогичных показателей в группе контроля ($57,36 \pm 5,76$). Эректильная функция у больных МС была оценена не выше 26 баллов – в среднем $21,57 \pm 2,79$ балла по сравнению с $32,51 \pm 3,03$ в контрольной группе. В связи с этим общая удовлетворенность составила $4,90 \pm 1,51$ балла, что также было ниже показателей в группе контроля ($9,01 \pm 1,38$ балла). Указанные различия были статистически значимыми ($p < 0,05$).

В соответствии с категориями, определенными разделом «Эректильная функция» МИЭФ, 42,9% мужчин с МС имели легкую форму ЭД (18–25 баллов), 35,7% – умеренную ЭД (11–17 баллов) и 21,4% – тяжелую ЭД (10 баллов и менее). Было установлено: по мере увеличения ИМТ нараста-

ет тяжесть ЭД и повышается уровень лептина и ФНО-а.

Доказано, что эрекция полового члена является прежде всего гемодинамическим явлением, где решающую роль играет вазодилатация под контролем нейроэндокринной системы. Центральную роль в обеспечении такой вазодилатации с последующим увеличением притока артериальной крови к кавернозным телам играет оксид азота (NO), синтез которого происходит в неадренергических холинергических нервных окончаниях и эндотелиальных клетках артериальных сосудов полового члена с участием нейрональной и эндотелиальной NO-синтазы (синтетазы).

Изучение эндотелиальной функции пенильных сосудов у мужчин с МС свидетельствовало о недостаточном увеличении диаметра кавернозной артерии после компрессии полового члена. У мужчин с метаболическим синдромом, страдающих нарушениями эрекции, он был значительно снижен и колебался в зависимости от тяжести ЭД от 21,5 до 35,6% (в среднем $28,0 \pm 7,1\%$) при показателях в контрольной группе $83,6 \pm 10,5\%$. Это подтверждает гемодинамический механизм эректильных нарушений. Следует также отметить, что дополнительный вклад в развитие и поддержание

ЭД вносит снижение уровня тестостерона, что проявляется не только снижением полового влечения, но и ведет к уменьшению синтеза NO [7], выработка которого является андрогензависимым процессом.

У подавляющего большинства больных (в 83,3% случаев) отмечался средний тип половой конституции, в единичных случаях имел место слабый и сильный тип. Следует отметить, что при анализе эректильной функции по шкале МИЭФ у пациента со слабой половой конституцией (2,4%) были выявлены самые низкие показатели эректильной функции, оценки удовлетворения от полового акта, общего сексуального удовлетворения, сексуального желаяния. Слабая половая конституция может быть фоном для результирующего воздействия в плане формирования сексуальных нарушений [8].

С целью количественной оценки состояния копулятивной функции у всех пациентов с МС использовалась шкала МКФ (шкала количественной оценки мужской копулятивной функции). У больных с половыми расстройствами были выявлены нарушения всех составляющих (табл. 1).

Таким образом, получены данные, свидетельствующие об отчетливой тенденции снижения

эндокринология



половой функции в целом или ее отдельных составляющих у больных МС.

С целью установления значения изменения чувствительности рецепторного аппарата головки пениса в генезе копулятивных нарушений при МС проведено определение порога чувствительности головки пениса к вибрационной и тактильной стимуляции, которое проводилось «Вибротестером ВТ-002М» и филламентом. Из 82 обследованных пациентов нарушение пенильной чувствительности отмечалось у 47 (57,3%) больных.

Проводилось сопоставление показателей мужской копулятивной функции (средний балл по МИЭФ и МКФ) с отдельными составляющими МС. Взаимосвязь была установлена с массой тела (коэффициент корреляции $r = 0,72$ и $r = 0,68$ соответственно), количеством жировой ткани в организме ($r = 0,57$ и $r = 0,63$), с концентрацией лептина ($r = 0,55$ и $r = 0,6$), ФНО-а ($r = 0,4$ и $r = 0,43$), индексом НОМА ($r = 0,39$ и $r = 0,42$) и Саг₀ ($r = 0,41$ и $r = 0,40$).

Показатели спермиологического обследования, не соответствующие нормативным показателям ВОЗ (2001), были выявлены у 67,8% мужчин. Уменьшение объема эякулята (менее 2 мл) отмечалось у одной трети пациентов. У половины наблюдаемых больных было изменение цвета и рН

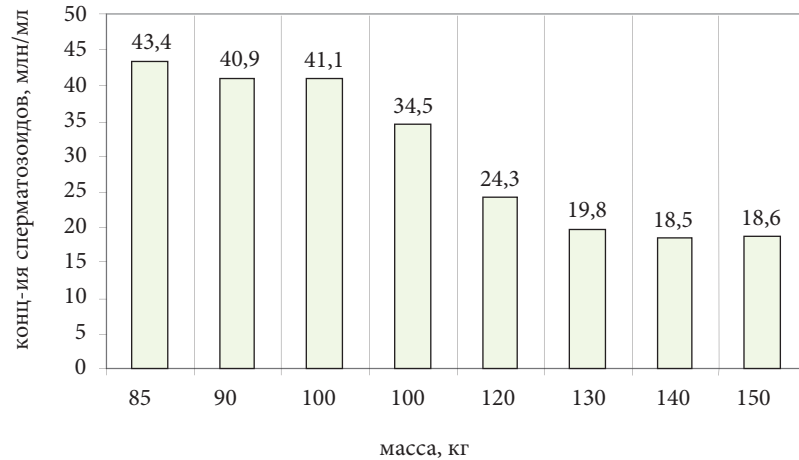


Рис. 4. Концентрация сперматозоидов в зависимости от массы тела больных МС

эякулята ($7,3 \pm 0,16$). Довольно часто встречаемыми отклонениями были изменения концентрации и функциональных способностей сперматозоидов. Уменьшение концентрации сперматозоидов менее 20 млн/мл отмечалось в 27 (30,1%) случаев. Чаще всего это была олигозооспермия 1-й степени – у 16 (17,8%) больных. Олигозооспермия 2-й степени имела место у 9 (10%) пациентов, азооспермия выявлялась у 2 (2,2%) больных.

Содержание живых сперматозоидов менее 40% наблюдалось у одной десятой части больных МС. Следует отметить, что до-

вольно часто выявлялось снижение подвижности сперматозоидов: у 58,3% обследованных.

Морфологические изменения сперматозоидов были у 10,7% мужчин. Высоким было содержание и незрелых форм сперматозоидов. Более 2% незрелых форм было зарегистрировано в 47,6% исследований.

Таким образом, полученные данные позволили оценить функциональное и морфологическое состояние зрелых сперматозоидов и степень их активности у мужчин при МС. Отклонения от нормы наблюдались в отношении таких показателей, как вязкость

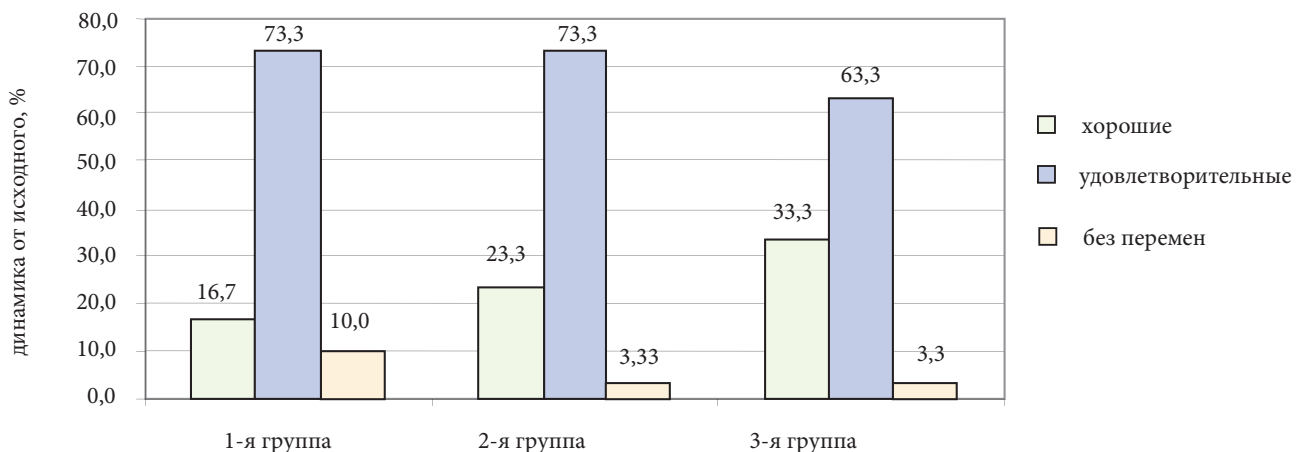
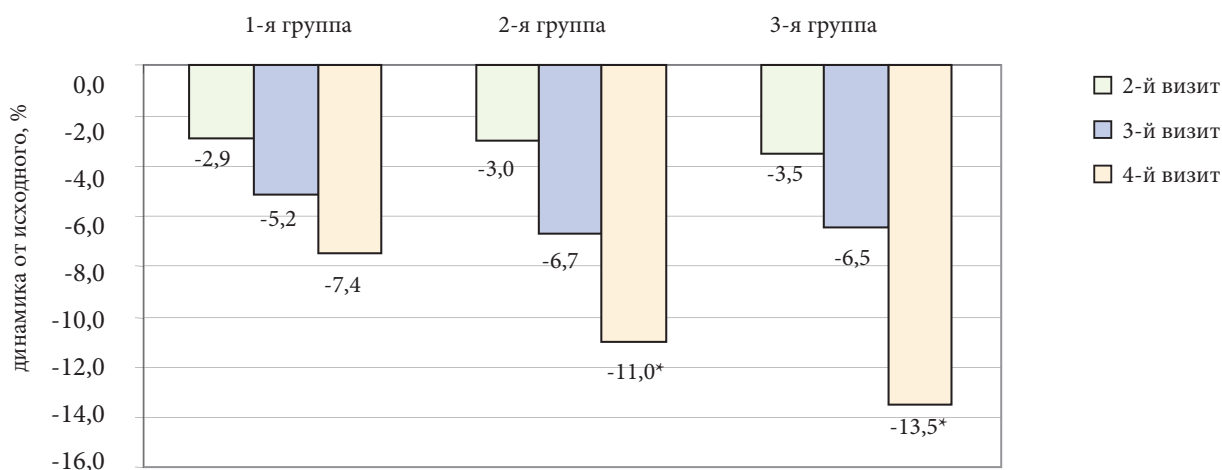


Рис. 5. Результаты лечения различных групп больных МС

Эндокринология



* по сравнению с 1-й группой различие достоверно, $p < 0,05$

Рис. 6. Темпы снижения массы тела при различных видах лечения больных МС

эякулята, концентрация, подвижность сперматозоидов.

Было установлено, что с увеличением массы тела наблюдаемых мужчин снижается концентрация сперматозоидов в эякуляте (рис. 4). При этом, если при массе тела до 120 кг концентрация сперматозоидов находится в пределах нормальных значений, по мере нарастания массы тела концентрация не превышает 20 млн/мл. Выявлена прямая корреляция между синтезом тестостерона и концентрацией – $r = 0,39$ и подвижностью сперматозоидов – $r = 0,42$.

Установлено, что у мужчин молодого и среднего возраста с МС лечение метформином на фоне мероприятий, направленных на снижение массы тела, ускоряет темп снижения массы тела, а также усиливает благоприятный эффект на углеводный и липидный обмен.

На фертильность мужчин с МС оказывало влияние содержание в крови лептина и ФНО-а. Кор-

реляция этих показателей с данными сперматогенеза также имела прямой характер. Коэффициент корреляции между уровнем лептина и концентрацией сперматозоидов составил $r = 0,6$ и их подвижностью $r = 0,35$, а между ФНО-а и указанными характеристиками сперматогенеза – $r = 0,59$ и $r = 0,32$ соответственно.

Вместе с этим влияние на сперматогенез уровня глюкозы и инсулина (индексы НОМА, Caro) у наблюдаемых больных не было установлено ($r = 0,12$ и $r = 0,15$). При оценке эффективности лечения наблюдаемых больных с МС установлено, что положительные результаты (удовлетворительные – улучшение показателей – и хорошие – достижение показателей, приближенных к значениям нормы) имели место у подавляющего большинства пациентов – у 95,6%. Наилучшие результаты были получены при использовании метформина (2-я группа) и при сочетании метформина с тестостеронзамещающей терапией (3-я группа) – в 96,7% случаев. В группе сравнения (1-я группа) при отсутствии медикаментозной терапии на фоне гипокалорийного питания и умеренной физической активности результа-

ты были несколько хуже – положительная динамика в состоянии здоровья отмечалась у 90% мужчин (рис. 5). Несмотря на одинаковый результат лечения во 2-й и 3-й группах наблюдения в целом, все же при сочетании метформина с тестостеронзамещающей терапией было больше хороших результатов.

Установлено, что у мужчин молодого и среднего возраста с МС лечение метформином на фоне мероприятий, направленных на снижение массы тела, ускоряет темп снижения массы тела, а также усиливает благоприятный эффект на углеводный и липидный обмен.

Снижение массы тела к концу наблюдения произошло во всех группах больных: в 1-й группе в среднем на 6,7 кг, во 2-й группе – на 9,6 кг и в 3-й группе на 11,5 кг (рис. 6). В зависимости от методов лечения различались темпы снижения массы тела. Наиболее интенсивное снижение массы тела наблюдалось у больных 2–3-й групп. Эти различия стали носить значимый характер к концу наблюдения ($p < 0,05$).

Аналогичные тенденции отмечались в динамике ИМТ. При лечении больных МС метформином



ИМТ снизился с 35,9 до 34,2, при его сочетании с препаратами тестостерона – с 35,9 до 34,0. В группе сравнения при первом визите ИМТ составлял 36,0, при последнем – 34,7.

На фоне лечения изменилось соотношение пациентов с различной степенью ожирения. Уменьшилась доля пациентов со II и III степенями ожирения, соответственно увеличилось количество пациентов с избыточной массой тела (ИМТ до 30 кг/м²) и I степенью ожирения.

Изменения параметров ОТ и ОБ по отношению к исходным данным носили недостоверный характер. Вместе с тем окружность талии после двух лет терапии уменьшилась на 5,2 и 5,9 см во 2-й и 3-й группах, а среди мужчин, не получающих медикаментозную терапию, – только на 3,1 см.

На фоне медикаментозного снижения массы тела отмечалось снижение уровня среднесуточных САД, ДАД и ЧСС. Целевой уровень АД (ниже 140/90 мм рт. ст.) был достигнут у 47 больных (52,2%), среди которых 12 из 18 пациентов не получали препараты по поводу АГ и 13 из 24 пациентов находились на гипотензивной терапии. У 6 больных было уменьшено количество препаратов на 1, у 8 пациентов уменьшены дозы или кратность приема одного или нескольких гипотензивных препаратов.

Применение медикаментозной терапии способствовало компенсации углеводного обмена. Во всех группах значительно снизилось содержание в крови глюкозы, а во 2-й и 3-й группах – до нормальных значений. Подобная тенденция наблюдалась и к концу 2-го года лечения. При этом суточная потребность в пероральных сахароснижающих препаратах у больных, получавших метформин, снизилась на 23,3% по сравнению с 10% у больных, находящихся только на диете.

Применение метформина сопровождалось снижением уровня инсулина на 17,5%, при его сочетании с тестостеронзамещающими препаратами – на 19,3%. У пациентов, находящихся только на

диете, снижение указанного показателя произошло на 8,6%. Соответственно изменился индекс НОМА при всех видах терапии. Его снижение было значимо только во 2-й и 3-й группах наблюдения.

Изучение липидного профиля свидетельствовало о снижении уровня холестерина, триглицеридов, липопротеина низкой плотности по сравнению с исходными данными, однако эти изменения не носили достоверный характер. В процессе лечения отмечалось снижение уровня лептина, которое было значимым в основном при использовании в терапии метформина и его сочетания с тестостеронзамещающими препаратами. Этот процесс сопровождался значительным снижением (в несколько раз) содержания в крови пациентов ФНО-а. К концу наблюдения нормализовались показатели тестостерона.

Положительная динамика была получена и при анкетировании больных по шкале МИЭФ. Хотя повышение суммарного балла было статистически незначимым, возросла (до нормальных значений) оценка пациентами эректильной функции, особенно при сочетанном использовании метформина и препаратов тестостерона. В связи с восстановлением эрекции повысилась оценка полового влечения, общей удовлетворенности и других составляющих полового акта.

Полученные результаты подтверждают высокую эффективность, хорошую переносимость и целесообразность применения метформина в лечении пациентов с метаболическим синдромом. Наличие мужского гипогонадизма у пациентов с МС является показанием к тестостеронзамещающей терапии.

Выводы

1. У мужчин репродуктивного возраста с МС в 90,1% случаев отмечаются нарушения половой функции в целом или ее отдельных составляющих (либидо, эрекция, эякуляция, оргазм). В структуре копулятивных нарушений основное место зани-

мает эректильная дисфункция (75,6%).

2. Нарушения копулятивной функции у больных МС сопровождаются в большинстве случаев изменениями сперматогенеза (концентрация и подвижность сперматозоидов), степень которых увеличивается с увеличением массы тела больных. Установлена прямая корреляционная зависимость уровня тестостерона с концентрацией и подвижностью сперматозоидов.
3. На половую функцию и фертильность мужчин при МС оказывало влияние содержание в крови лептина, ФНО-а, а также состояние эндотелиальной функции пенильных сосудов, связанной с синтезом оксида азота, выработка которого является андрогензависимым процессом.
4. При лечении мужчин репродуктивного возраста с МС положительные результаты были получены в 96,7% случаев на фоне комбинированного лечения гипокалорийной диетой, метфор-

Полученные результаты подтверждают высокую эффективность, хорошую переносимость и целесообразность применения метформина в лечении пациентов с метаболическим синдромом. Наличие мужского гипогонадизма у пациентов с МС является показанием к тестостеронзамещающей терапии.

мином и тестостеронзамещающей терапией. Метформин оказывает благоприятный эффект на углеводный и липидный обмен, способствует снижению массы тела, улучшает показатели артериального давления и половую функцию. Для предупреждения развития инфертильности мужчин с МС при наличии гипогонадизма алгоритм лечения должен включать тестостеронзамещающую терапию. Ⓢ



ФГУ ЭНЦ,
Москва

Современные возможности лечения болезни Иценко-Кушинга

Д.м.н., проф. Е.И. Марова, к.м.н. С.Д. Арапова

Первые описания синдрома Кушинга относятся к концу XIX – началу XX вв. Отдельные симптомы этого заболевания были известны задолго до его «официального» открытия. В 1932 г. выдающийся американский нейрохирург Харви Уильямс Кушинг опубликовал работу «Базофильные аденомы гипофиза и их клинические проявления (гипофизарный базофилизм)», где описал 12 пациентов с характерной клинической картиной синдрома, связав ее с наличием базофильной аденомы в передней доле гипофиза. Однако известно, что еще в 1924 г. воронежский невропатолог Николай Михайлович Иценко опубликовал свои наблюдения за больными, клиническая картина заболевания которых характеризовалась, как описывал Иценко, багрово-цианотичной окраской лица с изменением его очертаний, перераспределением жира, «мраморностью» кожных покровов, наличием атрофических стрий на передней стенке живота и в области бедер, повышением артериального давления и нарушением менструального цикла. При патологоанатомическом исследовании были обнаружены изменения в области серого бугра, супраоптического и паравентрикулярного ядер и в других отделах гипоталамуса. Выявленные изменения позволили Н.М. Иценко считать, что поражение гипоталамической области является ведущим в патогенезе описанного синдрома. Именно поэтому в отечественной литературе заболевание, связанное с поражением гипоталамо-гипофизарной области, называется «Болезнь Иценко-Кушинга».

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) относится к АКТГ-зависимой форме гиперкортицизма, является тяжелым многосистемным заболеванием гипоталамо-гипофизарного происхождения. БИК является редким заболеванием и встречается с частотой 2–3 новых случая на миллион населения с преобладанием женщин над мужчинами в соотношении 3:1 [1]. Опухоли гипофиза, по данным различных авторов, встречаются у 75–80% пациентов БИК. Они относятся к микроаденомам и характеризуются небольшими размерами (до 10 мм), располагаясь в пределах турецкого седла. Так, по данным магниторезонансной томографии (МРТ) средний диаметр кортикотропином обычно составляет 5–6 мм. Однако у части пациентов, кортикотропиномы могут представлять собой скопления мелких образований аденоматозной ткани в виде «гнезд», визуализация которых очень сложна. В некоторых случаях встречаются совсем маленькие аденомы (менее 1–2 мм), диагностика которых затруднена, еще реже могут встречаться макроаденомы гипофиза. У небольшого количества пациентов БИК (20–25%) имеет место диффузная гиперплазия аденогипофиза или гиперфункция кортикотрофов без формирования аденомы. В работе, проведенной А.В. Воронцовым на базе ЭНЦ, было по-



казано, что 72% всех выявленных с помощью МРТ кортикотропного располагались эндоселлярно и размеры их не превышали 1 см; 20% имели эндосупраселлярную локализацию, а 8% опухолей имели пара- и инфраселлярное распространение [2]. Таким образом, исследование показало высокую ценность МРТ в диагностике кортикотропином.

Как в опухолевых кортикотрофах, так и в гиперплазированных, иммуногистохимическое исследование определяет содержание одного адренкортикотропного гормона (АКТГ) или нескольких гормонов гипофиза. Ультроструктурно в гипертрофированных кортикотрофах наблюдается увеличение размера органелл и секреторных гранул до 400–600 нм [3].

В основе патогенеза кортикотропином лежат хромосомные мутации, вследствие которых происходит повышение экспрессии гипофизарных протоонкогенов и снижение экспрессии генов-супрессоров в стволовых и высокодифференцированных клетках аденогипофиза, что приводит к клональному росту трансформированных клеток. Наравне с этим нарушению клеточного цикла способствуют ростовые факторы, ангиогенез, цитокины. Эта цепь заканчивается усиленной клеточной пролиферацией и неконтролируемой гиперсекрецией гормонов [3].

Важнейшую роль в регуляции функции гипофиза играют соматостатин, дофамин и глюкокортикоиды (по механизму обратной связи), вызывая снижение гиперсекреции гормонов и уменьшение пролиферации клеток за счет воздействия на G-белки и снижения концентрации цАМФ. В опухолевом образовании эти процессы нарушаются за счет изменения состава G-белков (мутации гена Gsp) и изменения функциональной связи между молекулами рецепторов и эффекторами.

Таким образом, комплексное морфофункциональное изучение кортикотропином и/или гиперплазии кортикотрофов позволяет расширить понимание клинического течения заболевания, проникнуть в

суть патогенеза, разработать новые направления медикаментозного лечения БИК и определить прогноз дальнейшего течения заболевания.

Лечение болезни Иценко-Кушинга представляет собой сложную проблему, эффективное решение которой зависит от точности диагностики патологического процесса, правильной оценки активности гиперкортицизма, тяжести заболевания, а также от индивидуального подхода к выбору методов лечения.

Крайне важное значение для выбора метода лечения БИК имеет выявление аденомы гипофиза. В последние годы частота обнаружения аденомы гипофиза при БИК возрастает по мере появления и совершенствования высокотехнологичных методов визуализации гипофиза, таких как магниторезонансная и мультиспиральная компьютерная томографии (МСКТ) с контрастным усилением. С помощью этих методов можно диагностировать микроаденому гипофиза (кортикотропиному) на самых ранних этапах развития заболевания, установить ее точную локализацию, размеры, направление роста, взаимоотношение с окружающими тканями [4]. В данной связи изменились и подходы к лечению этого тяжелого заболевания. Это стало возможным не только благодаря ранней диагностике кортикотропином, но и внедрению в клиническую практику новых патогенетических методов лечения: микрохирургической техники для удаления аденомы гипофиза и нового вида лучевой терапии – радиохирургии (протонотерапия, «гамма-нож» (Gamma-Knife), техника линейного ускорителя на аппарате «Novalis»).

Внедрение выше перечисленных методов лечения существенно повысило эффективность лечения, а у эндокринолога появилась возможность выбрать оптимальный в каждом конкретном случае метод терапии [6–14].

Современная стратегия лечения болезни Иценко-Кушинга направлена прежде всего на нормализацию уровня АКТГ и кортизола, уменьшение имеющихся симпто-

мов гиперкортицизма и восстановление гипоталамо-гипофизарных нарушений. Все пациенты с верифицированным диагнозом, даже при мягком проявлении заболевания, должны как можно раньше подвергаться лечению, так как гиперкортицизм вызывает тяжелые сопутствующие осложнения, которые определяют неблагоприятный прогноз. Главная цель лечения БИК – обратное развитие симптомов гиперкортицизма, стойкая нормализация уровня кортизола и АКТГ в плазме крови с восстановлением их суточного ритма и нормализация уровня кортизола в суточной моче.

На сегодняшний день за рубежом и в России широко используются два основных патогенетических метода лечения болезни Иценко-Кушинга – нейрохирургический метод и лучевая терапия (радиохирургия). Нейрохирургический и радиохирургия методы могут быть использованы как самостоятельные методы лечения БИК у взрослых, а также у детей и подростков. Вопрос о выборе метода в каждом конкретном случае решается врачом индивидуально, но основными факторами, определяющими его выбор, должны быть наличие аденомы гипофиза по данным МРТ или МСКТ головного мозга, размеры аденомы, характер ее роста. При выборе метода лечения должны учитываться тяжесть заболевания, наличие тяжелых сопутствующих осложнений, которые связаны с основным заболеванием, и желание пациента.

Транссфеноидальная аденомэктомия

Учитывая, что болезнь Иценко-Кушинга обусловлена наличием АКТГ-секретирующей аденомы гипофиза, успехи в лечении БИК в последние годы связывают с внедрением в клиническую эндокринологию транссфеноидальной микрохирургии. Этот метод, открывший новую эру в лечении практически любой формы БИК, признан всеми ведущими центрами Европы, Америки и России, так как считается наиболее безопасным и эффективным методом лечения этого заболевания, особен-

Эндокринология



но при наличии аденомы гипофиза, определяемой при МРТ или МСКТ. При радикально проведенной операции достигается быстрая и стойкая ремиссия заболевания. В случае рецидива заболевания и подтвержденной на МРТ или МСКТ опухоли гипофиза нейрохирургическое вмешательство может быть проведено повторно. По мнению большинства исследователей, результаты трансфеноидальной аденомэктомии во многом зависят от размеров и топографического расположения опухоли, а также правильности диагностики, позволяющей установить точный дифференциальный диагноз между БИК и другими формами гиперкортицизма [6, 8, 10].

Главным преимуществом оперативного вмешательства, по сравнению с другими методами лечения, является быстрое наступление ремиссии заболевания в случае радикального удаления кортикотропиномы. При успешно проведенной операции уже в ранний послеоперационный период (5–14-й дни) может наблюдаться снижение уровня кортизола и АКТГ в плазме крови и суточной моче. Примерно через 3 месяца происходит регрессия основных клинических симптомов заболевания, а через 6 месяцев развивается полная клиничко-гормональная ремиссия. В многочисленных исследованиях было показано, что при интраоперационном и гистологическом подтверждении опухоли гипофиза быстрая и стойкая ремиссия заболевания после трансфеноидального удаления эндоселлярных кортикотропином наступает у 78–92% пациентов [8, 10, 17].

Аденомэктомия редко сопровождается серьезными осложнениями (около 3–5%) и послеоперационной (0–1%) летальностью. Из осложнений встречаются воспалительные процессы в придаточных пазухах носа и несахарный диабет, которые купируются в течение короткого времени после назначения патогенетической терапии. Более серьезные осложнения в виде назальной ликвореи и менингита встречаются редко и чаще связаны с характером роста макрокортикотропиномы. Риск развития гипо-

пангипопитуитаризма после первичного удаления кортикотропиномы минимален.

У 59% пациентов радикальное удаление АКТГ-секретирующей опухоли гипофиза сопровождается вторичной надпочечниковой недостаточностью, требующей заместительной гормональной терапии. Дозы заместительной гормональной терапии подбираются индивидуально, а ее длительность обычно составляет 6–12 месяцев. Развитие надпочечниковой недостаточности, по мнению ряда авторов, является хорошим прогностическим критерием длительной ремиссии заболевания [7, 8, 10, 16].

Результат операции считается неэффективным, если в клинической картине заболевания нет положительной динамики и через 6 месяцев отсутствует нормализация ритма кортизола и АКТГ в плазме крови и свободного кортизола в суточной моче.

Противопоказанием к проведению трансфеноидальной аденомэктомии являются тяжелые сопутствующие соматические заболевания, имеющие плохой прогноз, и крайне тяжелые соматические проявления основного заболевания.

За рубежом трансфеноидальная аденомэктомия при подтвержденном диагнозе БИК иногда проводится и при отсутствии на МРТ или МСКТ признаков опухоли гипофиза, однако эффективность операции при этом ниже (только 57%), чем при верифицированной аденоме. Во многом эффективность таких операций зависит от опыта нейрохирурга [9, 17].

Несмотря на очевидные успехи в нейрохирургическом лечении БИК, по данным литературы, у 15–25% пациентов возникают рецидивы в течение 10-ти лет. Основными факторами риска развития рецидива являются неполное удаление опухоли, чаще всего связанное с ее инвазией в окружающие структуры (в кавернозные синусы), и повышенный уровень клеточной пролиферации при иммуногистохимическом исследовании. Таким образом, трансфеноидальная аденомэктомия – эффективный самостоятельный метод лече-

ния БИК, который приводит к быстрой и стойкой ремиссии заболевания у 80–85% пациентов.

Адреналэктомия

Говоря об адреналэктомии, мы имеем в виду тотальную одностороннюю или двустороннюю адреналэктомию. Сочетание односторонней адреналэктомии с лучевой терапией может проводиться при средней и среднетяжелой формах БИК, если пациенту по каким-либо причинам не удается провести аденомэктомию. Односторонняя тотальная адреналэктомия может быть проведена, если у пациента отсутствует ремиссия заболевания после аденомэктомии и лучевой терапии.

При тяжелой и крайне тяжелой форме заболевания проводится двусторонняя тотальная адреналэктомия. Двусторонняя адреналэктомия является операцией, направленной на спасение жизни больного, но не на устранение патогенетической причины заболевания, поэтому ее также надо сочетать с лучевой терапией для профилактики развития синдрома Нельсона (прогрессирование роста кортикотропиномы при отсутствии надпочечников).

Лучевая терапия

Радиохирургия является самостоятельным патогенетическим методом лечения БИК. Радиохирургия может осуществляться облучением аденомы узкими пучками ускоренных частиц (протонов), мегавольтным тормозным излучением медицинских ускорителей, гамма-излучением на установке «гамма-нож». Эти виды нейрохирургического лечения являются перспективными, поскольку эффективность их достигает 80%.

Протонотерапия действенна в лечении пациентов с БИК, как с выявленной аденомой гипофиза, так и при ее отсутствии по данным МРТ с контрастом.

Известно, что у 80% пациентов с БИК при МРТ или МСКТ обнаруживается аденома передней доли гипофиза. Однако наибольшие трудности для диагностики и лечения составляют большие, у которых при доказанной АКТГ-



зависимой форме гиперкортицизма на МРТ выявляются лишь косвенные признаки аденомы гипофиза в виде диффузной неоднородности структуры аденогипофиза или нормальная структура гипофиза без признаков аденомы (20%). Выбор тактики лечения таких пациентов во всем мире остается неоднозначным. Как правило, отсутствие признаков аденомы на МРТ при БИК расценивается как показание для тотальной или субтотальной гипофизэктомии, заведомо ведущей к развитию гипопитуитаризма – полного или парциального, – но при этом не всегда приводящей к ремиссии БИК.

До назначения протонотерапии пациентам без явных признаков аденомы гипофиза по данным МРТ необходимо провести расширенный диагностический поиск для исключения АКТГ-эктопического синдрома (магниторезонансное исследование головного мозга с контрастным усилением, забор крови на АКТГ из каменистых синусов в ходе проведения пробы с десмопрессинном). Протонотерапия использует энергию протонов, генерируемых в больших ядерных ускорителях, исходно созданных для исследовательских целей в области ядерной физики. Метод многопольно-конвергентного облучения гипофиза протонным пучком с бипланарной ротацией головы (протонотерапия) используется в ФГУ ЭНЦ для лечения гормонально-активных опухолей гипофиза более 25 лет. Как правило, всю дозу (50–70 Гр) пациент получает за один сеанс; она зависит от объема облучения, активности заболевания, предполагаемого гистологического строения опухоли, предшествующего лечения, возраста, данных о наличии или отсутствии микроаденомы по результатам МРТ головного мозга [12–14]. Анализ зависимости клинического эффекта от применяемых доз облучения позволил заключить: поглощенная доза излучения при БИК должна быть не менее 50 Гр в точке конвергенции. При этом сроки наступления клинической и гормональной ремиссии варьируют в достаточно широких преде-

лах (от 3–6 месяцев до 2 лет) и зависят от степени тяжести заболевания и возраста больных.

Процедура протонного облучения обычно легко переносится пациентами. При этом никогда не наблюдается местных лучевых реакций, присущих гамма-терапии (гиперемия кожи в зоне облучения, алопеция). Примерно у трети пациентов в первые сутки после облучения отмечается чувство «тяжести» в голове, реж – тошнота, головная боль. Это обусловлено локальным постлучевым отеком области турецкого седла, раздражающим твердую мозговую оболочку. Подобные состояния носят преходящий характер, легко купируются дегидратационной терапией в сочетании с анальгетиками.

В отличие от гамма-терапии эффективность которой не превышает 60%, результаты протонотерапии очень высоки, особенно у пациентов молодого возраста (10–25 лет) с легкой формой заболевания (96%), в этом случае протонотерапия может быть использована как самостоятельный метод лечения [12, 18, 19].

При средней и среднетяжелой формах заболевания протонотерапию следует применять в комбинации с односторонней адреналэктомией, а при крайне тяжелой форме – с двусторонней адреналэктомией. Первые клинические признаки улучшения могут наблюдаться уже через 1–1,5 месяца – примерно 60% пациентов отмечается уменьшение частоты головных болей, улучшение общего самочувствия. У женщин обычно в эти сроки восстанавливается нарушенный во время заболевания менструальный цикл, что является благоприятным прогностическим фактором. В первые 3–6 месяцев после облучения примерно у половины пациентов начинается снижение веса и / или перераспределение подкожно-жировой клетчатки, что сопровождается побледнением стрий и нормализацией АД. При оценке отдаленных результатов протонотерапии у пациентов с БИК, проведенной в ФГУ ЭНЦ (максимальный период наблюдения 25 лет), установлена высокая эффективность данного ме-

тода: положительный клинический эффект через год после протонотерапии наблюдается более чем у 90% пациентов. При этом клинико-гормональная ремиссия с нормализацией уровня гормонов отмечается более чем у 80% пациентов. Основным побочным действием протонотерапии, как и других методов лучевого воздействия, является постепенное развитие гипопитуитаризма. Это связано с дегенеративно-дистрофическими постлучевыми процессами, с течением времени возникающими в ткани гипофиза. Причем из-за медленной постлучевой инволюции гипофиза появление данного осложнения сначала может быть скрытым (в частности СТГ-недостаточность), а по прошествии 3–5-ти лет иметь субклинический характер течения и манифестировать. Со временем процент пациентов, требующих заместительной терапии, увеличивается.

Можно полагать, что гипогонадизм в какой-то мере обусловлен избыточным количеством пролактина, ингибирующего продукцию гонадотропинов. Постлучевая гиперпролактинемия вызвана радиационными повреждениями воронки гипофиза и склерозом диафрагмы турецкого седла. Это состояние обычно компенсируется приемом небольших доз агонистов рецепторов дофамина (абергина или парлодела) или агонистов каберголина (достинекс).

По данным ФГУ ЭНЦ, сочетание гипокортицизма, гипогонадизма, гипотиреоза и гиперпролактинемии в разных комбинациях наблюдалось у 46,1 % всех больных, отклонение от нормы только одной функции отмечалось у 28,0% больных, 4,5% пациентов имели гипопитуитаризм, у 21,6% больных не было указанных осложнений [12–14].

Таким образом, протонотерапия является адекватным методом лечения болезни Иценко-Кушинга, позволяющим добиться выздоровления у 83,6% пациентов. Вместе с тем в разные сроки после протонотерапии (от 5 до 10 лет) у пациентов возникают нарушения гипофизарных функций в различных сочетаниях, что требует длитель-

Эндокринология



ного наблюдения за такими больными и назначения соответствующей терапии.

В настоящее время проводятся клинические исследования аналога соматостатина – пазиреотида, – как в качестве монотерапии, так и в комбинации с каберголином и низкими дозами кетоконазола.

Медикаментозная терапия

В настоящее время нет эффективных фармакологических препаратов, способных привести к ремиссии БИК, поскольку все они обладают весьма существенным недостатком: при отмене препарата вновь быстро развиваются все симптомы БИК, а значения кортизола и АКТГ возвращаются к исходному уровню. В связи с этим медикаментозная терапия как самостоятельный метод лечения болезни Иценко-Кушинга не применяется. Фармакологические средства при БИК используются в качестве вспомогательной терапии к основным методам лечения (к хирургическому и радиохирургическому лечению) при отсутствии ремиссии заболевания или рецидиве.

В зависимости от механизма действия выделяют три группы препаратов: нейромодуляторы (ципрогептадин (перитол), бромкриптин, каберголин, соматостатин, вальпроат натрия) блокируют секрецию АКТГ аденомой гипофиза; ингибиторы стероидогенеза (кетоконазол, аминоглютетимид, митотан, метирапон) снижают уровень кортизола за счет прямого ферментного ингибирования синтеза надпочечниками или подавления адреналитической активности; антагонисты глюкокортикоидов (мифепристон RU-486) блокируют действие кортизола на уровне рецепторов.

Точный механизм действия нейромодуляторов пока до конца неясен: вероятнее всего, снижение секреции АКТГ происходит за счет воздействия на гипоталамо-гипофизарную ось. Но несмотря

на центральные механизмы действия, нейромодуляторы обладают низкой эффективностью при БИК: по данным различных авторов, лишь у 40–50% пациентов наблюдается временный положительный эффект в виде снижения уровня АКТГ и кортизола в плазме.

В настоящее время ведутся интенсивные исследования таких новых средств, как розиглитазон и ретиноидная кислота, которые, связывая различные гормональные рецепторы, участвующие в гипоталамо-гипофизарной регуляции, способны подавлять секрецию АКТГ. Однако опубликованные начальные результаты говорят о том, что использование данных препаратов приводит к временной нормализации секреции АКТГ и кортизола.

Недавно были получены данные о наличии в удаленных кортикотропинах экспрессии рецепторов соматостатина 1–5-го подтипов и рецепторов дофамина 2-го типа. Коэкспрессия двух и более подтипов рецепторов соматостатина определялась в 80% кортикотропином с преобладанием 1-го и 3-го подтипов, рецепторы дофамина 2-го типа экспрессировали около 30% опухолей гипофиза.

Перспективным медикаментозным методом лечения при БИК может стать применение аналогов соматостатина, имеющих сродство к рецепторам соматостатина 1–5-го субтипов и агонистов дофамина. В настоящее время проводятся клинические исследования аналога соматостатина – пазиреотида, – как в качестве монотерапии, так и в комбинации с каберголином и низкими дозами кетоконазола [20].

При исследовании биоптатов удаленных кортикотропином при помощи методов количественной ПЦР в режиме реального времени и иммуногистохимических исследований были обнаружены рецепторы соматостатина (подтипы 1–5) и дофамина [21]. Так, по данным различных авторов рецепторы субтипа 1 экспрессируются в 33% кортикотропином, тогда как рецепторы субтипа 3 и 5 – в 50–83% этих опухолей. Эта инфор-

мация подтверждается и тем, что при введении мультитигового аналога соматостатина – пазиреотида – с высоким сродством к субтипам рецепторов 2, 3 и 5 значительно снижаются уровни АКТГ и кортизола в крови у лабораторных животных, что позволяет предположить эффективность этого препарата у пациентов с БИК (в настоящее время проводятся испытания препарата в клинических условиях). В исследовании D.L. Batista [22] изучался антипролиферативный эффект пазиреотида при использовании культурального метода на клетках кортикотропином человека *in vitro*. В результате показана выраженная супрессия клеточной пролиферации и секреции АКТГ.

Роль рецепторов к соматостатину и дофамину в кортикотропинах и других АКТГ-продуцирующих опухолях до сих пор недостаточно изучена. Однако авторы полагают, что экспрессия этих рецепторов в кортикотропинах связана с ослаблением воздействия факторов, ингибирующих рост опухоли. Таким образом, наличие рецепторов к соматостатину и дофамину дает возможность воздействовать на опухоль медикаментозными средствами.

По структуре и функции рецепторы соматостатина подразделяются на 5 подтипов, обладающих различными ингибирующими эффектами на процессы, протекающие в организме человека.

Соматостатин является эндогенным ингибитором различных секретируемых гипофизом пептидов, включая гормон роста и адреноркортicotропный гормон. Аналоги соматостатина действуют как агонисты рецепторов соматостатина (РС), что приводит к ингибированию высвобождения гормонов.

В настоящее время отсутствуют эффективные лекарственные препараты, действующие на опухоль гипофиза (кортикотропином), которая вызывает БИК. Изучается несколько препаратов, в числе которых новый аналог соматостатина – пазиреотид (SOM 230), который действует на несколько подтипов рецепторов, но с высокой

эндокринология



аффинностью к рецепторам соматостатина субтипов 2, 3 и 5. Этот препарат является единственным аналогом соматостатина, действующим на три подтипа рецепторов. При этом именно рецептор субтипа 5 является основным рецептором, который экспрессируется в кортикотропных аденомах. Этот препарат специально разрабатывался как действующий на кортикотропину для лечения БИК. Пазиреотид (SOM 230), действующий на рецепторы субтипа 2, 3 и 5, может снижать уровень кортизола и в результате приводить к клинически значимому снижению АКТГ. К настоящему времени завершена II фаза рандомизированного проспективного слепого исследования по действию пазиреотида (SOM 230) у 39 пациентов с БИК, у которых отсутствовала ремиссия заболевания после нейрохирургического лечения или лучевого лечения. Вводили препарат подкожно в дозе 600 мг 2 раза в день в течение 15-ти дней. На момент окончания исследования уровень свободного кортизола в моче снизился у 76% пациентов, а у 17% он достиг нормального значения. Наблюдалось также достоверное снижение уровня кортизола и АКТГ в плазме крови. Препарат в целом хорошо переносился, но были зафиксированы легкие нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и повышение гликемии. Сейчас проводится исследование III фазы эффективности пазиреотида (SOM 230) в лечении БИК при введении препарата в дозе 600 или 900 мкг 2 раза в день в течение 6-ти месяцев. Результаты исследования помогут определить роль этого многообещающего препарата в лечении БИК, в случаях когда не достигнута ремиссия заболевания после нейрохирургической операции или радиохиргического лечения. Другим возможным вариантом медикаментозной терапии у пациентов с кортикотропными опухолями, экспрессирующими рецептор D2, является агонист дофаминовых рецепторов каберголин [23]. Применение препаратов третьей группы – антагонистов действия

глюкокортикоидов, в частности мифепристона, – в настоящее время находится на стадии клинических испытаний. При этом предполагается, что наилучший их эффект может быть достигнут в лечении АКТГ-независимого синдрома Кушинга. Данные об использовании этих препаратов в лечении БИК – единичны. Показано, что мифепристон, блокируя глюкокортикоидные рецепторы, ведет к повышению уровня АКТГ и кортизола, и тем самым вызывает гипокортицизм [20].

Препараты, блокирующие биосинтез стероидов в надпочечниках (кетоконазол, аминоглютетимид, хлодитан), применяются при подготовке к проведению основных методов лечения БИК (аденомэктомия или лучевая терапия) или как дополнение к ним с целью сокращения срока наступления ремиссии (после курса лучевой терапии), а также при отсутствии ремиссии заболевания или рецидиве. Не рекомендуется применять терапию блокаторами стероидогенеза как самостоятельный метод лечения БИК. Выбор препарата зависит от степени выраженности гиперкортицизма, тяжести клинических проявлений и его переносимости.

Кетоконазол – дериват имидазола – в адекватных дозах снижает стероидную продукцию в надпочечниках, ингибируя многие стероидные ферменты: 11 β -, 17 β - и 18 β -гидроксилазу, снижает продукцию кортизола при гиперкортицизме различной этиологии у 50–70% пациентов [24]. Как показали недавние исследования, кроме воздействия на надпочечники, кетоконазол может также оказывать прямое действие на опухолевые кортикотрофы *in vitro* и снижать секрецию АКТГ. Помимо этого было показано, что добавление при инкубации опухоли аналога соматостатина – пазиреотида – приводит к более значительному снижению роста опухолевых клеток и секреции АКТГ. Предполагается, что совместное использование кетоконазола и пазиреотида может быть более эффективным для медикаментозного лечения болезни Иценко-Кушинга.

Кроме того, кетоконазол обычно хорошо переносится больными. При его использовании в качестве монотерапии получены наилучшие результаты – около 70% положительного эффекта. Некоторые авторы предлагают применять кетоконазол как основной метод лечения БИК у пожилых пациентов и при рецидивах БИК.

Аминоглютетимид (мамомит, ориметен, элиптен) ингибирует синтез всех предшественников кортизола и других стероидов, блокируя конверсию холестерина в прегненолон. Это приводит к снижению всех конечных продуктов стероидогенеза (кортизола, половых стероидов, минералкортикоидов), что в свою очередь ведет к дополнительной стимуляции АКТГ-секретирующей аденомы. Этим, вероятно, объясняется невысокая эффективность данного препарата в отношении БИК, что предполагает комбинирование аминоглютетимида с другими видами лечения [23].

Сейчас проводится исследование III фазы эффективности пазиреотида (SOM 230) в лечении БИК при введении препарата в дозе 600 или 900 мкг 2 раза в день в течение 6-ти месяцев. Результаты исследования помогут определить роль этого многообещающего препарата в лечении БИК, в случаях когда не достигнута ремиссия заболевания после нейрохирургической операции или радиохиргического лечения.

Хлодитан (митоган, o,p'-DDD) является адренолитическим препаратом: он вызывает токсическое повреждение митохондрий клеток коры надпочечников, что приводит к дегенерации и атрофии их секреторных элементов. Несмотря на хорошие результаты в лечении БИК применение хлодитана в России ограничено: во-первых, из-за выраженных побочных эффектов в виде рвоты, депрессии



и др., а во-вторых, данный препарат не зарегистрирован на территории РФ.

Необходимо знать, что передозировка препаратов, блокирующих биосинтез стероидов в надпочечниках, может приводить к развитию надпочечниковой недостаточности.

Хотя в настоящее время медикаментозная терапия не является основной в лечении БИК, ее роль повышается с разработкой новых нейрорегуляторов АКГТ и блокаторов биосинтеза стероидов в надпочечниках.

Помимо нейромодуляторов и блокаторов стероидогенеза при БИК применяют симптоматическую терапию для снижения выраженности симптомов гиперкортицизма. К ней прежде всего относится лечение артериальной гипертензии (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -блокаторы в сочетании с калийсберегающими диуретиками), стероидной кардиопатии, гипокальциемии, стероидного диабета, иммунодефицитного состояния.

Под патогенетическим видом лечения стероидного остеопороза подразумевают в первую очередь достижение клинической ремиссии заболевания и нормализацию продукции кортизола надпочечниками. При этих условиях достигается снижение степени потери костной массы и уменьшается риск переломов. Однако восстановительный процесс при стероидном остеопорозе протекает медленно – от года до нескольких лет. Кроме того, скорость этого процесса зависит от исходной степени потери костной массы и возраста пациента. Чем больше потеря костной массы, чем старше пациент (или находится в возрасте пубертета), тем труднее получить положительные результаты восстановления костной массы. В этих условиях требуется до-

полнительное лечение стероидного остеопороза, направленное на подавление резорбции и стимуляцию костеобразования, повышение всасывания солей кальция в желудочно-кишечном тракте и регуляцию реабсорбции кальция в канальцах почки.

Препаратами первой линии лечения стероидного остеопороза являются бисфосфонаты и кальцитонины, которые снижают резорбцию костной ткани. Из бисфосфонатов в настоящее время в клинической практике наиболее распространен алендронат (фосамакс) и препарат алендроновой кислоты. Внутривенная форма препарата Бонвива может иметь преимущество у пациентов с поражением ЖКТ.

Кальцитонин, в частности миокальцик, наряду с торможением костной резорбции обладает выраженным анальгетическим действием. Одновременно с препаратами кальцитонина больным надо рекомендовать дополнительный прием препаратов кальция (500–1000 мг в сутки) и активных метаболитов витамина Д₃. Основным механизмом действия этого витамина является усиление кишечной абсорбции кальция, стимуляция костной резорбции, улучшение минерализации костной матрицы. Анаболические стероиды уменьшают костную резорбцию и индуцируют положительный кальциевый баланс благодаря увеличению абсорбции кальция из кишечника и реабсорбции кальция почками. Симптоматическое лечение стероидного остеопороза включает в себя обезболивающую терапию: анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства, а также центральные миорелаксанты, так как в генезе боли при стероидном остеопорозе имеет значение и спазм параспинальных мышц.

Таким образом, современные методы первичного самостоятельного патогенетического лечения болезни Иценко-Кушинга представлены транссфеноидальной аденомэктомией и радиохирургией. При отсутствии эффекта от применения этих методов лечения возможна их комбинация. Хотя в

настоящее время медикаментозная терапия не является основной, ее роль повышается с разработкой новых нейрорегуляторов АКГТ и блокаторов биосинтеза стероидов в надпочечниках.

Прогноз лечения болезни Иценко-Кушинга зависит от длительности, тяжести заболевания и выраженности гиперкортицизма. Ранняя диагностика заболевания улучшает прогноз. При небольшой длительности заболевания, легкой форме и возрасте пациента до 30 лет прогноз благоприятный. После успешного лечения наблюдается выздоровление. У больных со средней формой заболевания и нерезко выраженными осложнениями также может наступить выздоровление, если лечение начато рано и проведено правильно. У больных со среднетяжелой формой и длительным течением заболевания после нормализации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой функции часто остаются необратимые нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, нарушения углеводного обмена и остеопороз. При крайне тяжелой форме, в случае проведения двусторонней адреналэктомии, у больных развивается хроническая надпочечниковая недостаточность, требующая пожизненной заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами. После проведения лечения качество жизни пациентов улучшается, однако остается ниже, чем у людей без БИК такого же возраста и пола.

В заключение следует сказать, что болезнь Иценко-Кушинга является тяжелым хроническим заболеванием у лиц трудоспособного возраста, смертность от которого, при отсутствии своевременного и адекватного лечения, превышает этот показатель в общей популяции. Преждевременному летальному исходу при БИК могут способствовать острые сердечно-сосудистые осложнения, тромбозы, нарушение мозгового кровообращения, выраженные эндокринно-обменные нарушения, тяжелые соматические и неспецифические инфекционные заболевания.☼

эндокринология

ДЛИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АКРОМЕГАЛИИ ПРЕПАРАТОМ САНДОСТАТИН® ЛАР

ЭФФЕКТИВНО И БЕЗОПАСНО¹⁻⁴



Сандостатин® ЛАР эффективен при применении один раз в месяц:

- в контроле уровня соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1)
- в уменьшении размеров опухоли¹⁻³
- У **68%** пациентов — снижение уровня СТГ < 2,5 нг/мл и нормализация уровня ИФР-1*²
- У **72%** пациентов происходит снижение уровня СТГ*²
- У **75%** пациентов происходит нормализация уровня ИФР-1*²
- **Уменьшение размера опухоли отмечается уже в первые 6 месяцев терапии⁴**
 - у **75%** пациентов уменьшение опухоли достигалось через 12 месяцев терапии⁴
- Хорошая переносимость в сочетании с установленным профилем безопасности^{1,3}
- Более **4 миллионов** доз препарата Сандостатин® ЛАР введено во всем мире^{†1}
- Более **6 000** опубликованных статей^{††1,5}
- Более **600** клинических исследований^{††1,5}

* По результатам клинических исследований при длительном сроке наблюдения.

[†] Включая исследования, проводимые по акромегалии и функционально активным гастроэнтеропанкреатическим нейроэндокринным опухолям.

^{††} Сочетает опыт применения короткого Сандостатина® и пролонгированных форм препарата Сандостатин® ЛАР.

Сандостатин® ЛАР/Sandostatin® LAR

Лекарственная форма: октреотид (в форме ацетата) 10 мг, 20 мг или 30 мг. Микросферы для приготовления суспензии для внутримышечного введения 10 мг, 20 мг и 30 мг / в комплекте с растворителем (шприцы) и двумя стерильными иглами. **Показания:** • Лечение больных акромегалией в следующих случаях: когда адекватный контроль проявлений заболевания осуществляется за счет подкожного введения Сандостатина; когда отсутствует эффект от хирургического лечения, лучевой терапии (или эти методы вообще неэффективны), а также для краткосрочного лечения в промежутках между курсами лучевой терапии — до полного развития эффекта последней.

• Лечение больных с симптомами эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы: карциноидные опухоли с проявлениями карциноидного синдрома; ВИПомы; глюкагономы; гастриномы/синдром Золингера-Эллисона; инсулиномы, соматостатинпродуцирующие опухоли.

Дозы и способ применения: по 10–30 мг каждые 4 недели только глубоко внутримышечно, в ягодичную мышцу. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к октреотиду или другим компонентам препарата. **Предосторожности:** при развитии брадикардии возможно снизить дозу β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, препаратов, влияющих на водно-электролитный баланс. При длительном назначении Сандостатина ЛАР — контролировать функцию щитовидной железы. С осторожностью: у пациентов с инсулиномами, сахарным диабетом, при беременности. При применении Сандостатина ЛАР следует использовать надежные способы контрацепции. В период грудного вскармливания терапию препаратом следует прекратить. Необходимо регулярно проводить обследование желчного пузыря. У пациентов с дефицитом витамина B12 в анамнезе — контролировать содержание кобаламина. **Взаимодействие:** октреотид нарушает всасывание из кишечника циклоспорина и циметидина; повышает биодоступность бромокриптина. С осторожностью применять одновременно с препаратами, метаболизирующимися преимущественно изоферментом CYP 3A4 и имеющими узкий терапевтический диапазон. **Побочные эффекты:** очень часто (≥1/10): диарея, боль в животе, тошнота, запоры, метеоризм, головная боль, хеликопсия, гипергликемия, боль в месте инъекции препарата. Часто (≥1/100, <1/10): диспепсия, рвота, вздутие живота, стеноз, послабление/изменение цвета стула, головокружение, гипотиреозидизм, нарушения функции щитовидной железы (снижение в плазме крови уровня ТТГ, общего и свободного тироксина), холецистит, нарушение коллоидной стабильности желчи (образование микрокристаллов холестерина), гипербилирубинемия, гипогликемия, нарушение толерантности к глюкозе, анорексия, повышение уровня печеночных трансаминаз, зуд, сыпь, аллергия, одышка и брадикардия. Иногда (≥1/1000, <1/100): дегидратация и тахикардия. При применении препарата в клинической практике отмечались следующие нежелательные явления: анафилактика, аллергия/реакции гиперчувствительности, крапивница, острый панкреатит, острый гепатит без явлений холестаза, холестатический гепатит, холестаза, желтуха, холестатическая желтуха, аритмия, повышение уровня щелочной фосфатазы и гаммаглобулинтрансферазы. **Форма выпуска:** микросферы для приготовления суспензии для инъекций 10 мг, 20 мг или 30 мг во флаконах по 1 шт. в упаковке в комплекте с 2 ампулами с растворителем (2 мл в ампуле) и устройством для введения (1 пластиковый шприц объемом 5 мл, 2 иглы 20-го калибра и 2 спиртовых тампона).

Перед назначением препарата, пожалуйста, прочитайте полную инструкцию по медицинскому применению. Новartis Фарма АГ, произведено Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария. Регистрационное удостоверение № П N012891/01 от 07.12.2007.

Литература: 1. Data on file, Novartis Pharma. 2. Crozzi R, Attanasio R, Montini M et al. Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 100 acromegalic patients: predictive value of short-term results? J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:3090-3098. 3. Sandostatin® LAR Basic Prescribing Information, Novartis Pharma. 4. Mercado M, Borges F, Bouterfa H et al. A prospective, multicenter study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. J Clin Endocrinol. 2007;66:859-868. 5. Pubmed [database online]. National Center for Biotechnology Information. Available at: <http://www.ncbi.nlm.gov>. Accessed May 16, 2006.

 **Сандостатин® ЛАР**
октреотид/микросферы для приготовления
суспензии для в/м введения

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ПОДТВЕРЖДЕННАЯ ФАКТАМИ

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

Полную информацию о препарате можно получить
в ООО «Новartis Фарма»: 115035 Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
Тел.: (495) 967 1270. Факс: (495) 967 1268. www.novartis.ru

© 2010 Novartis
SAS LAR/A-(JA)-07-2010



Литература

И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова

Антигипертензивная терапия у больных с сахарным диабетом типа 2: возможности комбинации антагониста кальция и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 3–25.
2. Kannel W.B., Schwartz M.J., McNamara P.M. Blood pressure and risk of coronary heart disease: the Framingham study // *Dis Chest*. 1969. Vol. 56. № 1. P. 43–52.
3. Stamler J., Neaton J.D., Wentworth D.N. Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease // *Hypertension*. 1989. Vol. 13. Suppl. 5. 12.
4. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Prospective Studies Collaboration // Lancet*. 2002. Vol. 360. № 9349. P. 1903–1913.
5. Miura K., Davignus M.L., Dyer A.R. et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry // *Arch. Intern. Med*. 2001. Vol. 161. № 12. P. 1501–1508.
6. Goldberg A.I., Dunlay M.C., Sweet C.S. Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension // *Am. J. Cardiol*. 1995. Vol. 75. № 12. P. 793–795.
7. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): SHEP Cooperative Research Group // *JAMA*. 1991. Vol. 265. P. 3255–3264.
8. Beltman F.W., Heesen W.F., Smit A.J. et al. Effects of Amlodipine and Lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in previously untreated patients with mild to moderate diastolic hypertension // *Blood Pressure*. 1998. Vol. 7. P. 109–117.
9. Dahlof B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies // *Amer. J. Hypertens*. 1992. Vol. 5. P. 95–110.
10. Arslanagic A., Zulic I., Bajraktarevic A. Clinical study on safety and efficacy of the administration of amlodipine in a combination with lisinopril in hypertensive patients // *Med. Arh. (Bosnia and Hercegovina)*. 2005. Vol. 59. № 6. P. 346–348.
11. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N. Engl. J. Med*. 2008. Vol. 359. P. 2417–2428.
12. Farsang Cs. és mtsai a HAMLET Vizsgálok nevében. A lisinopril és az amlodipin kombinációjának előnyei az antihypertensiv terápiaiban. A Hypertoniában adott Amlodipin 5 mg és Lisinopril 10 mg tabletták hatékonyságának és tolerálhatóságának összehasonlító vizsgálata külön és Együtt alkalmazott Terápiaként (HAMLET). Multicentrikus vizsgálat eredményei // *Hypertonia és nephrologia*. 2005. Vol. 8. № 2. P. 72–78.

Д.В. Липатов

Механизм «нелипидного» действия фенофибрата при диабетической ретинопатии

1. Дедов И.И. Новые возможности терапии сахарного диабета типа 2 // Сахарный диабет. 2009. Спец. выпуск. С. 1–3.
2. Congdon N.G., Friedman D.S., Lietman T. Important causes of visual impairment in the world today // *JAMA*. 2003. Vol. 290. P. 2057–2060.
3. Fong D.S., Aiello L.P., Ferris F.L. et al. Diabetic retinopathy // *Diabetes Care*. 2004. № 27. P. 2540–2553.
4. Nguyen T.T., Wong T.Y. Retinal vascular manifestations of metabolic disorders // *Trends Endocrinol. Metab*. 2006. № 17. P. 262–268.
5. Caldwell R.B., Bartoli M., Behzadian M.A. et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: role of oxidative stress // *Curr. Drug. Targets*. 2005. № 6. P. 511–524.
6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9 // *Ophthalmol*. 1991. Vol. 98. P. 766–785.
7. Mohamed Q., Gilles M.C., Wong T.Y. Management of diabetic retinopathy // *JAMA*. 2007. Vol. 298. P. 902–916.
8. Cunningham E.T., Adamis A.P., Altaweel M. et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, and anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmol*. 2005. № 112. P. 1747–1757.
9. Jorge R., Costa R.A., Calucci D. et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study) // *Retina*. 2006. № 26. P. 1006–1013.
10. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group // *BMJ*. 1998. Vol. 317. P. 713–720.
11. Lyons T.J., Jenkins A.J., Zheng D. et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2004. № 45. P. 910–918.
12. Simo R., Ernandes K. Advanced in the medical treatment of DR.
13. Yokogama Y., Shigeto T., Tsuchida S. et al. Clofibrate acid, a peroxisome proliferator-activated receptor α inhibitor, inhibits growth of human ovarian cancer // *Mol. Cancer Ther*. 2007. 6. P. 1379–1386.
14. Kim J., Ahn J.H., Kim J.H. et al. Fenofibrate regulated retinal endothelial cell survival through the AMPK signal transduction pathway // *Exp. Eye Reserch*. 2007. Vol. 84. P. 886–893.
15. Israeli-Konarak Z., Reaven P.D. Peroxisome proliferator-activated receptor- α and atherosclerosis: from basic mechanisms to clinical implications // *Cardio Rev*. 2005. Vol. 13. P. 240–246.
16. Antonetti D.A., Barber A.J., Bronson S.K. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease // *Diabetes*. 2006. Vol. 55. P. 2401–2411.

В.Н. Храмлиин

Диабетическая полинейропатия. Современный взгляд на проблему

1. Бреговский В.В., Посохина О.В., Карпова И.А. Прединдикторы эффективности лечения диабетической полинейропатии нижних конечностей альфа-липоевой кислотой // *Терапевт. архив*. 2005. № 10. С. 15–19.
2. Комельгина Е.Ю., Волкова А.К., Мысина Н.А., Анциферов М.Б. Сравнительная эффективность различных режимов перорального приема тиооктовой кислоты (Тиоктацид БВ) в терапии болевой формы диабетической дистальной нейропатии // *Фарматека*. 2006. № 17.
3. Храмлиин В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю. Оценка эффективности различных режимов пероральной терапии альфа-липоевой кислотой болевой формы диабетической



Литература

- ской периферической полинейропатии // Сахарный диабет. 2010. № 2. С. 3–7.
4. *American Diabetes Association and American Academy of Neurology*. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy (Consensus Statement) // *Diabetes Care*. 1988. Vol. 11. P. 592–597.
 5. *Apfel S.C., Asbury A.K., Bril V., Burns T.M. et al.* Panel on Endpoints for Diabetic Neuropathy Trials. Positive neuropathic sensory symptoms as endpoints in diabetic neuropathy trials // *J. Neurol. Sci.* 2001. Vol. 189. P. 3–5.
 6. *Archer A.G., Watkins P.J., Thomas P.K., Sharma A.K., Payan J.* The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1983. Vol. 46. P. 491–499.
 7. *Attal N., Cruccu G., Haanpaa M. et al.* EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain // *Eur. J. Neurol.* 2006. Vol. 13. P. 1153–1169.
 8. *Boulton A.J., Malik R.A., Arezzo J.C., Sosenko J.M.* Diabetic somatic neuropathies // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. P. 1458–1486.
 9. *Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al.* American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. P. 956–962.
 10. *Boulton A.J., Gries F.A., Jervell J.A.* Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy // *Diabet. Med.* 1998. Vol. 15. P. 508–514.
 11. *Cruccu G., Anand P., Attal N., Garcia-Larrea L., Haanpaa M., Jorum E., Serra J., Jensen T.S.* EFNS guidelines on neuropathic pain assessment // *Eur. J. Neurol.* 2004. Mar. 11. P. 153–162.
 12. *Dyck P.J., Davies J.L., Clark V.M., Litchy W.J. et al.* Modeling chronic glycemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. P. 2282–2288.
 13. *Dyck P.J., Davies J.L., Wilson D.M., Service F.J., Melton L.J. 3rd, O'Brien P.C.* Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort // *Diabetes Care*. 1999. Vol. 22. P. 1479–1486.
 14. *Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L. et al.* The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study // *Neurology*. 1993. Vol. 43. P. 817–824.
 15. *Dyck P.J.* Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics // *Muscle Nerve*. 1988. № 11. P. 21–32.
 16. *England J.D., Gronseth G.S., Franklin G. et al.* American Academy of Neurology, American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation // *Neurology*. 2005. Vol. 64. P. 199–207.
 17. *Gibbons C.H., Illigens B.M., Wang N., Freeman R.* Quantification of sweat gland innervation: a clinical-pathologic correlation // *Neurology*. 2009. Vol. 72. P. 1479–1486.
 18. *Joint Task Force of the EFNS and the PNS*. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society // *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2010. Vol. 15. P. 79–92.
 19. *Krishnan S.T., Rayman G.* The LDiflare: a novel test of C-fiber function demonstrates early neuropathy in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. P. 2930–2935.
 20. *Llewelyn J.G., Tomlinson D.R., Thomas P.K.* *Diabetic Neuropathies*. In *Peripheral Neuropathy*. 4th ed. / Dyck P.J., Thomas P.K. Eds. Philadelphia: Elsevier, 2005. P. 1951–1992.
 21. *Malik R.A., Tesfaye S., Newrick P.G., Walker D., Rajbhandari S.M., Siddique I., Sharma A.K., Boulton A.J., King R.H., Thomas P.K., Ward J.D.* Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy // *Diabetologia*. 2005. Vol. 48. P. 578–585.
 22. *Quattrini C., Tavakoli M., Jeziorska M., Kallinikos P., Tesfaye S., Finnigan J., Marshall A., Boulton A.J., Efron N., Malik R.A.* Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy // *Diabetes*. 2007. Vol. 56. P. 2148–2154.
 23. *Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S.E., Ward J.D., Manes C., Ionescu-Tirgoviste C., Witte D.R., Fuller J.H.* EURODIAB. Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 341–350.
 24. *Tesfaye S. et al.* Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. P. 2285–2293.
 25. *Thomas P.K.* Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy // *Diabetes*. 1997. Vol. 46 (suppl. 2). P. S54–S57.
 26. *Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N., Cruccu G. et al.* Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes // *Neurology*. 2008. Vol. 70. P. 1630–1635.
 27. *Недосузова Л.В.* Альфа-липовая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

А.М. Мкртумян, Р.И. Стрюк, В.А. Смирнова Роль ожирения в репродуктивной функции женщины

1. *Astrup A.* The sympathetic nervous system as a target for intervention in obesity // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1995. Vol. 19 (suppl. 7). P. 24–28.
2. *Brown M.A., Chang R.J.* Polycystic ovary syndrome: clinical and imaging features // *Ultrasound Q*. 2007. Vol. 23. № 4. P. 233–238.
3. *Casanueva F.F., Dieguez C.* Neuroendocrine regulation and actions of leptin // *Front Neuroendocrinol.* 1999. Vol. 20. № 4. P. 317–363.
4. *Chamontin B., Marre M.* Insulin-resistance, hypertension arterielle et prevention cardiovasculaire. Implications therapeutiques // *Press Med.* 1997. V. 26. P. 671–677.
5. *Roberts J.M., Gammill H.* Insulin Resistance in Preeclampsia // *Hypertension*. 2006. Vol. 47. № 3. P. 341–342.
6. *Landsberg L.* Role of the sympathetic adrenal system in the pathogenesis of the insulin resistance syndrome // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1999. Vol. 892. P. 84–90.
7. *Linné Y.* Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy // *Obes. Rev.* 2004. Vol. 5. P. 137–143.
8. *Goodarzi M.O. et al.* Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 84. № 3. P. 766–769.
9. *Saftlas A., Wang W., Risch H., Woolson R., Hsu C., Bracken M.* Prepregnancy body mass index and gestational weight gain as risk factors for preeclampsia and transient hypertension // *Ann. Epidemiol.* 2000. Vol. 10. № 7. P. 475.
10. *Nohr E.A., Bech B.H., Davies M.J., Frydenberg M., Henriksen T.B., Olsen J.* Prepregnancy obesity and fetal death: a study within the Danish National Birth Cohort // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 106. P. 250–259.
11. *Sattar N., Greer I.A.* Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening // *Br. Med. J.* 2002. Vol. 325. P. 157–160.
12. *Scherrer U., Sartori C.* Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity // *Circulation*. 1997. Vol. 96. № 11. P. 4104–4113.
13. *Seely E.W., Solomon C.G.* Insulin resistance and its potential role in pregnancy: induced hypertension // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2003. Vol. 88. № 6. P. 2393–2398.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee



Литература

- Opinion number 315, September 2005. Obesity in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 106. № 3. P. 671–675.
15. Андреева Е.Н., Карпова Е.А., Шмелева О.О., Пономарева Т.А., Веснина А.Ф., Деркач Д.А. Влияние инсулина на функцию яичников // *Проблемы репродукции.* 2005. № 4. С. 27–34.
 16. Балаболкин М.И. *Диабетология.* М.: Медицина, 2000. 672 с.
 17. Бурлев В.А., Аванесян Н.С., Гаспаров А.С., Нессен Т., Хенриксен Р., Кирилова С.Д. Инсулинорезистентность у пациенток с синдромом поликистозных яичников (обзор литературы) // *Проблемы репродукции.* 2000. № 2. С. 5–10.
 18. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. *Эндокринология.* М.: Медицина, 2000. 632 с.
 19. Егорова Н.А. Экзогенно-конституциональное ожирение и беременность // *Нижегородский мед. журн.* 1998. № 1. С. 101–108.
 20. Елиневская Г. Ф., Левицкая С. К., Ткаченко А. К. Факторы риска рождения большевесных детей и некоторые аспекты их реабилитации // www.minzdrav.by/med/docs/journal/St3_1997_1.doc.
 21. Кан Н.И., Крылов В.И. Характеристики вегетативной обеспеченности женщин с различными вариантами ожирения и их новорожденных // *Проблемы беременности.* 2002. № 5. С. 21–24.
 22. Голикова Т.П., Дурандин Ю.М., Ермолова Н.П., Кузнецова О.А. Осложнения беременности и родов у женщин с ожирением // *Вестн. РААГ.* 1999. № 2.
 23. Кузнецова И.В. Патогенез, диагностика и принципы лечения эндокринных гинекологических заболеваний у женщин с патологическим становлением менструальной функции: Дис. докт. мед. наук. М., 1999. 210 с.
 24. Кузнецова И.В., Подзолкова Н.М., Тиканова В.В. Нарушения менструальной функции при ожирении и роль Ксеникала в их коррекции // *Ожирение и метаболизм.* 2004. № 2. С. 35–38.
 25. Кузнецова И.В., Санта-Мария Фернандес Д.О., Михаелянц В.М. Результаты лечения бесплодия у больных с избыточной массой тела // *Гинекологическая эндокринология / Гинекология.* 2006. Т. 8. № 2. С. 30–33.
 26. Макацария А.Д., Передеряева Е.Б., Пишеничникова Т.Б. Метаболический синдром и низкомолекулярные гепарины // *Consilium medicum.* 2006. Т. 8. № 6.
 27. Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Ожирение: эпидемиология, классификация, клиническая симптоматика и диагностика // *Ожирение: Сборник статей / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко.* М., 2004. С. 16–43.
 28. Панова Л.Ю. Особенности течения беременности и родов при ожирении различного генеза: Афтореф. дисс. канд. мед. наук. 2004. 25 с.
 29. Подзолков В.И. Гормональный континуум женского здоровья. Эволюция сердечно-сосудистого риска // *Медицинские аспекты здоровья женщины.* 2006. № 1. С. 25–30.
 30. Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В., Глазкова О.Л. *Ожирение и репродуктивная функция женщин: Учебное пособие.* М. 2006.
 31. Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников. М.: МЕДпресс-информ, 2005. 207 с.
 32. Чернуха Г.Е., Шевцова В.Л. Сравнительная эффективность применения Сиофора у больных с синдромом поликистозных яичников при гипер- и нормоинсулинемии // *РМЖ.* 2007. Т. 5. № 16.
 33. Саркисова А.В. Течение беременности и родов у женщин с метаболическим синдромом: Дисс. канд. мед. наук. М., 2004. 85 с.
 34. Сиракянц И.К. Течение послеродового периода и состояние новорожденных у женщин с метаболическим синдромом: Дисс. канд. мед. наук. М., 2004. 97 с.
 35. Wolf M., Sandler L., Munoz K. et al. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. № 4. P. 1563–1568.
 36. Чернуха Г.Е. Ожирение как фактор риска нарушений репродуктивной системы у женщин // *Consilium medicum. Гинекологическая эндокринология.* 2007. Т. 9. № 6.
 37. Чернуха Г.Е., Сметник В.П., Купрашвили М.И. Исследование эффективности орлистата (ксеникала) у женщин с ожирением и другими метаболическими нарушениями в репродуктивном возрасте // *Проблемы репродукции.* 2005. № 5. С. 34–39.
 38. Чернуха Е.А., Чернуха Г.Е. Ведение беременности и родов у женщин с ожирением // *Акушерство и гинекология.* 1992. № 1. С. 68–73.
 39. Чурилов Л.П. Новое о патогенезе ожирения // *Мир медицины.* 2001. № 3–4. С. 15–18.
 40. Шейбак Л.Н., Гарелик Т.А., Семенова С.В. Особенности аминокислотного состава крови новорожденных детей от матерей с нарушением жирового обмена // *Здравоохранение.* 2001. № 1. С. 5–7.
 41. Шейбак Л.Н., Слободская Н.С., Шейбак М.В. Особенности адаптации новорожденных при ожирении матерей // *Здравоохранение.* 2000. № 1. С. 9–10.

Е.И. Соколов, И.Б. Манухин, А.А. Мочалов, О. Б. Невзоров

Нарушение углеводного обмена у беременных с инсулинорезистентностью

1. Ангуладзе Н.Г. Клинико-гормональные аспекты течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с ожирением: Автореф. дис. канд. мед. наук. Тбилисский Медицинский Университет, 1990. 180 с.
2. Архитов В.В., Каюпова Г. Ф., Саматова З.А. Течение беременности и родов, состояние плода и новорожденного у женщин с ожирением: Метод. реком. Башкортостан, 1999. С. 33–34.
3. Горохова Л.Г. Динамика обмена углеводов и липидов в системе мать – плод – новорожденный при ожирении у женщин. Автореф. дисс. канд. биол. наук. Иркутск, 1995.
4. Добротина А.Ф., Шахова М.А. Прогнозирование и исход родов у женщин с экзогенно-конституциональным ожирением в зависимости от особенностей внутриутробного развития плода // *Рациональное ведение родов и здоровье матери: Респ. сб. науч. тр. М., 1991. С. 199–204.*
5. Кравец Е.Б., Лишманов Ю.Б., Казанцев Н.В. Клинико-метаболическая адаптация плода при ожирении матери // *Педиатрия.* 1992. № 2. С. 107–108.
6. Мельниченко Г.А., Пышкина Е.А. Ожирение и инсулинорезистентность – фактор риска и составная часть метаболического синдрома // *Терапевтический архив.* 2001. № 2. С. 58–60.
7. Серов В.Н., Леуткина Ч.С., Попова А.Д. Клинико-метаболическая картина у беременных с ожирением и дефицитом массы тела // *Вестник российск. ассоциации акушеров-гинекологов.* 2000. № 4. С. 16–18.
8. Чернуха Г.Е. Клиническое значение нарушений показателей гомеостаза у беременных с ожирением: Дис. канд. мед. наук. Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии, 1999. 180 с.
9. Чернуха Е.А., Чернуха Г.Е. Ведение беременности и родов у женщин с ожирением // *Акушерство и гинекология.* 1992. № 1. С. 68–73.
10. Шехтман М. М., Расуль-Заде Ю.Г. Поздний гестоз при ожирении у беременных // *Вестник российск. ассоциации акушеров-гинекологов.* 1997. № 1. С. 62–64.
11. Abi-Said, Annegers Y.F., Frankowsky R.F. Case-control study of the risk factors for eclampsia // *Am. J. Epidemiol.* 1995. № 142 (4). P. 437–441.
12. Ashwell M. The health of the nation target for obesity // *Int. J. Obst. 1994. Vol. 18. P. 837–840.*
13. Barr M. Correlates of prenatal visceromegaly // *Am. Med. Genet.* 1998. Vol. 79. № 4. P. 249–252.
14. Bougain A., Isnard U., Gillet I.V. Obesity in obstetrics and gynecology // *Eur. J. Obstet. Reprod. Biol.* 1998. Vol. 77. № 2. P. 217–228.



Литература

15. Bougain A., Isnard U., Gillet I.V. Obesity in obstetrics and gynecology // Eur. J. Obstet. Reprod. Biol. 1998. Vol. 77. № 2. P. 217–228.
16. Cogswell M.E., Serdula M.K., Hungerford D. et al. Gestational weight gain among average-weight and overweight women – what is excessive? // Am. J. Obstet. Gynecol. 1995. № 172 (27.1). P. 705–712.
17. Cnattingius S., Bergstorm R., Lipworth L. Pregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes // N. Eng. J. Med. 1998. № 338 (3). P. 147–152.
18. De Fronzo R.A., Tobin J., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance // Am. J. Physiol. 1979. Vol. 237. P. 214–223.
19. Despres J.P., Marette A. Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk // Current Opinion in Lipidology. 1994. № 5 (4). P. 274–289.
20. Edwards L.E., Hellerstedt W.L., Alton I.R. et al. Pregnancy complications and birth outcomes in obese and normal-weight women: effects of gestational weight change // Obstet. Gynecol. 1996. № 87 (3). P. 389–394.
21. Feig D.S., Naylor S.D. Ending for two: are guidelines for weight gain during pregnancy too liberal? // Lancet. 1998. Vol. 351. № 4. P. 1054–1055.
22. Fields S.J., Vainder M., Livshits G. Obesity and the risk of toxemia of pregnancy // Ann. Hum. Biol. 1996. Vol. 23 (5). P. 353–362.
23. Fox P., Jamaguchi C. Body image change in pregnancy: a comparison of normal weight and overweight primigravidae // Birth. 1997. № 24 (1). P. 35–40.
24. Galtier-Derenze F., Bringer Y. Maternal overweight and pregnancy // Diabetes Metab. 1997. Vol. 23. № 6. P. 192–195.
25. Harris H.E., Ellison G.T., Richter L.M. Are overweight women at increased risk of obesity following pregnancy // Br. J. Nutr. 1998. Vol. 79. № 6. P. 480–494.
26. Hodge A.M., Dows G.K., Gareeboo H., Tuomilehto J., Alberti K.G. Incidence, increasing prevalence of change in obesity and fat distribution over 5 years the rapidly developing population of Mauritius // Int. J. Obes. Relat. Metabol. Disord. 1996. Feb; 20 (2). P. 137–146.
27. Knopp R.H., Bergelin R.O., Wahl P.W., Walden C. Relationship of infant birth size to maternal lipoproteins, apoproteins, lipids, hormones, clinical chemistries and body weight at 36 weeks gestation // Diabetes. 1985. Vol. 34. P. 71–77.
28. Rossner S. Weight gain in pregnancy // Hum. Reprod. 1997. Vol. 12 (suppl. 1). P. 110–115.
29. Rettigrew R., Hamilton-Farley D. Obesity and female reproductive function // Br. Med. Bull. 1997. № 53 (2). P. 341–358.
30. Schindler A.E. Obesity and pregnancy // Zentrabl. Gynecol. 1998. Vol. 120. № 3. P. 241–244.
31. Tomoda S., Tamura T., Sudo V. et al. Effects of obesity on pregnant women: maternal hemodynamic change // Am. J. Perinatal. 1996. № 13 (2). P. 73–78.
32. Whitaker R.C., Dietz W.H. Role of the prenatal environment in the development of obesity // Y. Pediatr. 1997. Vol. 132. № 5. P. 768–776.

И.П. Ярек-Мартынова, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова

Результаты наблюдательной программы LAURUS по применению инсулина Лантус в повседневной клинической практике в Российской Федерации

1. King H., Aubert R.E., Herman W.H. // Diabetes Care. 1998. Vol. 21. P. 1414–1431.
2. Wild S., Roglic G., Green A. et al. // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. P. 1047–1053.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Медицина – целевые проекты. 2007. № 1. С. 26–29.
4. <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance>. Assesed December. 15.2009.
5. Суңцов Ю.И., Маслова О.В., Казаков И.В. Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 20–23.
6. Nathan D., Buse J.B., Davidson M.B. // Diabetes Care. 2009. Vol. 32 (1). P. 193–203.
7. Rodbard H.W., Jellinger P.S., Davidson J.A., Einhorn D., Garber A.J., Grunberger G., Handelsman Y., Horton E.S., Lebovitz H., Levy P., Moghissi E.S., Schwartz S.S. // Endocrine Practice. 2009. Vol. 15 (6). P. 540–559.
8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. 4-й выпуск. Москва, 2009.
9. Global Guideline for type 2 diabetes. International Diabetes Federation. 2005.
10. Lepore M., Pampanelli S., Fanelli C., Porcellati F., Bartocci L., Di Vincenzo A., Cordoni C., Costa E., Brunetti P., Bolli G.B. // Diabetes. 2000. Vol. 49. P. 2142–2148.
11. Eliaschewitz F.G., Calvo C., Valbuena H. et al. // Arch. Med. Res. 2006. Vol. 37. P. 495–501.
12. Fritsche A., Schweitzer M.A., Haring H.-U. 4001 study group // Ann. Intern. Med. 2003. Vol. 138. P. 952–959.
13. Massi Benedetti M.M., Humburg E., Dressler A., Ziemer M. // Horm. Metab. Res. 2003. Vol. 35. P. 189–196.
14. Pan C.-Y., Sinnassamy P., Chung K.-D., Kim K.-W.; LEAD Study Investigators Group // Diabetes Res. Clin. Pract. 2007. Vol. 76. P. 111–118.
15. Riddle M.C., Rosenstock J., Gerich J. Insulin Glargine. 4002 Study Investigators // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. P. 3080–3086.
16. Rosenstock J., Schwartz S.L., Clark C.M.Jr., Park G.D., Donley D.W., Edwards M.B. // Diabetes Care. 2001. Vol. 24. P. 631–636.
17. Davies M., Evans R., Storms F. et al. Initiation of insulin glargine in sub-optimally controlled patients with type 2 diabetes: sub-analysis of the AT. Lantus Trial comparing impact of primary care vs secondary care on treatment outcome in the UK. Presented at the 65th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association. San Diego. California. USA. 2005.
18. Gerstein H.C., Yale J.-F., Harris S.B. et al. A randomized trial of early glargine use to achieve optimal A1c levels in insulin naive people with type 2 diabetes. Presented at the 65th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association. San Diego. California. USA. 2005.
19. Riddle M.C. et al. The Treat-to-Target Trial. Diabetes Care. 2003. Vol. 26. P. 3080–3086.
20. Rosenstock J., Schwartz S.L., Clark C.M.Jr., Park G.D., Donley D.W., Edwards M.B. Diabetes Care. 2001. 24: 631–636.

А.М. Мкртумян, Е.В. Романова

Метаболический синдром у мужчин репродуктивного возраста

1. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // РМЖ. 2001. № 2. С. 56–60.
2. Бутрова С.А., Плохая А.А. Лечение ожирения: современные аспекты // РМЖ. 2001. № 9. С. 2–7.
3. Kahn R., Buse J., Ferrannini E., Stern M. The metabolic syndrome: time for critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2005. № 28. P. 2289–2304.
4. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation // Diabet. Med. 2006. Vol. 23. № 5. P. 469–480.
5. Muller M., Grobbee D.E., den Tonkelaar I., Lamberts S.W.J., van der Schouw



Литература

- Y.T. *Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 2618–2623.
6. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия // *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2003. Т. 2. № 3. С. 9–12.
7. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new worldwide definition // *Lancet.* 2005. Vol. 366. № 9491. P. 1059–1062.
8. Vernet D., Cai L., Garban H., Babbitt M., Murray F.T. et al. Reduction of penile nitric oxide synthase in diabetic BB/WOR (type 1) and BBZ/WOR (type 2) rats with erectile dysfunction // *Endocrinology.* 1995. Vol. 136. P. 5709–5717.

Е.И. Марова, С.Д. Арапова

Современные возможности лечения болезни Иценко-Кушинга

1. Lindholm J., Juul S., Jorgensen J.O. et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. № 1. P. 117–123.
2. Воронцов А.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике патологии гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2001. С. 10–18.
3. Reuss W.A., Saeger W., Lüdecke D.K. Electron microscopical morphometry of well differentiated and undifferentiated ACTH secreting adenomas in Cushing's disease and Nelson's syndrome // *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* 1991. Vol. 419. № 5. P. 395–401.
4. Lapshina A.M., Marova E.I., Yushkov P.V. Immunohistochemical investigation of adenomas in patients with Cushing's disease // Thesis 12th meeting of the European Neuroendocrine Assotiation. Athens, 2006. P. 57.
5. Марова Е.И., Арапова С.Д. Достижения в лечении болезни Иценко-Кушинга // *Избранные лекции по эндокринологии* / Под ред. А.С. Аметова. М.: МИА, 2009. С. 196–216.
6. Bochicchio D., Losa M., Buchfelder M. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995. Vol. 80. № 11. P. 3114–3120.
7. Lamberts S.W., van der Lely A.J., de Herder W.W. Transsphenoidal selective adenomectomy is the treatment of choice in patients with Cushing's disease. Considerations concerning preoperative medical treatment and the long-term follow-up // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995. Vol. 80. № 11. P. 3111–3113.
8. Chee G.H., Mathias D.B., James R.A., Kendall-Taylor P. Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: can we predict outcome? // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2001. Vol. 54. № 5. P. 617–626.
9. Estrada J., Boronat M., Mielgo M. et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 336. № 3. P. 172–177.
10. Арапова С.Д., Марова Е.И., Трунин Ю.К. и др. Результаты трансфеноидальной аденомэктомии при болезни Иценко-Кушинга // *Материалы конференции «Актуальные проблемы нейроэндокринологии»*. М., 2003. С. 139–148.
11. Арапова С.Д., Марова Е.И., Манченко О.В. и др. Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения опухолей гипофиза при болезни Иценко-Кушинга // *Материалы V Всероссийского конгресса эндокринологов «Высокие медицинские технологии в эндокринологии»*. М., 2006. С. 385–386.
12. Гончаров Н.П., Марова Е.И., Колесникова Г.С., Рожинская Л.Я., Манченко О.В., Арапова С.Д., Жимирикина М.Л. Радиохирургия с применением пучков протонов при болезни Иценко-Кушинга: гормональный мониторинг отдаленных результатов // *Проблемы эндокринологии.* 2010. № 3. С. 3–10.
13. Кирпатовская Л.Е. Облучение пучком протонов в лечении опухолей гипофиза // *Нейроэндокринология. Клинические очерки* / Под ред. проф. Е.И. Маровой. Ярославль: ДИА-пресс, 1999. С. 185–505.
14. Гончаров Н.П., Марова Е.И., Колесникова Г.С., Воронцов А.В., Манченко О.В. Опыт радиохирургического лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга без выявленной аденомы гипофиза // *Проблемы эндокринологии.* 2008. № 3. С. 21–27.
15. Марова Е.И. Болезнь Иценко-Кушинга // *Клиническая эндокринология: руководство* / Под ред. Н.Т. Старковой. Спб., 2002. С. 62–81.
16. Марова Е.И., Колесникова Г.С., Трунин Ю.К., Арапова С.Д. Ранние и отдаленные результаты нейрохирургического лечения болезни Иценко-Кушинга // *Проблемы эндокринологии.* 2006. № 4. С. 16–21.
17. Jan M., Francois P., Trouillas J. et al. Indications for total hypophysectomy in Cushing's disease // *Neurochirurgie.* 2002. Vol. 48. № 2. P. 266–270.
18. Hoshi M., Hayashi T., Kagami H. et al. Late bilateral temporal lobe necrosis after conventional radiotherapy // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* 2003. Vol. 43. № 4. P. 213–216.
19. Levy R.P., Fabrikant J.I., Lyman J.T. et al. Clinical results of stereotactic heavy-charged-particle radiosurgery of the pituitary gland / In Steiner L. (ed). *Radiosurgery: Baseline and Trends.* New York: Raven Press, 1992. P. 149–154.
20. Hofland L.J., van der Hoek J., Feelders R. et al. The multi-ligand somatostatin analogue SOM230 inhibits ACTH secretion by cultured human corticotroph adenomas via somatostatin receptor type 5 // *Eur. J. Endocrinol.* 2005. Vol. 152. № 4. P. 645–654.
21. Дедов И.И., Марова Е.И. и др. Экспрессия рецепторов соматостатина и дофамина в АКГТ-продуцирующих опухолях // *Проблемы эндокринологии.* 2010. № 1. С. 14–18.
22. Batista D.L., Zhang X., Gejman R. et al. The effects of SOM230 on cell proliferation and adrenocorticotropin secretion in human corticotroph pituitary adenomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 11. P. 4482–4488.
23. Morris D., Grossman A. The medical management of Cushing's syndrome // *Ann. New York Acad. Sci.* 2002. Vol. 970. P. 119–133.
24. Feelders R.A., Hofland L.J., de Herder W.W. Medical treatment of Cushing's syndrome: Adrenal-blocking drugs and ketaconazole // *Neuroendocrinology.* 2010. Vol. 92 (Suppl. 1). P. 111–115.
25. Castinetti F., Conte-Devolx B., Brue T. Medical treatment of Cushing's syndrome: glucocorticoid receptor antagonists and Mifepristone // *Neuroendocrinology.* 2010. Vol. 92 (Suppl. 1). P. 125–130.



XII Всероссийский научно-образовательный форум

Кардиология

15–17 февраля

Москва,
гостиница «Рэдиссон-Славянская»

2011

Организаторы

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий
- Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК)
- Национальное научное общество «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация»
- Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»



МЕДИ Экспо



Тел./факс: +7 (495) 721 88 66 www.mediexpo.ru



Остеопороз: от проверенных стандартов к новейшим технологиям

В Санкт-Петербурге в рамках IV Российского конгресса по остеопорозу 28 сентября 2010 года состоялся симпозиум, посвященный известным и давно себя зарекомендовавшим, а также новым препаратам для лечения остеопороза. С докладами выступили Е.Г. Зоткин, д.м.н., руководитель Санкт-Петербургского центра профилактики остеопороза; О.Б. Ершова, профессор, Ярославская государственная медицинская академия; Л.А. Марченкова, к.м.н., Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; О.М. Лесняк, профессор, Уральская государственная медицинская академия; В.И. Хрулев, к.м.н., Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена.



Алендронат: история и перспективы первого азотсодержащего бисфосфоната. Комбинация алендроната с витамином D

Е.Г. ЗОТКИН, Д.М.Н., руководитель городского центра профилактики остеопороза, г. Санкт-Петербург

Бисфосфонаты – активные аналоги пиродифосфата, которые относятся к ингибиторам резорбции костной ткани. На сегодняшний день Российская ассоциация по остеопорозу рекомендует бисфосфонаты как препараты первой линии для лечения остеопороза. Начиная с 80-х годов прошлого века бисфосфонаты начали использоваться в клинической практике. Буквально через 10 лет появились азотсодержащие бисфосфонаты, и первые бисфосфонаты по сути дела потеряли свою актуальность. С 1995 года алендронат стал применяться в клинической практике для лечения постменопаузального остеопороза, а в дальнейшем также для вторичного остеопороза и остеопороза у мужчин.

Алендронат – первый, внедренный в клиническую практику в России и наиболее изучен-

ный бисфосфонат. Что еще очень важно, это был первый препарат, который стал использоваться в еженедельном режиме. Первое исследование по применению алендроната (Фосамакс) – это исследование FIT. В нем приняли участие 6459 пациенток, 95% из которых завершили исследование с хорошими показателями. Доказано снижение риска переломов позвоночника у женщин с предшествующими переломами и без них. Через 18 месяцев риск перелома бедра снизился на 63%, риск множественных переломов позвоночника – на 90%. Произошло достоверное снижение риска переломов всех основных отделов скелета (ключица, бедро, таз, голень, запястье). Можно сказать, была создана высокая планка, к которой стремились и стремятся до сих пор другие препараты.

Лечение остеопороза – процесс длительный, но, тем не менее, любого врача и пациента интересует вопрос: а как же быстро наступает клинический эффект? Для этого в 34 странах было проведено многоцентровое исследование FOSIT, продолжавшееся 1 год. Это было двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором в общей сложности приняли участие 1780 пациенток. Средний возраст составлял 63 года, в постменопаузе находились не менее 3 лет. Одна группа пациентов получала Фосамакс 10 мг, другая – плацебо. Все пациентки получали кальций по 500 мг ежедневно. Были сделаны выводы: лечение женщин с низкой минеральной плотностью кости (МПК) Фосамаксом 10 мг в течение года повышает МПК с быстрым наступлением эффекта (достоверное повыше-

Остеопороз: от проверенных стандартов к новейшим технологиям

ние МПК через 3 месяца), снижает риск внепозвоночных переломов (на 47% через год); Фосамакс в целом хорошо переносится пациентками.

Поскольку алендронат стал первым препаратом, который стал широко использоваться в клинической практике с 1995 года, сегодня мы имеем колоссальный опыт его применения. Было проведено, в частности, 10-летнее исследование препарата Фосамакс в лечении постменопаузального остеопороза. Выводы: непрерывная терапия Фосамаксом в течение 10 лет обеспечивает значительное повышение МПК к 10-му году терапии; обеспечивает стабильное снижение темпов костного обмена до постменопаузального уровня; снижение частоты внепозвоночных переломов к 6–10-му годам лечения сопоставимо с результатами терапии после 1–3 лет лечения; препарат характеризуется хорошей переносимостью. Прекращение терапии Фосамаксом через 5 лет не приводит к повышенной потере костной ткани; ассоциируется только с частичной реализацией эффекта препарата. Что касается побочных эффектов алендроната, можно сказать, что каких-либо новых неожиданных побочных эффектов за весь период лечения не наблюдалось.

Таким образом, на сегодняшний день имеется препарат, который мы можем использовать у пациентов с высоким риском переломов достаточно длительный период времени.

Были проведены краткосрочные исследования на сравнение безопасности препаратов. В частности, было показано, что Фосамакс более эффективно повышал МПК позвоночника по сравнению с ралоксифеном. Также после 2 лет лечения Фосамакс более эффективно повышал МПК вертела бедра по сравнению с ризедронатом.

На сегодняшний день мы имеем новый комбинированный препарат Фосаванс, состоящий из ален-

дроната и холекальциферола, который позволяет обеспечить усовершенствованный подход к лечению остеопороза.

Почему был создан Фосаванс?

- Витамин D необходим для абсорбции кальция.
- Витамин D и кальций показаны в комплексной терапии остеопороза, но приверженность пациентов к этой терапии низка.
- Существует высокая распространенность гиповитаминоза D, особенно в период постменопаузы.
- С пищей в организм не поступает достаточного количества витамина D.
- Витамин D обладает дополнительными преимуществами: доказано, что он может усиливать эффекты бифосфонатов, увеличивать силу мышц и снижать частоту падений.

Фосаванс выстроен на фундаменте эффективности Фосамакса:

- прием 1 таблетки 1 раз в неделю (Фосамакс 70 мг, холекальциферол 2800 МЕ);
- доказанная профилактика переломов бедра, позвоночника и других локализаций для Фосамакса;
- уверенность, что пациенты получают недельную дозу витамина D в соответствии с рекомендациями;
- повышение уровня витамина D и абсорбции кальция.

Было проведено открытое рандомизированное перекрестное ис-

Исследования FIT: через 18 месяцев риск перелома бедра снизился на 63%, риск множественных переломов позвоночника – на 90%. Произошло достоверное снижение риска переломов всех основных отделов скелета (ключица, бедро, таз, голень, запястье).

следование биоэквивалентности Фосамакса и Фосаванса, состоящее из 2 частей и двух периодов. Оно включало 244 здоровых мужчин и женщин в возрасте 18–65 лет. Доказано, что алендронат в составе Фосаванса биоэквивалентен алендронату в составе Фосамакса 70 мг. Биодоступность холекальциферола в Фосавансе такая же, как у витамина D₃ 2800 МЕ (рис. 1).

Также было проведено 15-недельное рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование. Его участниками стали женщины в постменопаузе и мужчины (средний возраст – 67 лет) с остеопорозом. Одна группа получала Фосаванс 1 раз в неделю, другая – Фосамакс 1 раз в неделю. Исследование проводилось зимой, не допускались дополнительный прием витамина D и воздействие солнечного света без защиты. Использовался низкий исходный уровень витамина D 22,3 нг/мл (55,6 нмоль/л)

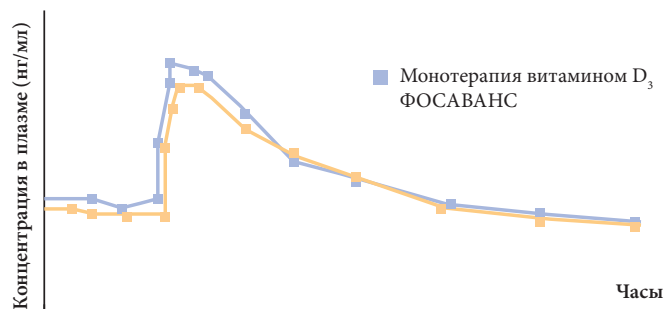


Рис. 1. Биодоступность холекальциферола в Фосавансе такая же, как у витамина D₃ 2800 МЕ



Остеопороз: от проверенных стандартов к новейшим технологиям

Итак, Фосаванс является уникальным комбинированным препаратом, который в составе одной таблетки для приема всего 1 раз в неделю сочетает ингибитор костной резорбции алендронат с доказанной эффективностью и минимальную лечебную дозу витамина Д3, необходимого для процессов формирования новой костной ткани.

для монотерапии Фосамаксом и 22,4 нг/мл (56,0 нмоль/л) для Фосаванса. К 15-й неделе терапии Фосавансом достоверно большее число пациентов имело более высокий уровень витамина D (рис. 2). Фосаванс повышал содержание витамина D к 15-й неделе (рис. 3).

Таким образом, Фосаванс достоверно повышал сывороточный уровень витамина D по сравнению с монотерапией Фосамаксом. Влияние Фосаванса на костную резорбцию сопоставимо с таковым при монотерапии Фосамаксом. Фосаванс и Фосамакс

в дозе 1 раз в неделю демонстрировали сопоставимую переносимость в отношении верхних отделов ЖКТ; не отмечалось случаев гиперкальциемии; была отмечена сходная частота развития гиперкальциурии. По сравнению с плацебо Фосаванс достоверно повышал абсорбцию кальция.

Было проведено исследование, оценивающее статус витамина D и ответ на лечение алендронатом при постменопаузальном остеопорозе. Оно включало 1515 женщин с постменопаузальным остеопорозом, получавших антирезорбтивную терапию. Остеопороз определялся как Т-кр. < -2,5 (МПК поясничного отдела, бедра или количественное УЗ-исследование пяточной кости) или предшествующий остеопоротический перелом позвонков и бедра. Включались пациентки, начавшие получать ралоксифен (60 мг/день), алендронат (70 мг/нед.) или ризедронат (35 мг/нед.) 11–18 недель назад, с комплаентностью, со слов пациенток > 75%. Пациентки классифицировались как имевшие дефицит витамина D или получавшие препараты витамина D по наличию факторов риска или уровню 25 (ОН)D выше или ниже 50 нмоль/л.

Выявлено значение уровня витамина D для достижения эффекта антирезорбтивной терапии: увеличение МПК поясничного отдела позвоночника между двумя группами не различалось при сравнении исходных уровней 25 (ОН)D выше или ниже 30 нг/мл; уровень 25 нг/мл (62,5 нмоль/л) является минимально необходимым для достижения адекватного ответа на алендронат.

Итак, Фосаванс является уникальным комбинированным препаратом, который в составе одной таблетки для приема всего 1 раз в неделю сочетает ингибитор костной резорбции алендронат с доказанной эффективностью и минимальную лечебную дозу витамина Д3, необходимого для процессов формирования новой костной ткани.

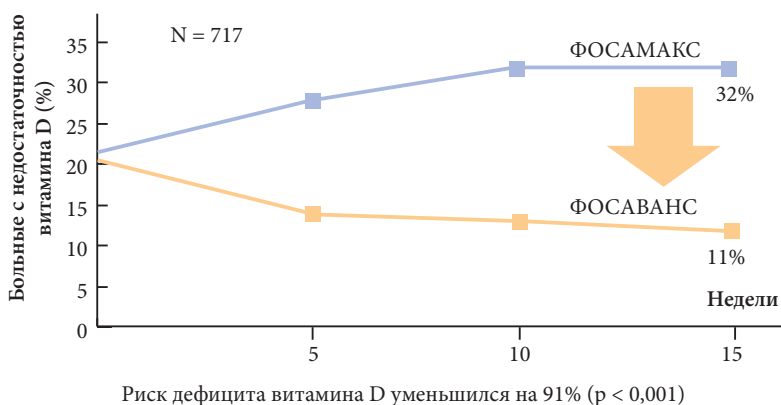


Рис. 2. К 15-й неделе терапии Фосавансом достоверно большее число пациентов имело более высокий уровень витамина D

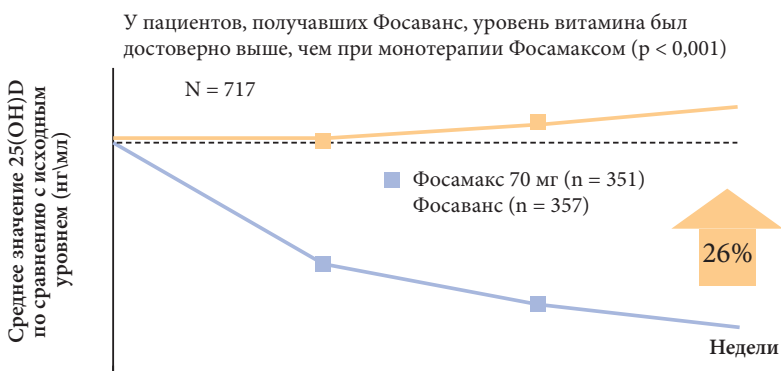


Рис. 3. Фосаванс повышал содержание витамина D к 15-й неделе

Предотвращение
остеопоротических
переломов

2800 МЕ
Витамина Д

ФОСАВАНС®†

алендронат/колекальциферол

Единственный способ лечения остеопороза, который обеспечивает:

- доказанное предотвращение переломов бедра и позвоночника плюс 2800 МЕ витамина D
- в 1 таблетке для приема 1 раз в неделю



Реальный
размер таблетки

Фосаванс® показания к применению:

- Лечение остеопороза у женщин в постменопаузе для предупреждения развития переломов (в том числе переломов бедра и компрессионных переломов позвоночника) и обеспечения адекватного поступления витамина D.
- Лечение остеопороза у мужчин для предотвращения возникновения переломов и обеспечения адекватного поступления витамина D. ⁽¹⁾

Противопоказания:

Заболевания пищевода, замедляющие его опорожнение, неспособность больного оставаться в вертикальном положении в течение 30 минут; Гиперчувствительность к любому компоненту препарата; Гипокальциемия; Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 35 мл/мин); Беременность и грудное вскармливание; Детский возраст (до 18 лет); Тяжелый гипопаратиреоз; Тяжелый дефицит витамина D; Мальабсорбция кальция. ⁽¹⁾

В постмаркетинговой клинической практике у пациентов, принимающих бисфосфонаты для лечения остеопороза, в некоторых случаях отмечались боли в костях и /или мышечные боли. Симптомы наблюдались от одного дня до нескольких месяцев от начала лечения. В случае усиления боли лечение следует прекратить. У большинства пациентов наблюдалось уменьшение симптомов после прекращения лечения. ⁽²⁾

Описаны случаи остеонекроза челюсти, обычно связанного с предшествующей экстракцией зуба и/или локальной инфекцией, часто с замедленным заживлением, у пациентов, принимающих бисфосфонаты. ⁽¹⁾

Литература:

1. Инструкция по применению препарата Фосаванс®
2. Worldwide Product Circular for FOSAVANCE, 2007.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению.

ФОСАВАНС® – зарегистрированная торговая марка компании «Мерк и Ко., Инк.»



Адрес: 21059, г. Москва, пл. Европы, д. 2
Гостиница Рэдиссон/Славянская
Южное крыло, 2-й этаж
Тел: 7 (495) 941-82-75
Факс: 7 (495) 941-82-76
www.merck.com, www.msdr.ru
10-10-FSV-2009-RUCA-09(W-1224165J)



Остеопороз: от проверенных стандартов к новейшим технологиям



Как повысить эффективность лечения пациентов с остеопорозом?

О.Б. Ершова, д.м.н., проф., ЯГМА, г. Ярославль

Чтобы ответить на этот непростой вопрос, рассмотрим два возможных варианта. Вот одна из стратегий повышения качества лечения: нужно правильно и вовремя поставить диагноз; правильно выбрать способы лечения; назначить препараты с доказанной эффективностью, возможно, использовать комбинацию препаратов, тем более, что это клинически обосновано; обеспечить наблюдение пациентов в динамике; контролировать выполнение пациентом

назначений; оценить эффективность лечения. С глобальной точки зрения стратегия повышения качества лечения, вероятно, должна заключаться в нормальной организации оказания медицинской помощи пациентам с остеопорозом и переломами костей. В эту организацию прежде всего входит доступность помощи, полноценность ее оказания, квалификация специалистов, процесс обучения пациентов. **Доступность.** С одной сторо-

ны, есть возможности, с другой стороны есть ограничения. Остеопорозом могут заниматься практически все врачи: терапевты, врачи общей практики, ревматологи и т.д. С другой стороны, сказать, что на данный момент у всех достаточно знаний по остеопорозу, было бы не совсем правильно. Нет пока и достаточного времени на приеме. К сожалению, нет еще третьего момента: желания у конкретных специалистов оказывать эту помощь. И получается, что на дан-

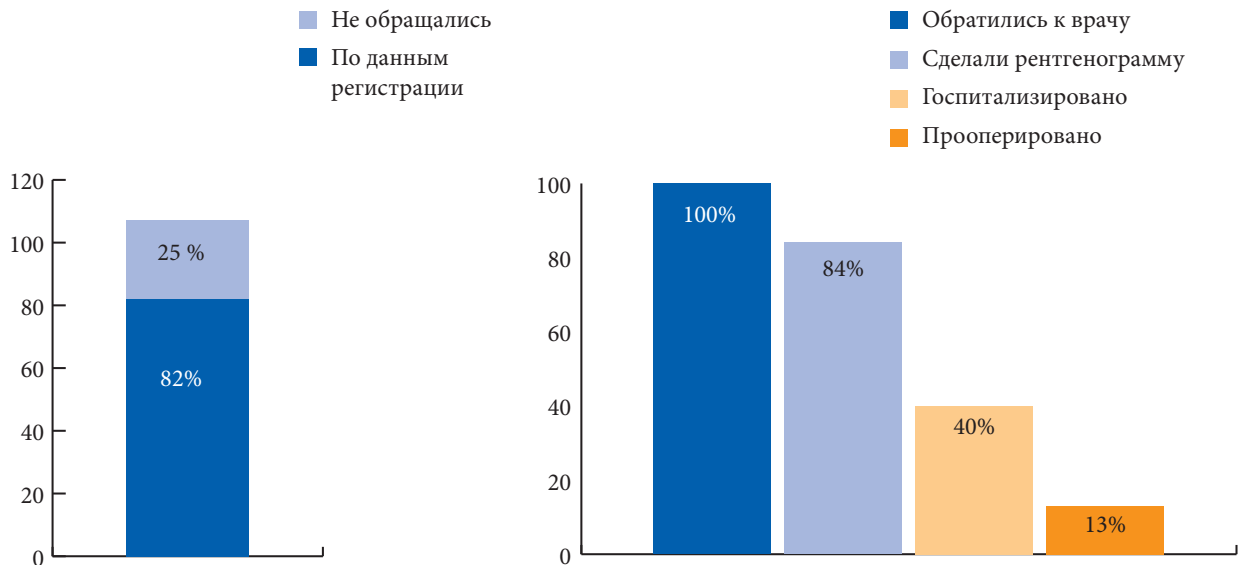


Рис. 4. Хирургическое лечение остеопоротических переломов



Остеопороз: от проверенных стандартов к новейшим технологиям

ный момент помощь по остеопорозу оказывается пациентам только в кабинетах по остеопорозу, в специализированных центрах.

Полноценность помощи. Опять же, говорим о возможностях и ограничениях. Возможности – это прежде всего оборудование, которое позволяет своевременно поставить диагноз или осветить развитие процесса: DXA, рентгеноморфометрия. В РФ есть 167 рентгеновских остеоденситометров, из которых 86 (52%) находятся в Москве! Понятно, что этого крайне недостаточно. Кроме того, денситометрия не входит в программу государственных гарантий.

Что касается полноценности помощи с точки зрения хирургического лечения остеопоротических переломов, то по-моему, для всех очевидно, что надо оперировать таких больных, особенно с переломами проксимального отдела бедра. Однако четверть больных с переломами не обращаются за помощью, а значит, они еще и не регистрируются. Из тех, кто обратились: 84% сделали только рентгенограмму, 40% госпитализировано и только 13% прооперировано (рис. 4). При этом причины отказа не убедительны: операция противопоказана, не показана, отказ пациента, без указания причины (рис. 5).

Квалификация специалистов – сложный вопрос. Есть такая французская пословица: «Знания, которые не пополняются каждый день, убывают каждый день». Это относится как к знаниям врачей, так и к осведомленности пациентов о своем заболевании.

Обучение пациента. Очень важно работать с пациентом, объяснять ему суть заболевания. Объяснять, что процесс лечения – длительный, что прерывистые курсы ни к чему хорошему не приведут, что стиль жизни нужно изменить. Это огромная работа для врачей. Что каса-

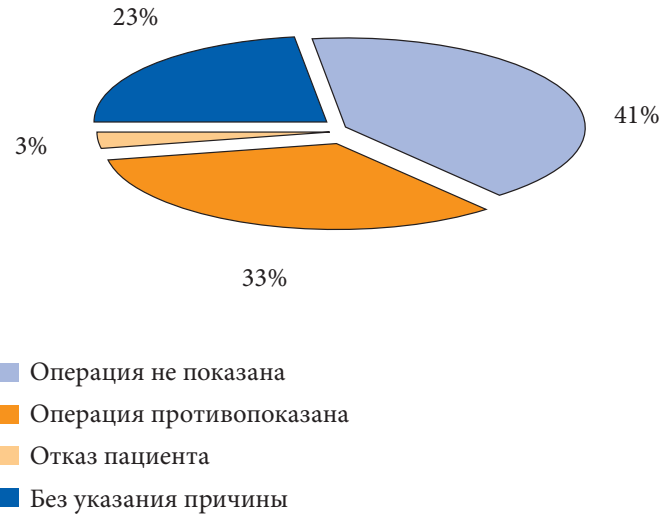


Рис. 5. Причины отказа от госпитализации пациентов с переломами шейки бедра

ется выбора препаратов, то, конечно, он должен быть основан только на конкретных доказательствах.

Сегодня мы говорим о препарате алендронат. Подавляющее большинство исследований показало статистически значимое влияние алендроната на снижение частоты позвоночных, внепозвоночных переломов, переломов бедра и предплечья. Доказана эффективность препарата Фосаванс, представляющего собой сочетание алендроната и холекальциферола. Проведенные в Австрии исследования показали, что менее 1 из 5 женщин принимают витамин D, при том, что в этой стране добавки, содержащие кальций и витамин D, распространяются бесплатно! Отсюда вытекает обоснование применения препарата Фосаванс: приверженность пациентов к терапии витамином D и кальцием невелика, однако они применяются как обязательный компонент любого вида патогенетической терапии остеопороза. С пищей в организм поступает незна-

чительная часть витамина D, инсоляция недостаточна, существует высокая распространенность гиповитаминоза D.

Остеопорозом могут заниматься практически все врачи: терапевты, врачи общей практики, ревматологи и т. д. С другой стороны, сказать, что на данный момент у всех достаточно знаний по остеопорозу, было бы не совсем правильно. Нет пока и достаточно времени на приеме.

В итоге при добавлении кальция и витамина D, по данным О.М. Лесняк (2009), у пациентов возросла комплаентность с 50–59% до 80% и произошло снижение риска переломов с 5% до 24%. Это колоссальные результаты».



Как улучшить качество жизни пациента с остеопорозом?

Л.А. Марченкова, к.м.н,
ФУВ ГУ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», г. Москва

По определению ВОЗ качество жизни – это степень восприятия отдельными людьми или группой людей того, что их потребности удовлетворяются, а необходимые для достижения благополучия и самореализации возможности предоставляются. Сущность качества жизни по данным ВОЗ, имеет преимущественно социально-психологическую природу и заключается в оценке человеком собственной удовлетворенности различными аспектами своей жизни, которые связаны с уровнем его запросов. В понятие качества жизни человека входят:

- физические критерии (тело, энергия, усталость, дискомфорт, отдых, сон);

- психологические критерии (положительные эмоции, мышление, запоминание, концентрация внимания, самооценка, внешний вид, негативные переживания и т.д.);
- уровень самостоятельности (способность к самообслуживанию, повседневная активность, работоспособность, зависимость от лекарств и лечения). Этот фактор очень важен в отношении больных остеопорозом;
- общественная жизнь (личные взаимоотношения, общественная ценность субъекта, сексуальная активность);
- окружающая среда (благополучие, безопасность, быт, обеспеченность, доступность и качество медицинской и социальной

помощи, доступность информации, возможность повышения квалификации, досуг, экология);

- духовность (религия, личные убеждения).

Качество жизни человека снижается с возрастом. У пожилого человека, даже не имеющего каких-то значимых заболеваний, по крайней мере, по мнению врача или по мнению самого пациента, качество жизни в силу возрастных особенностей будет ниже, чем у молодого здорового человека. Но при остеопорозе, не говоря об его осложнениях, переломы существенно ухудшают и без того уменьшающееся качество жизни. Все типы переломов – плеча, шейки бедра, позвоночника – в течение года приводят к прогрессивному ухудшению качества жизни (рис. 6).

Самое опасное осложнение остеопороза, безусловно, перелом шейки бедра. Он ассоциируется с летальностью и инвалидизацией. В 20% происходит смерть, в 30% больные становятся полностью обездвиженными в течение первого года, в 40% – не способны самостоятельно передвигаться, 80% в той или иной степени теряют способность самостоятельно себя обслуживать (рис. 7).

Симптомы, ассоциирующиеся с переломами позвонков на фоне остеопороза: боль в спине, груд-

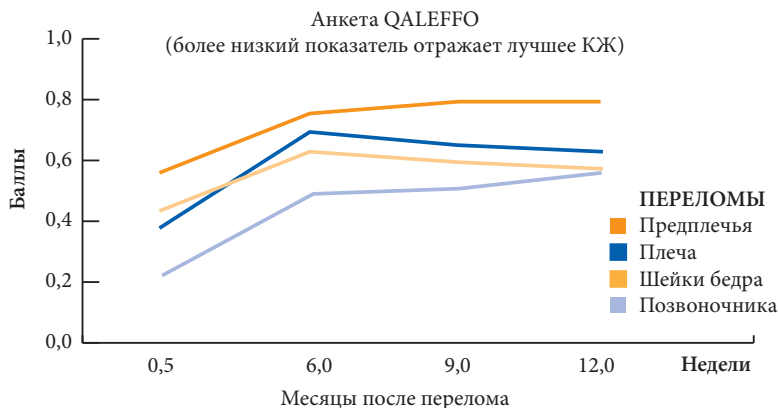


Рис. 6. Качество жизни снижается в течение года после перелома

Остеопороз: от проверенных стандартов к новейшим технологиям

ной кифоз, уменьшение объема движений, физические ограничения, уменьшение роста, психоэмоциональные нарушения, депрессия, уменьшение социальной активности. Боль – распространенный симптом остеопороза. Скелетно-мышечные боли наблюдаются в среднем у каждого четвертого больного остеопорозом и относятся к числу основных обращений к врачу. Остеопороз – одна из основных причин болей в спине у женщин в постменопаузе. Причиной острой боли в спине является недавно возникший (при травме и без таковой) спонтанный компрессионный перелом тела позвонка (множественные переломы). Механизм острой боли: перелом или частичный надлом позвонка с периостальным кровоизлиянием; раздражение периоста; острое реактивное раздражение мышц в пораженной области. Хроническая боль в спине при остеопорозе возникает на фоне медленных прогрессирующих деформаций позвоночника. Механизм хронической боли: увеличение грудного кифоза, гиперлордоз поясничного и шейного отделов позвоночника, гипертонус и спазм скелетных мышц, сдавление и натяжение позвоночных связок.

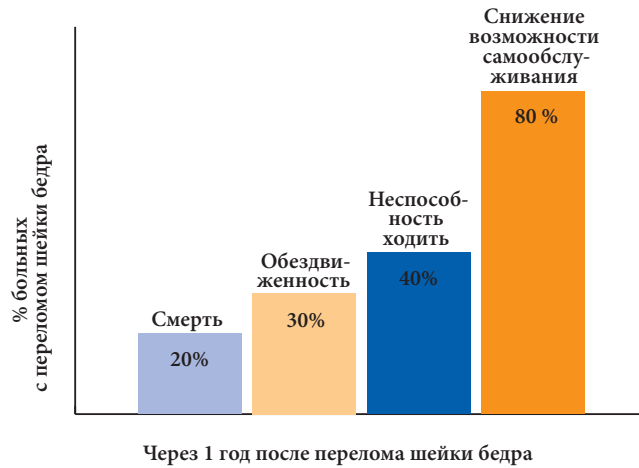


Рис. 7. Перелом бедра ассоциируется с летальностью и инвалидизацией

Все переломы позвонков клинически значимы. Они уменьшают повседневную активность, а качество жизни снижается с каждым последующим переломом. Переломы тел позвонков при остеопорозе ассоциируются с повышением смертности. Кроме того, остеопороз ассоциируется с различными психоэмоциональными нарушениями: ухудшение самооценки, появление тревожности, физическая и эмоциональная зависимость от окружающих, депрессии. Многие исследования показывают взаимосвязь

остеопороза и депрессии (рис. 8): нарастание степени выраженности депрессивных расстройств четко коррелируется с количеством компрессионных переломов. В МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского изучению данной проблемы уделяется большое внимание. В частности, было обследовано 350 женщин в постменопаузе, в возрасте от 40 до 88 лет, с различными показателями минеральной плотности кости (МПК). Качество жизни оценивалось с помощью опросников SF-36 и QUALEFFO-41. Уро-

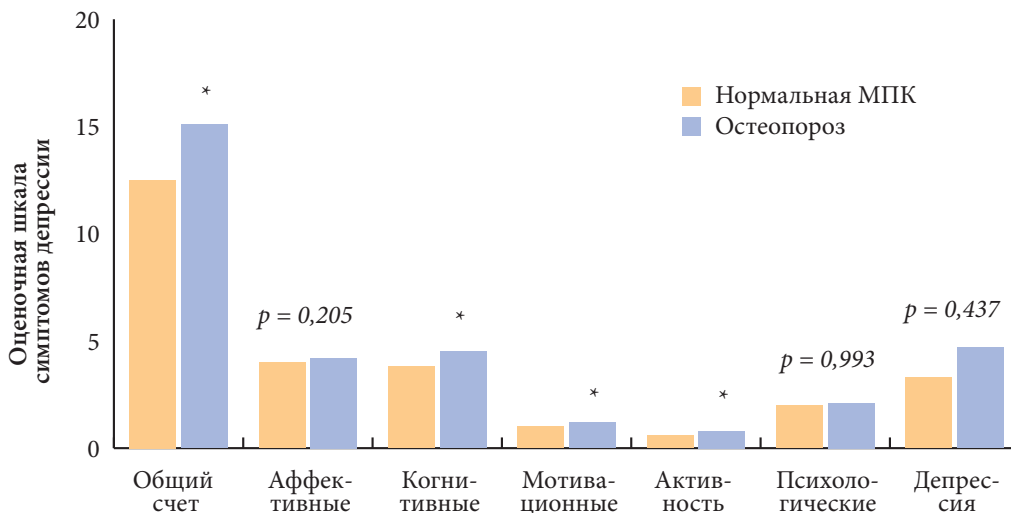


Рис. 8. Остеопороз ассоциируется с депрессией



Остеопороз: от проверенных стандартов к новейшим технологиям

Например, было проведено японское исследование, включавшее 44 женщины в постменопаузе (средний возраст 69,8 лет), имеющих боли в спине и суставах, но способных самостоятельно ходить. алендронат, но не альфакальцидол достоверно улучшал связанное с болевым синдромом QOL и уменьшал интенсивность суставных болей по ВАШ.

вень депрессии оценивался с помощью валидизированной шкалы депрессии НИИ им. Бехтерева в модификации Балашовой 21. Для определения степени состояния и свойств тревожности применялись опросники Spielberg и Khanin 22. В результате были сделаны следующие выводы: качество жизни женщин в постменопаузе коррелирует с МПК бедра и качество жизни достоверно ниже у женщин в менопаузе, страдающих остеопорозом; выраженность степени депрессии



С докладом выступает Л.А. Марченкова

зависит от МПК бедра; степень тревоги коррелирует с МПК шейки бедра.

Можно ли улучшить качество жизни пациентов с остеопорозом? Безусловно. Основопологающим фактором является патогенетическая терапия: снижение риска переломов у пациентов, безусловно, улучшает их качество жизни. Это было показано в клинических испытаниях на определенном ряде препаратов, применяемых для лечения остеопороза.

Например, было проведено японское исследование, включавшее 44 женщины в постменопаузе (средний возраст 69,8 лет), имеющих боли в спине и суставах, но способных самостоятельно ходить. Больные были рандомизированы на две группы лечения перекрестный дизайн: группа А получала алендронат 5 мг/сут. 4 месяца, альфакальцидол 0,5 мкг/сут. 2 месяца; группа В – альфакальцидол 0,5 мкг 4 месяца, алендронат 5 мг/сут. 2 месяца. QOL оценивалось с помощью опросника JOQOL, уровень боли в спине – по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Вывод: алендронат, но не альфакальцидол достоверно улучшал связанное с болевым синдромом QOL и уменьшал интенсивность суставных болей по ВАШ.

В связи с тем, что исследования влияния терапии на качество жизни у пациентов с остеопорозом сейчас представляют большой интерес, была открыта проспективная наблюдательная программа оценки комплаентности и качества жизни у пациентов с первичным остеопорозом, получающих терапию алендронатом натрия и витамином D₃.

Цели программы:

- изучить уровень приверженности при лечении больных первичным остеопорозом к препарату Фосаванс в реальной клинической практике;
- оценить влияние терапии Фосавансом на качество жизни у пациентов с остеопорозом на основании опросника SF-36;

- оценить изменение психо-эмоционального состояния в сравнении с исходным уровнем на основании валидизированной шкалы депрессии НИИ им. Бехтерева в модификации Балашовой 21 и шкалы оценки состояния и свойств тревожности Spielberg и Khanin 22;

- исследовать влияние терапии Фосавансом на частоту переломов, динамику показателей МПК, психо-эмоциональное качество жизни больных.

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте старше 50 лет;
- для женщин – длительность постменопаузы не менее 2 лет, либо двухсторонняя овариэктомия не менее 2 лет назад;
- диагностированный остеопороз (Т-кр. позвоночника или бедра $\leq 2,5$ по данным двухэнергетической рентгеновской абсорциометрии) или остеопения (Т-кр. позвоночника или бедра $\leq 1,5$) при наличии как минимум одного компрессионного перелома позвонка на рентгеновском снимке или низкоэнергетического перелома бедра в анамнезе;
- пациент не должен получать терапию по поводу остеопороза в течение 6 месяцев (за исключением препаратов кальция и/или витамина D);
- желание и возможность подписать информированное согласие, участвовать и заполнять необходимые опросники.

Продолжительность программы – 18 месяцев, скрининг (набор пациентов) – 3 месяца, лечение и наблюдение – 12 месяцев (3 визита), завершение программы – 3 месяца. Общее количество пациентов – около 1200, врачей – 60, у одного врача в среднем 20 пациентов. В настоящее время программа продолжается, в ней уже участвуют 38 врачей (эндокринологи, ревматологи, неврологи, терапевты, рентгенологи, гинекологи, радиолог) из Москвы и Московской области.



Остеопороз: от проверенных стандартов к новейшим технологиям

Оданакатиб – инновация в лечении остеопороза



О.М. Лесняк, д.м.н., проф.,
УГМА, г. Екатеринбург

Препарат Оданакатиб – новая перспективная разработка американской компании Merck & Co. Это специфический высокопотентный биодоступный при приеме *per os* ингибитор протеолитического фермента катепсина К, играющего ключевую роль в деструкции костной ткани. В отличие от бисфосфонатов сохраняет жизнеспособность остеокластов и их активность, включая кислотную секрецию. Селективно подавляет удаление белков матрикса. В доклинических исследованиях и исследовани-

ях I фазы селективно и обратимо подавлял катепсин К и быстро снижал уровень костной резорбции. Селективно подавляет только протеолиз и не вмешивается в другие активности остеокластов и не вызывает их гибель. Активность и всасывание не зависят от приема пищи.

В исследованиях препарата принимали участие женщины в постменопаузе (в первом – 49, во втором – 30). Задачей была оценка безопасности, переносимости, фармакокинетики, фармакодинамики препарата. Результаты сви-

детельствуют, что Оданакатиб хорошо переносится, одинаково подавляет маркеры резорбции при двух режимах приема – 1 раз в день 3 недели или раз в неделю 21 день. Фармакокинетический профиль свидетельствует о целесообразности еженедельного приема. Эффективная доза – 50 мг в неделю.

Исследования II фазы были посвящены получению доказательств эффективности Оданакатиба при постменопаузальном остеопорозе. Наблюдения проводились в течение 1 года и продлились на вто-



Три года лечения Оданакатибом сопровождалось прогрессивным повышением МПК. Препарат хорошо переносился. Маркеры резорбции оставались подавленными. Маркеры костеобразования вернулись практически к исходным показателям. Эффект Оданакатиба был обратимым – при отмене маркеры резорбции медленно повышались, МПК медленно снижалась.

Выступление О.М. Лесняк



Остеопороз: от проверенных стандартов к новейшим технологиям



Спикеры и гости симпозиума



«Кабинет здоровья» компании MSD



Слушатели на симпозиуме по препаратам для лечения остеопороза

рой год. Подбирались различные дозы препарата или давали плацебо, оценивалось влияние на минеральную плотность кости (МПК) и маркеры костного метаболизма. В это исследование было включено 399 женщин с МПК в позвоночнике или шейке бедра Т-кр. от $-2,0$ до $-3,5$, без переломов (в том числе при рентгеноморфометрии позвоночника). Все получали витамин D 5600 МЕ/нед., при необходимости – кальций 500 мг/день. Выяснилось, что препарат хорошо работает в отношении МПК: плацебо и доза 3 мг 1 раз в неделю практически не влияют на МПК, а три высокие дозы (10, 25, 50 мг) повышают минеральную плотность кости. И так, чем выше доза, тем выше эффективность повышения МПК. За 12 месяцев исследования (а потом и за 24 месяца) эффект в отношении прироста минеральной плотности соответствовал тому, который наблюдается при лечении бисфосфонатами. Такой же эффект был и для МПК шейки бедра. При биопсии кости не выявлено аномалий, не найдено гигантских остеокластов. У пациентов, которые получали плацебо или маленькие дозы, продолжалось ухудшение МПК.

Что касается побочных эффектов, то особое внимание уделялось поражению кожи и инфекциям верхних дыхательных путей, поскольку они с повышенной частотой отмечались в исследовании баликатаiba. Однако их не было выявлено. Выводы: два года лечения Оданакатибом женщин в постменопаузе с низкой МПК повышали минеральную плотность в позвоночнике и Total hip дозозависимым способом. Изменения маркеров костного обмена также были дозозависимыми. Безопасность и переносимость Оданакатиба не отличались от плацебо.

Недавно было опубликовано продолжение этого исследования – его третий год. Наблюдались 189 женщин, была проведена пе-

рерандомизация. Те, кто ранее получал препарат, принимали плацебо, а те, кто принимал плацебо, теперь получали 50 мг препарата 1 раз в неделю.

Важно было рассмотреть и эффективность, и безопасность, и эффект прекращения лечения препаратом. У пациентов, которые стали принимать плацебо, МПК снизилась. В отличие от бисфосфонатов, Оданакатиб не кумулируется в костной ткани, и это делает его более «мобильным препаратом» – при прекращении приема эффект сразу же исчезает. У тех пациентов, которые ранее получали плацебо, а теперь начали принимать препарат, минеральная плотность продолжала расти. Это отличает препарат от бисфосфонатов. При приеме бисфосфонатов в определенный момент МПК снижается, а здесь же она продолжала нарастать. Выводы: 3 года лечения Оданакатибом сопровождались прогрессивным повышением МПК. Препарат хорошо переносился. Маркеры резорбции оставались подавленными. Маркеры костеобразования вернулись практически к исходным показателям. Эффект Оданакатиба был обратимым – при отмене маркеры резорбции медленно повышались, МПК медленно снижалась. Таким образом, Оданакатиб – новый перспективный препарат для лечения постменопаузального остеопороза. При его приеме происходит селективное подавление резорбции. Он эффективно и быстро повышает МПК, хорошо переносится, эффект обратим.

Хочется отметить, что исследование продолжается, сейчас проводится III фаза. В нем участвуют женщины с постменопаузальным остеопорозом, рандомизировано 16200 человек. Одна группа получает 50 мг препарата раз в неделю, другая – плацебо плюс витамин D. Учитываются морфометрические переломы позвонков, переломы шейки бедра, внепозвонковые переломы. Будем ждать результатов.



Остеопороз: от проверенных стандартов к новейшим технологиям

Приверженность пациентов с малоэнергетическими переломами костей к диагностике и лечению системного остеопороза



В.И. Хрулев, к.м.н.,
РНИИТО им. Р.Р. Вредена, г. Санкт-Петербург

Целью нашего исследования было изучение приверженности пациентов с малоэнергетическими переломами верхних конечностей и позвоночника к диагностике и лечению системного остеопороза.

Объектами исследования стали мужчины старше 60 лет и женщины старше 50 лет, обратившиеся в травматологические клиники Санкт-Петербурга с впервые выявленными малоэнергетическими переломами: дистального отдела костей предплечья, проксимального отдела плечевой кости, компрессионных тел позвонков.

На первом этапе исследования проходило собеседование с травматологом-ортопедом в травматологическом пункте, заполнение врачом первичной анкеты пациента, соответствующего критериям, направление на консультацию в поликлинику при ФГУ РНИИТО им. Р.Р. Вредена. На втором этапе пациента осматривал врач-специалист в поликлинике, заполнял регистрационную карту, информировал о высоком риске возможном наличии остеопороза, и, соответственно, высоком риске малоэнергетических переломов и рекомендовал выполнить денситометрию. Пациент проходил двустороннюю рентгеновскую абсорбциометрию на аппарате Lunar фир-

мы GE. Обследовались поясничный отдел позвоночника и проксимальный отдел левой бедренной кости. Регистрационная карта включала паспортные данные, факторы риска остеопороза, предшествующее лечение, результаты денситометрии, назначенное лечение, данные динамического наблюдения (контрольная денситометрия, вновь случившиеся переломы и т.д.). На третьем этапе пациент проходил повторный прием в поликлинике с результатами денситометрии. Врач заносил данные о состоянии костной ткани в карту, назначал лечение.

В исследовании, проводившемся с мая 2009 года по 2010 год, уча-

ствовало 11 травматологических пунктов Санкт-Петербурга. За это период к специалисту было направлено 248 пациентов, из них на прием обратилось лишь 77 пациентов, что составило 32% (рис. 9).

Консультация специалиста по направлению из травмпункта осуществлялась бесплатно. Среди обратившихся к специалисту пациентов преобладали женщины (99%), средний возраст составлял 62 года. Основная локализация переломов – кости предплечья (68%, 52 человека), затем плечевая кость (19%, 15 человек) и тела позвонков (13%, 10 человек) (рис. 10).

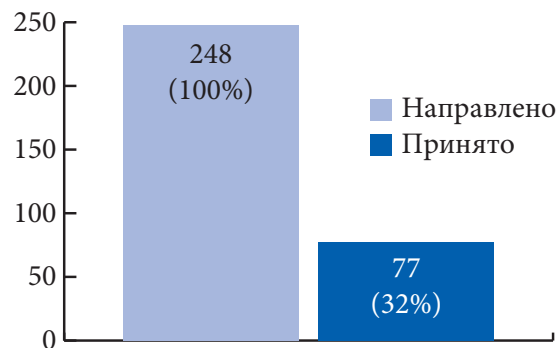


Рис. 9. Приверженность пациентов с малоэнергетическими переломами к обследованию у специалиста на выявление остеопороза по направлению врачей травматологических пунктов



Остеопороз: от проверенных стандартов к новейшим технологиям

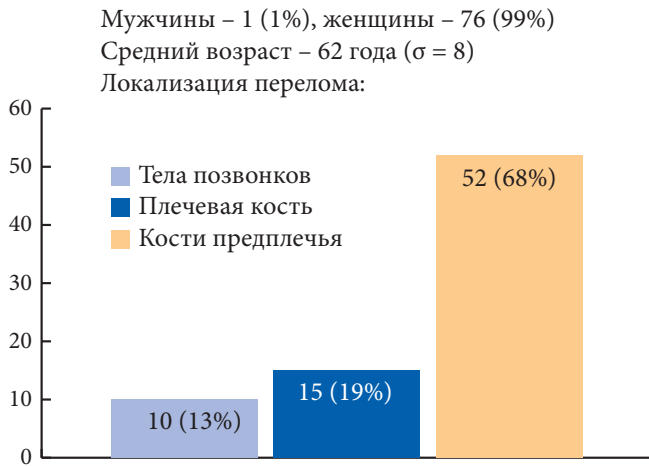


Рис. 10. Основные характеристики обследованной группы

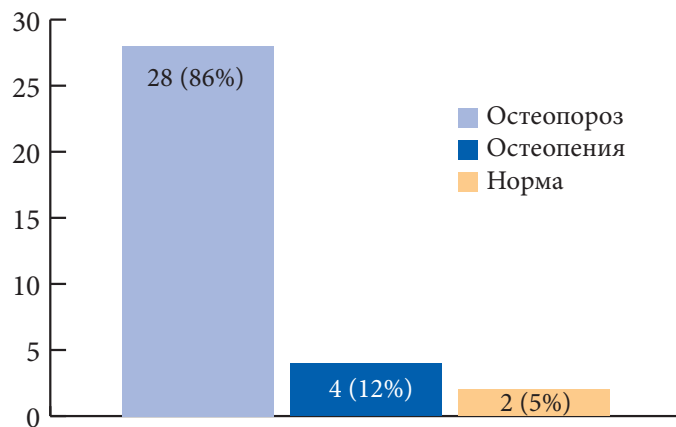


Рис. 11. Диагнозы пациентов

Из них на повторный прием пришло всего 34 человека (44%). Минеральная плотность костной ткани в среднем составила: в поясничном отделе позвоночника $-2,4$ SD (1,0), шейки бедренной кости $-1,6$ SD (0,95). По результатам всех исследований с учетом факторов риска, данных о случившемся переломе и данных денситометрии диагноз «остеопороз» был установлен 86% пациентов (28 человек). Диагноз «остеопения» был поставлен 12% (4 человека). Норма была зафиксирована у 5% (2 человека) (рис. 11).

В соответствии с диагнозом назначалось лечение. При норме или остеопении было рекомендовано минимизировать факторы риска, назначались препараты кальция и витамина D3. Пациентам с остеопорозом также было рекомендовано минимизировать факторы риска, и назначался алендронат 70 мг и витамин D3 2800 МЕ один раз в неделю, препараты кальция.

Итак, по результатам исследования выявлены следующие факты. Приверженность пациентов с малоэнергетическими переломами к обследованию у специалистов на направлении врачей травмпунктов составила 32%. Приверженность обратившихся к специалисту пациентов к выполнению денситометрии составила 44%. Подавляющую часть пришедших на консультацию составили женщины (99%). У большинства пациентов обследованной группы (83%) диагностирован остеопороз.

Подготовила Я. Соловьева



Тел./факс: +7 (495) 721-88-66

E-mail: expo@mediexpo.ru

www.mediexpo.ru; www.ncagip.ru

Организаторы:

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Общество репродуктивной медицины и хирургии
- Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов (РАГЭ)
- Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ)
- Конгресс-оператор «МЕДИ Ивент»



17–21 января 2011 года



Место проведения:

Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ

V Международный конгресс по репродуктивной медицине



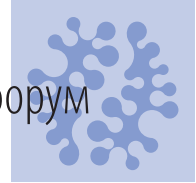
Взгляд врачей различных специальностей на профилактику, диагностику и лечение остеопороза

Проблема остеопороза – одна из важнейших проблем здравоохранения не только в России, но и во всем мире. Ежегодно в мире происходит более 1,5 миллионов остеопоротических переломов. По данным Российской Ассоциации по остеопорозу, в России этим заболеванием страдают каждая третья женщина и каждый четвертый мужчина. Вот почему остеопороз требует пристального внимания врачей разных специальностей – как в плане его профилактики и диагностики, так и в лечении данного заболевания. 11–12 ноября 2010 года в конференц-зале Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского состоялась I научно-практическая конференция с международным участием «Взгляд врачей различных специальностей на профилактику, диагностику и лечение остеопороза» под председательством профессоров Б.В. Агафонова, А.В. Древаля, О.М. Лесняк, М.К. Магилл и доктора Д.Р. Фаулер. Организаторами мероприятия выступили: Министерство здравоохранения Московской области, ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», факультет усовершенствования врачей МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, Российская Ассоциация по остеопорозу и ГК «Медфорум».

Научная тематика первого дня конференции была посвящена медикосоциальному значению остеопороза в мире, в частности, в России, США. Однако, как отметил в своем приветственном слове к участникам конференции Г.А. Оноприенко, директор МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, член-корреспондент РАМН, профессор, в России значению системного остеопороза в ухудшении качества жизни пожилых граждан долгое время не придавали серьезного значения. «Сейчас мы осознаем, насколько важно не только изучать эту проблему, но и пропагандировать методы профилактики остеопороза среди людей старшего возраста, чтобы они чувствовали себя комфортно», – подчеркнул он. Между тем в США данное заболевание давно находится в центре внимания врачей

первичного звена, что неудивительно, ведь, по словам М.К. Магилла, председателя семейной и профилактической медицины Медицинской школы Университета Юты (США), 80% пациентов с характерными жалобами обращаются именно к врачам общей практики. Качеству медицинской помощи и уровню знаний населения и врачей по остеопорозу в России (на примере Московской области) был посвящен доклад А.В. Древаля, главного эндокринолога Московской области, руководителя отделения терапевтической эндокринологии факультета усовершенствования врачей МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, д. м. н., профессора. Его выступление основывалось на исследовании, проведенном среди врачей и жителей Московской области (МО). Одной из целей исследования было выявление

спектра специалистов, занимающихся остеопорозом (ОП), и определение качества медицинского обслуживания. Для этого был проведен анкетный опрос 503 врачей МО 17 специальностей со стажем работы от одного года до 52 лет. Выяснилось, что ведением больных с ОП занимаются, в первую очередь, эндокринологи, ревматологи, неврологи и акушеры-гинекологи. Причем, 71% из них назначает больным антиостеопоротические препараты, при этом большинство (56%) применяет для лечения ОП препараты кальция и только 29% врачей применяют бисфосфонаты. По мнению опрошенных специалистов, на качество медицинской помощи больным ОП оказывают влияние высокая стоимость препаратов для лечения остеопороза, отсутствие федеральной программы по ОП и низкая



О.М. Лесняк и Г.А. Оноприенко



А.В. Древаль

оснащенность денситометрами. Для того чтобы выяснить степень осведомленности населения МО о данном заболевании и профилактических методах предупреждения остеопороза, параллельно было проведено анкетирование методом случайной выборки 2023 респондентов, не страдающих ОП, в возрасте от 20 лет и до 93 лет. Результаты показали, что 56% опрошенных уже слышали о проблеме ОП и 44% – о профилактике заболевания. Основными источниками информации об остеопорозе названы врачи-терапевты (31%), телевидение (29%), газеты (25%) и радио (21%). 28% респондентов занимались профилактикой ОП самостоятельно. В основном – женщины в возрасте 50–59 лет (37%). Гораздо реже профилактику заболевания проводили люди в возрасте до 30 лет (18%) и старше 70 лет (19%). Основываясь на результатах исследования, профессор А.В. Древаль озвучил следующие выводы: для оптимизации качества лечения больных остеопорозом в МО необходимо повысить уровень знаний врачей, улучшить материально-техническую базу и ввести ОП в ранг социально-значимых заболеваний, следует также повышать информированность населения о методах профилактики остеопороза с помощью СМИ и врачей первичного звена.

Безусловно, остеопороз – актуальная проблема, требующая пристального внимания и органов управле-

ния здравоохранения, и научного сообщества. По словам О.М. Лесняк, вице-президента Российской ассоциации по остеопорозу, ведущей кафедрой общей врачебной практики Уральской государственной медицинской академии, д. м. н., профессора, каждая третья женщина и каждый четвертый мужчина в России страдают остеопорозом, а у 40% жителей нашей страны определяются признаки остеопении. Это означает, что 34 миллиона россиян имеют риск низкоэнергетических переломов. В целом каждую минуту в РФ у людей старше 50 лет происходит 7 переломов позвонков и 17 внепозвонко-

вых переломов, а каждые пять минут – перелом шейки бедра. «Система помощи больным с переломом бедра в России не организована, – утверждает профессор О.М. Лесняк. – Около четверти больных не обращаются за медицинской помощью, госпитализируются только 33–46% пострадавших, 12–14% получают оперативное пособие. Летальность после перелома проксимального отдела бедра в ряде российских городов доходит до 45–52%».

Вот почему так важно вовремя диагностировать такое заболевание, как остеопороз. Как известно, «золотым стандартом» диагностики



Гости мероприятия



Леска Хэдли

остеопороза является DXA денситометрия. В настоящее время в России из имеющихся 167 таких аппаратов больше половины установлены в Москве, в городах же Сибири и Дальнего Востока работают всего 16 аппаратов. При этом проведение денситометрического исследования в России не входит в программу госгарантий. Но в 2008 году ВОЗ опубликован принципиально новый подход к прогнозированию риска переломов: расчет 10-летнего абсолютного риска переломов на основе оценки клинических факторов риска в комбинации с результатом исследования МПК в шейке бе-



Д.Р. Фаулер

дра или без него (FRAX™). Расчет проводится с помощью компьютерной программы на сайте www.shef.ac.uk/FRAX. Ресурс доступен любому врачу, имеющему доступ в Интернет. Использование FRAX для прогнозирования риска переломов позволяет более точно характеризовать степень риска и назначать лечение в зависимости от достижения определенного порога вмешательства. Леска Хэдли, врач отделения семейной медицины, председатель секции терапии центра «Джей-Пи-Эс Хелт Нетуорк», Форт-Уорт, штат Техас (США) посвятила свое выступление диагностике и профилактике эпизодов падений у пациентов пожилого и старческого возраста. «Почему это так важно? Потому что осложнения, развившиеся в результате падений, являются основной причиной смерти от травм у людей старше 65 лет, – поясняет она. – Американское гериатрическое общество совместно с Британским гериатрическим обществом и Американской академией хирургов-ортопедов даже разработали объединенные рекомендации, целью которых является оптимизировать обследование и последующие вмешательства, направленные на предупреждение падений у большого пожилого и старческого возраста». Врачу необходимо уметь проводить опрос пациентов с падениями в анамнезе, комплексную оценку существующих факторов риска паде-

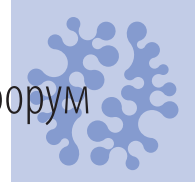
ний, знать эффективные способы вмешательства, направленные на снижение риска.

С доказательными методами выявления, диагностики и ведения пациентов с остеопорозом в семейной медицине в США познакомил участников конференции профессор М.К. Магилл. Он рекомендовал российским медикам назначать всем своим пациентам старше 50 лет витамин D и кальций, всем женщинам старше 65 лет и мужчинам старше 70 лет проводить регулярный скрининг (ДЭРА, FRAX), лечить остеопороз при $T < -2,5$, лечить остеопению при T от $-1,5$ до $-2,5$, если вероятность перелома бедра в ближайшие 10 лет составляет более 3% или вероятность перелома от падения в ближайшие 10 лет составляет более 20%.

В США остеопения и остеопороз по тяжести заболевания являются важнейшими проблемами общественного здравоохранения. Как правило, женщины данными недугами страдают чаще, чем мужчины. Оказывает ли влияние применение женщинами контрацептивов на развитие остеопороза? Этой теме была посвящена научная программа второго дня. Ответ на данный вопрос лежал в основе выступления Д.Р. Фаулер, вице-президента по академическим вопросам медицинского центра «Джей-Пи-Эс Хелт Нетуорк», Форт-Уорт, штат Техас (США), ма-



М.К. Магилл



гистра естественных наук. В США проживают 62 миллиона женщин детородного возраста. Из 43 миллионов фертильных, ведущих половую жизнь женщин 89% применяют контрацепцию, так как не желают беременности. Согласно ряду исследований, между женщинами, принимавшими оральные контрацептивы, и контрольной группой существенная разница в МПК не выявлена. Некоторые исследования показывают, что МПК снижается у пациенток, длительно использующих парэнтеральные контрацептивы, что не отмечено в случаях попеременного применения парэнтеральных и комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Из инъекционных контрацептивов в США доступен лишь один – Деро-Provera (ДМРА), так вот в данном случае была отмечена связь между применением ДМРА и увеличением вероятности переломов. Вот почему Общество специалистов медицины юношеского возраста, Американская коллегия акушеров и гинекологов, ВОЗ рекомендуют применять Деро-Provera при условии соответствующего консультирования. По мнению Е.Н. Андреевой, заведующей отделением эндокринной гинекологии ФГУ «Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий», профессора, применение методов контрацепции важно для женщин всех возрастных

категорий – от юного до периода перименопаузы. Более того, перспективные рандомизированные исследования по эффективности и безопасности КОК доказывают возможность широкого использования этих препаратов, как с контрацептивной, так и с лечебной и профилактической целью. Например, использование КОК вызывает снижение риска развития миомы матки на 17% каждые 7 лет использования, приводит к снижению риска развития колоректального рака на 20%, способствует снижению частоты ревматоидного артрита на 50%. Как правило, хрупкость, ломкость костей наблюдается у людей пожилого возраста. Однако низкая минеральная плотность кости может встречаться и у молодых девушек, активно занимающихся спортом. Врач Э.А. Джой, действительный член Американской коллегии спортивной медицины (ACSM), Отделение семейной и профилактической Медицины, Университет Юты, г. Солт-Лейк-Сити (США), в своем выступлении дала представление о принятом в Северной Америке подходе к выявлению низкой МПК у спортсменок, дальнейшему ведению пациенток и определению низкой МПК как части «Триады спортсменки». Понятие «Триада спортсменки» охватывает три отдельных, но тесно взаимосвязанных состояния: энергетический дефицит,

менструальную дисфункцию, низкую минеральную плотность кости. Вот почему полноценное питание имеет исключительную важность для спортсменок, а отсутствие менструации нельзя считать нормальной адаптацией для занятий спортом. А в диагностике и лечении этого состояния у спортсменок должна принимать участие команда представителей разных специальностей.

Несмотря на серьезность и значимость проблемы, остеопороз на сегодняшний день в большинстве стран Восточной Европы и Центральной Азии не признан на государственном уровне как важнейшая социальная проблема здравоохранения. А ведь только в России остеопорозом страдают 14 миллионов человек, у 20 миллионов выявлена остеопения. Многие российские клиницисты, выступая на конференции, среди проблем, усугубляющих ситуацию, особенно отмечали низкую информированность населения о проблеме остеопороза и недостаток квалифицированных медицинских кадров. Между тем необходимо, чтобы Россия достигла международных стандартов помощи больным остеопорозом, что позволит обеспечить снижение заболеваемости, как на индивидуальном, так и на популяционном уровне. ❁

Подготовила
Светлана Евстафьева



Слушатели на докладе О.М. Лесняк



Эндокринологические аспекты в педиатрии

16–17 ноября 2010 г. в здании Правительства Москвы состоялась IV городская научно-практическая конференция «Эндокринологические аспекты в педиатрии». Конференция проходила в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение города Москвы и Московского региона». Впервые мероприятие, организаторами которого выступили Правительство Москвы и Департамент здравоохранения Москвы, транслировалось в режиме онлайн.

Ранняя диагностика заболеваний у детей дает возможность применять эффективные методы лечения, которые являются малоуспешными на более поздних стадиях патологического процесса. Например, уже доказано, что все дети с синдромом Дауна имеют врожденный гипотиреоз. Следовательно, их умственное развитие напрямую зависит от того, как скоро врач назначит специфическую терапию для лечения этой эндокринной патологии. Немаловажная роль в выявлении того или иного эндокринного заболевания у детей в первые дни их жизни отводится неонатальной

скрининговой программе. На сегодняшний день в мире скринируются от 7 до 30 заболеваний у детей в постнатальном периоде. В России система контроля ранней диагностики в виде неонатального скрининга пока ведется по 5 патологиям. Причем, как отметил в своем выступлении А.Г. Румянцев, главный педиатр Департамента здравоохранения Москвы, директор ФГУ ФНКЦ детской гематологии, член-корр. РАМН, д. м. н., профессор, этот дорогостоящий и сложный мониторинг требует высокой организации труда. Начиная с 2006 года, в Москве с помощью скринин-

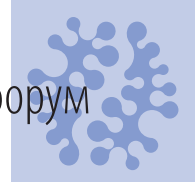
говой программы было обследовано 5 миллионов новорожденных. В результате было выявлено 2043 случая врожденного гипотиреоза и 663 случая адреногенитального синдрома. Сейчас в ряде развивающихся стран применяется метод дородового скрининга. Начало ему положило открытие, сделанное в 1996 году ученым из Сингапура. Он установил, что ребенок, находясь в утробе матери, обменивается с ней клетками. Таким образом, из крови будущей мамы можно выделить нуклеиновую кислоту ее ребенка, что в конечном итоге сегодня позволяет скринировать 10 генетических забо-



Приветственное слово А. Г. Румянцева



М. Б. Анциферов, О. В. Духарева, В. А. Петеркова



леваний будущего младенца. У женщин появляется выбор – оставить тяжелобольного или избавиться от него. В случае если женщина рождает малыша с патологией, врачи смогут приступить к лечению чуть ли не с момента его рождения. Вполне вероятно, что с приобретением необходимого оборудования, подобный мониторинг получит развитие и в Москве.

На сегодняшний день эндокринные заболевания детей занимают четвертое место среди других тяжелых патологий. Благодаря развитию современной диагностики и, в целом, всей эндокринологической службы Москвы, за последние 10 лет в два раза увеличилась выявляемость детей с различными эндокринными патологиями. Если пять-шесть лет тому назад наиболее распространенной среди них была патология щитовидной железы, то сейчас на первое место выходит ожирение. «Количество детей с ожирением увеличилось в три раза, – отмечает О.В. Духарева, главный детский эндокринолог Департамента здравоохранения Москвы, к.м.н. – Причем за последние шесть лет на 32,4% выросло число страдающих зарегистрированным ожирением детей в возрасте от 3 до 7 лет». Бесспорно, по тяжести осложнений, сложности лечения сахарный диабет опережает все остальные патологии. В целом за последние 15 лет картина распространения сахарного диабета (СД) типа 1 существенно не менялась, однако патология стала в два раза чаще регистрироваться среди подростков. Значительную помощь в контроле течения заболевания и ведением соответствующей коррекции в лечении сахарного диабета оказывают окружные детские эндокринологические отделения (ДОО), созданные на базе городских детских поликлиник в 2007 году. Отделения имеют в своем составе школу сахарного диабета, кабинет экспресс-диагностики, где, кроме определения глюкозы крови, глюкозы мочи и кетонов, имеется возможность определения гликированного гемоглобина и микроальбуминурии. Учитывая результаты трехлетней работы по постоянному диспансерному наблюдению детей с сахарным диабетом на базе окруж-

ных отделений, можно отметить их огромную роль в предупреждении развития осложнений заболевания и, тем самым, ранней инвалидизации детей с сахарным диабетом типа 1. Трудно переоценить значение деятельности «Тиреокабинетов» ДОО в своевременном выявлении различных заболеваний щитовидной железы, а также организации динамического контроля их течения на фоне терапии и создание «Тиреоэстра». Создание детских эндокринологических отделений с увеличением штатов детских эндокринологов и расширением диагностических возможностей явилось реальным шагом для воплощения основных направлений дальнейшего совершенствования эндокринологической помощи детскому населению Москвы. В планах на ближайшую перспективу – создание Центра патологии пола, где будут работать специалисты самых разных направлений. Безусловно, ранняя диагностика той или иной патологии у ребенка, а также своевременно начатое грамотное лечение позволяют существенно снизить тяжесть заболевания и затем передать его во взрослую поликлиническую службу с менее серьезными осложнениями. «Задача педиатров и эндокринологов – обеспечить оптимальное физическое и половое развитие детям и подросткам с различными заболеваниями эндокринной системы, передать пациента хорошо компенсированным и предоставить терапевту самую полную информацию», – подчеркнула В.А. Петеркова, главный детский эндокринолог Минздрава РФ, директор Института детской эндокринологии ФГУ ЭНЦ, профессор, д. м. н. Как уже отмечалось ранее, то, с какой скоростью растет количество детей, страдающих ожирением во всем мире, вызывает беспокойство медицинского сообщества. В 2008 году был даже принят международный консенсус по профилактике и лечению ожирения у детей. В России за последние 30 лет количество детей с ожирением увеличилось в 4 раза, подростков – в 3 раза. На сегодняшний день их насчитывается около 3 миллионов. Ожирение – это мультисистемное заболевание, которому



Выступление В. А. Петерковой

сопутствуют артериальная гипертензия, нарушение липидного обмена, метаболический синдром, сахарный диабет, заболевание коры надпочечников, синдром поликистозных яичников, различные психологические проблемы и многое другое. Вот почему так важно его выявление на ранней стадии, чтобы не дать развиваться в дальнейшем тяжелой патологии. Как отметила профессор В.А. Петеркова, у 50% детей, страдающих ожирением, определяется метаболический синдром. Метаболический синдром является основой для дальнейшего развития диабета типа 2 в зрелом возрасте. В качестве лечения ребенку с ожирением назначают диету, физические нагрузки и лекарственную терапию. Но начинается оно с беседы с родителями, ведь подчас именно низкий уровень знаний родителей о возможных осложнениях ожирения, о важности формирования стереотипа правильного питания у детей с самого раннего возраста может стать причиной неэффективности лечения. Сегодня данной патологии придается настолько важное значение, что для усовершенствования ее профилактики и лечения в ряде детских поликлиник Москвы были открыты школы рационального питания для детей и подростков с избыточным весом и их родителей. ❁

Подготовила
Светлана Евстафьева

ООО «Медфорум»

Адрес: 127422, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7713571722	КПП 771301001	Сч. №	40702810700422001372
Получатель ООО «Медфорум»			
Банк получателя ОАО «УРАЛСИБ», г. Москва		БИК Сч. №	044525787 30101810100000000787

СЧЕТ № ЭФЭнд/11 от 20 декабря 2010 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакотерапия в эндокринологии» на 2011 год (комплект №1-6) + 2 спецвыпуска	шт	1	2700-00	2700-00
Итого:					2700-00
Без налога (НДС).					-
Всего к оплате:					2700-00

Всего наименований 1, на сумму 2700.00
Две тысячи семьсот рублей 00 копеек

Руководитель предприятия

(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Синицына С.А.)



Подписка осуществляется также через альтернативные агентства:

ООО «Интер-Почта»	(495) 500-00-60
ООО «Артос-Гал»	(495) 160-58-48
ООО «ЦДИ Орикон-Плюс»	(495) 937-49-58
ООО «Урал-Пресс»	(495) 789-86-36 (37)
ООО «Коммерсант-Курьер»	(843) 291-09-99
ООО «Медико-фармацевтическое агентство»	(495) 332-03-10
МК-Периодика	(495) 672-70-89

Для стран СНГ и зарубежья:

ООО «Информнаука»	(495) 787-38-73
-------------------	-----------------

ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

Группа компаний
«Медфорум»
работает
на фармацевтическом
рынке России
с 1997 года
и является
экспертом
в области
образовательных
программ
(конференций, лекций,
тренингов),
освещения сателлитных
симпозиумов
на конгрессах,
консалтинга
и промоакций
для врачей
основных
специализаций.

- ◆ В рамках национального проекта «Здоровье» Группой компаний «Медфорум» совместно с Министерством здравоохранения России, ведущими медицинскими научно-исследовательскими институтами и вузами страны создан постоянно действующий оргкомитет по проведению профессиональных образовательных программ.
- ◆ К сфере реализации данного проекта относится организация профессиональных медицинских форумов с международным участием в Москве, Санкт-Петербурге и регионах России.
- ◆ Издательский дом «Медфорум» с 2005 года выпускает журналы «Вестник семейной медицины» для практикующих врачей, «Аптечный бизнес» для провизоров и фармацевтов, а также линию журналов «Эффективная фармакотерапия», которые выходят по всем направлениям медицины. С 2010 года выходит журнал «Hi+Med. Высокие технологии в медицине».
- ◆ Солидный научный уровень изданий, актуальная тематика, доступность изложения, современная форма подачи материала помогают практикующему врачу всегда находиться на высоком профессиональном уровне.



УДОБНАЯ
ШПРИЦ-РУЧКА
ФЛЕКСПЕН® 7

НАЧАЛО
ТЕРАПИИ
1 РАЗ В ДЕНЬ⁶

НА 40%
МЕНЬШЕ
ДИНАМИКА
НАБОРА
ВЕСА⁵

БЕЗОПАСНОСТЬ³
И НИЗКИЙ РИСК
ГИПОГЛИКЕМИИ⁴

ЭФФЕКТИВНЫЙ
КОНТРОЛЬ
HbA_{1c}^{1,2}

ЖИТЬ,
побеждая
диабет!

Левемир® Ожидай & получай больше

Ссылки: 1. Blonde L, et al. Patient directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets – the TITRATE™ Study. Diabetes, Obesity and Metabolism 2009; 11: 623-631. 2. Hermansen K, et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006; 29(6): 1269-74. 3. Deigard A, and et al. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a meta-analysis. Diabetologia. Published online 17 October 2009. 4. Phillips-Tanaka A, et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. Clin Ther 2006; 28(10): 1649-61. 5. Rosenstock J, et al. A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when added to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. Diabetologia 2008; 51: 408-416. 6. Данный режим дозирования рекомендован EMEA. Рекомендации по применению инсулина Левемир®, зарегистрированные на территории РФ, представлены в инструкции по медицинскому применению препарата на русском языке. 7. Lawton S, Berg B. Comparative evaluation of FlexPen®, a new prefilled insulin delivery system, among patients and healthcare professionals. Diabetes 2001; 50 (Suppl 2): A440.

Краткая информация для специалистов о препарате Левемир®
Левемир® ФлексПен® (Levemir® FlexPen®)
Регистрационный номер ПС-000596.
Торговое название: Левемир® ФлексПен®.
МНН: Инсулин детемир.

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения.
Состав: В 1 мл препарата содержится активное вещество: инсулин детемир – 100 ЕД; вспомогательные вещества: глицерол, фенол, метакрезол, цинка ацетат, натрия гидрофосфата дигидрат, натрия хлорид, кислота хлорводородная или натрия гидроксида, вода для инъекций. Одна шприцовочная содержит 3 мл раствора, эквивалентного 300 ЕД. Одна единица инсулина детемир содержит 0,142 мг бесцветного инсулина детемир. Одна единица инсулина детемир (ЕД) соответствует одной единице человеческого инсулина (МЕ).

Показания к применению: сахарный диабет.
Способ применения и дозы: Левемир® ФлексПен® предназначен для подкожного введения. Доза и кратность введения препарата Левемир® ФлексПен® определяется индивидуально в каждом конкретном случае. Лечение препаратом Левемир® ФлексПен® в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами, рекомендуется начинать с одной дозы в сутки в дозе 10 ЕД или 0,1-0,2 ЕД/кг. Доза препарата Левемир® ФлексПен® должна подбираться индивидуально на основании показателей глюкозы плазмы. На основ-

ании результатов исследований, ниже представлены рекомендации по титрованию дозы.

Средние значения глюкозы плазмы, измеренные самостоятельно перед завтраком	Коррекция дозы препарата Левемир® ФлексПен®, ЕД
> 10,0 ммоль/л (180 мг/дл)	+ 8
9,1-10,0 ммоль/л (163-180 мг/дл)	+ 6
8,1-9,0 ммоль/л (145-162 мг/дл)	+ 4
7,1-8,0 ммоль/л (127-144 мг/дл)	+ 2
6,1-7,0 ммоль/л (109-126 мг/дл)	+ 2
Если любое единичное значение глюкозы плазмы:	
3,1-4,0 ммоль/л (56-72 мг/дл)	- 2
< 3,1 ммоль/л (< 56 мг/дл)	- 4

Если препарат Левемир® ФлексПен® используется как часть базис-болюсного режима, его следует назначать 1 или 2 раза в день исходя из потребности пациента. Пациенты, которым требуется применение препарата дважды в день для оптимального контроля уровня гликемии, могут вводить вечернюю дозу либо во

время ужина, либо перед сном, либо через 12 часов после утренней дозы. Левемир® ФлексПен® вводится подкожно в область бедра, передней брюшной стенки или плеча. Места инъекций следует менять даже при введении в одну и ту же область.
Коррекция дозы: как и при использовании других инсулинов, у пожилых пациентов и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью следует более тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина детемир индивидуально. Корректировка дозы может быть также необходима и при усилении физической активности пациента, изменении его обычной диеты или при сопутствующем заболевании.
Перевод с других препаратов инсулина: перевод с инсулина средней продолжительности действия и пролонгированных инсулинов на препарат Левемир® ФлексПен® может потребовать коррекции дозы и времени введения. Как и при использовании других препаратов инсулина, рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы в крови во время перевода и в первые недели назначения нового препарата. Возможно, потребуются коррекция сопутствующей гипогликемической терапии (доза и время введения короткодействующих препаратов инсулина или доза пероральных гипогликемических препаратов).
Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину детемир или любому из компонентов препарата. Не рекомендуется применять препарат

Левемир® ФлексПен® у детей до 6 лет, т.к. клинические исследования у детей младше 6 лет не проводились.
Применение в период беременности и грудного вскармливания: клинический опыт применения инсулина детемир во время беременности и грудного вскармливания ограничен. Исследования репродуктивной функции у животных не выявили различий между инсулином детемир и человеческим инсулином в показателях эмбриотоксичности и тератогенности. В целом, необходимо тщательное наблюдение беременных женщин с сахарным диабетом в течение всего срока беременности, а также при планировании беременности. Потребность в инсулине в I триместре беременности обычно уменьшается, затем во II и III триместрах возрастает. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности. У кормящих женщин может потребоваться коррекция дозы инсулина и диеты.
Побочное действие: побочные реакции, наблюдаемые у пациентов, применяющих препарат Левемир® ФлексПен®, являются в основном дозозависимыми и развиваются вследствие фармакологического эффекта инсулина. Гипогликемия, как правило, является наиболее частым побочным эффектом.
Условия отпуска из аптек: по рецепту.
Производитель: Ново Нордиск А/С Ново Арле, DK-2880 Басселанде, Дания.
Полную информацию см. ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.



Представительство компании Ново Нордиск А/С
Россия, 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, 38, офис 11
Телефон: +7 495 956 11 32, факс: +7 495 956 50 13
Горячая линия «Сахарный диабет»: 8 800 3333 706
(звонок по России бесплатный)
www.novonordisk.ru www.novonordisk.com

Левемир®
(инсулин детемир)